

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 449**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2011 E 11757294 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2616465**

54 Título: **Triazin-oxadiazoles**

30 Prioridad:

13.09.2010 US 382158 P

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

12.02.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BARKER, OLIVER;
BENTLEY, JONATHAN;
BOCK, MARK G.;
CAIN, THOMAS;
CHOVATIA, PRAFUL;
DOD, JENNIFER RUTH;
EUSTACHE, FLORENCE;
GLEAVE, LAURA;
HARGRAVE, JONATHAN;
HEIFETZ, ALEXANDER;
LAW, RICHARD;
RAOOF, ALI y
WILLOWS, DAVID**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 559 449 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

Triazin-oxadiazoles

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos triazin-oxadiazoles; a procedimientos para la preparación de tales triazin-oxadiazoles; a composiciones farmacéuticas que comprenden tales triazin-oxadiazoles opcionalmente en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos; a tales triazin-oxadiazoles
 10 opcionalmente en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos como medicamento; a tales triazin-oxadiazoles opcionalmente en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos para el tratamiento de dolor crónico, tales como síntomas positivos de dolor crónico por ejemplo parestesias, disestesias, hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo y al uso de tales triazin-oxadiazoles para la preparación de una composición farmacéutica (medicamento) para el tratamiento de dolor crónico, tales como síntomas positivos de dolor crónico por ejemplo parestesias, disestesias, hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo así como síntomas negativos por ejemplo pérdida de sensibilidad.

Antecedentes de la invención

15 Los compuestos de la presente invención son bloqueantes de canales de sodio, en particular inhibidores selectivos del canal de sodio activado por voltaje 1.7 (Nav1.7) que está implicado en dolor. Puesto que otros subtipos de canales de sodio están implicados en diferentes procesos fisiológicos esenciales tales como actividad cardiaca (Nav1.5), contracción muscular (Nav1.4) y neurotransmisión en el SNC (Nav1.1, 1.2 y 1.6), se cree que la selectividad para Nav1.7 está asociada con la posible eliminación de efectos secundarios.

20 Se describen varios bloqueantes de Nav1.7: El péptido de veneno de tarántula Pro-TX-II es un potente inhibidor de Nav1.7 (Schmalhofer *et al*, Molecular Pharmacology 2008, 74, 1476-1484). Se describen una serie de bloqueantes de Nav1.7 de benzacepinona que muestran actividad en modelos farmacológicos preclínicos de dolor (Williams *et al*, Biochemistry, 2007, 46(50), 14693-14703; McGowan *et al*, Anesth Alng, 2009, 109, 951-958). Se describen amino-tiazoles y amino-piridinas como inhibidores de Nav1.7 (documento WO2007109324) y se describen isoxazoles como
 25 inhibidores de Nav1.7 (documento WO2009010784).

Se describen 1,2,4-oxadiazoles como inhibidores de Nav1.7 en los documentos WO2011/103196 y WO2010/0022055.

30 Parece que mutaciones sin sentido en SCN9A, el gen que codifica para Nav1.7, están vinculadas a la indiferencia congénita al dolor (CIP) (Cox *et al*, Nature, 2006, 444(7121), 894-898). Los pacientes con CIP son esencialmente indiferentes completamente a sensaciones que provocarían dolor en la mayoría de los individuos, por ejemplo fracturas óseas, quemaduras, abscesos dentales, apendicitis y partos. Simultáneamente, pueden distinguir otras sensaciones, tales como estímulos térmicos (calor/frío) y táctiles (afilado/romo) (Goldberg *et al*, Clinical Genetics, 2007, 71(4), 311-319).

35 Informes clínicos recientes indican que la adquisición de mutaciones funcionales en Nav1.7 humano están asociadas normalmente con varios estados patológicos graves. Se ha asociado la eritemalgia primaria con mutaciones T2573A y T2543C en Nav1.7 (Yang *et al*, Journal of Medical Genetics, 2004, 41(3), 171-4). El trastorno de dolor extremo paroxístico se describe en asociación con las mutaciones M1627K, T1464I y I1461T ubicadas en la zona de compuerta de inactivación de Nav1.7 (Fertleman *et al*, Neuron, 2006, 52(5), 767-774).

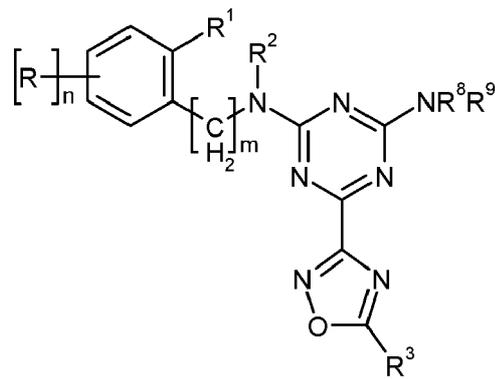
Por tanto, la inhibición selectiva de los canales Nav1.7 puede proporcionar una analgesia global.

40 Por tanto, existe la necesidad continua de compuestos que puedan ser útiles para tratar y prevenir trastornos o enfermedades que responden a la inhibición de Nav1.7, particularmente de compuestos con eficacia, tolerabilidad y/o selectividad mejoradas.

45 Se han notificado triazinas relacionadas, pero estructuralmente distintas, por ejemplo como inhibidores de cinasas por Janssen (documento WO2004009562); como inhibidores de integrina por Biochem Pharma (documento WO2000075129).

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a triazin-oxadiazoles de fórmula (I) y/o sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



(I)

en la que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

5 halógeno-

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-;

R² se selecciona de

hidrógeno-

10 alquil C₁-C₇-

haloalquil C₂-C₇-

aminoalquil C₂-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

15 hidroxialquil C₂-C₇-

alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

cianoalquil C₂-C₇-;

o

20 R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-

aminoalquil C₁-C₇-

25 N-alquil C₁-C₇-aminoalquil-C₁-C₇-

- N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil-C₁-C₇-
- hidroxialquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- 5 cianoalquil C₁-C₇;
- R se selecciona de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- 10 alcoxi C₁-C₇-
- ciano-
- haloalcoxi C₁-C₇-
- nitro;
- C(O)-O-R', en el que R' se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxilo C₁-C₇; haloalquilarilo C₁-C₇; arilalquil C₁-C₇; heteroarilo; heteroariloalquil C₁-C₇; heterociclilo;
- 15 -S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-cicloalquilo C₃-C₁₀; -S(=O)₂-alcoxilo C₁-C₇;
- R³ se selecciona de
- (a) -L-Y, en el que
- L- se selecciona de un enlace directo; -(CH₂)_p-, -C(O)-, -NR⁷-, -NR⁷-C(O)- o -C(O)-NR⁷-, en el que p se selecciona de 1, 2 ó 3
- 20 R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₇
- Y se selecciona de cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, espirociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- halógeno-;
- 25 alquil C₁-C₇;
- haloalquil C₁-C₇;
- haloalquil C₁-C₇-oxialquilo C₁-C₇; haloalquil C₁-C₇-oxialquil C₁-C₇-oxilo;
- alcoxi C₁-C₇; alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇; NC-alcoxi C₁-C₇;
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇;
- 30 cicloalquil C₃-C₁₀-oxialquil C₁-C₇;
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-oxi-;
- cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-;

- cicloalquil C₃-C₁₀-NR⁷-alquil C₁-C₇-, en el que R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₇;
- cicloalquil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;
- alquenilo C₂-C₇; haloalquenilo C₂-C₇;
- hidroxi-;
- 5 hidroxialquil C₁-C₇-;
- haloalquil C₁-C₇-oxi-;
- amino-;
- N-alquil C₁-C₇-amino-;
- N-haloalquil C₁-C₇-amino-;
- 10 N-heterociclil-amino-, N-cicloalquil C₃-C₁₀-amino-, en los que el heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con haloalquil C₁-C₇-oxi, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀ y alcoxilo C₁-C₇;
- N-cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-amino-;
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-; N,N-di-haloalquil C₁-C₇-amino-;
- 15 N,N-di-heterociclil-amino-, N,N-di-cicloalquil C₃-C₁₀-amino- en los que el heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con haloalquil C₁-C₇-oxi, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀ y alcoxilo C₁-C₇;
- ciano-; oxo;
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-;
- alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;
- arilo; arilalquil C₁-C₇-; ariloxilo;
- 20 heterociclilo;
- heterociclil-alquil C₁-C₇-; heterociclil-oxi-;
- heterociclil-oxialquil C₁-C₇-; aril-oxialquil C₁-C₇-; heteroaril-oxialquil C₁-C₇-; hidroxi-carbonil-;
- S-haloalquilo C₁-C₇; -S-alquilo C₁-C₇; -S-arilo;
- haloalquil C₁-C₇-S-alquilo C₁-C₇; alquil C₁-C₇-S-alquilo C₁-C₇;
- 25 -S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-haloalquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-arilo; -S(=O)₂-heteroarilo;-S(=O)₂-NR⁴R⁴; -S(=O)₂-heterociclilo;
- haloalquil C₁-C₇-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; alquil C₁-C₇-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇;
- S(=O)-alquilo C₁-C₇; -S(=O)-haloalquilo C₁-C₇; -S(=O)-alcoxilo C₁-C₇; -S(=O)-cicloalquilo C₃-C₁₀;
- C(O)-alquilo C₁-C₇; -C(O)-haloalquilo C₁-C₇; -C(O)-alcoxilo C₁-C₇; -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₀;
- 30 -C(O)O-alquilo C₁-C₇; -C(O)O-cicloalquilo C₃-C₁₀; -C(O)O-haloalquilo C₁-C₇; -C(O)O-alcoxilo C₁-C₇;
- C(O)-NR⁴R⁴ o -NHC(O)-R⁴, en los que
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₇ y alcoxilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno;

o R⁴ y R^{4a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, y en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con arilo, ariloxi-, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇, y dicho arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇.

o

(b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

R⁵ y R^{5a} se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxilo C₁-C₇; haloalquilarilo C₁-C₇; arilalquil C₁-C₇; arilo; heteroarilo; heteroarilalquil C₁-C₇; heterociclilo; indano; o R⁵ y R^{5a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-9 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

en el que dicho cicloalquilo C₃-C₁₀; arilo, heteroarilo, heterociclilo e indano están sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, haloalquil C₁-C₇-oxi-, haloalquil C₁-C₇-oxialquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-oxialquilo C₁-C₇ e hidroxialquilo C₁-C₇;

m es 0-1; y

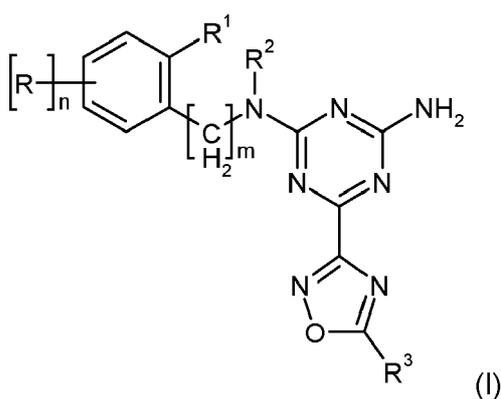
n es 0-2;

R⁸ es hidrógeno y R⁹ se selecciona de hidrógeno, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-, alquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇ y haloalquilo C₁-C₇;

con la condición de que se excluyan 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N₂-metil-N₂-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina y 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N,N,N'-metil-N'-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

6-[5-(2-Furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N₂-metil-N₂-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina, (CAS-899373-19-4) y 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N,N,N'-metil-N'-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (CAS-899373-21-8) son compuestos de una biblioteca química.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a triazin-oxadiazoles de fórmula (I) y/o sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en la que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

halógeno-

alquil C₁-C₇-

- haloalquil C₁-C₇;
- R² se selecciona de
- hidrógeno-
- alquil C₁-C₇-
- 5 haloalquil C₂-C₇-
- aminoalquil C₂-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
- hidroxialquil C₂-C₇-
- 10 alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- cianoalquil C₂-C₇;
- o
- R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- 15 alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- aminoalquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- 20 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- hidroxialquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- cianoalquil C₁-C₇;
- 25 R se selecciona de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- 30 ciano-
- haloalcoxi C₁-C₇-

nitro;

R³ se selecciona de

(a) -L-Y, en el que

-L- se selecciona de un enlace directo; -(CH₂)_p-, -C(O)-, -NR⁷-, -NR⁷-C(O)- o -C(O)-NR⁷-,

5 en el que p se selecciona de 1, 2 ó 3

R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇

Y se selecciona de cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

10 alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-

hidroxi-

15 haloalquil C₁-C₇-oxi-

amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

ciano-

20 alcoxi C₁-C₇-carbonil-

hidroxi-carbonil-

-C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R⁴_i se selecciona de hidrógeno,

25 o R⁴ y R⁴_i junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

o

(b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

30 R⁵ y R⁵_i se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

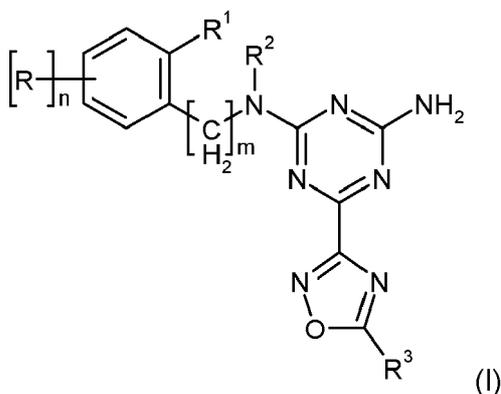
m es 0-1; y

n es 0-2;

con la condición de que se excluya 6-[5-(2-furanyl)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N2-metil-N2-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

6-[5-(2-Furanyl)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N2-metil-N2-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina, (CAS-899373-19-4) es un compuesto de una biblioteca química.

5 En un segundo aspecto, la invención se refiere al uso de triazin-oxadiazoles de fórmula (I) y/o sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en la que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

10 halógeno-

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-;

R² se selecciona de

hidrógeno-

15 alquil C₁-C₇-

haloalquil C₂-C₇-

aminoalquil C₂-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

20 hidroxialquil C₂-C₇-

alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

cianoalquil C₂-C₇-;

o

25 R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- aminoalquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- 5 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- hidroxialquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- cianoalquil C₁-C₇-;
- 10 R se selecciona de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- 15 ciano-
- haloalcoxi C₁-C₇-
- nitro;
- R³ se selecciona de
- (a) -(CH₂)_p-Y, en el que
- 20 p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e
- Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- 25 haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-
- hidroxi-
- haloalquil C₁-C₇-oxi-
- 30 amino-
- N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

ciano-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

hidroxi-carbonil-

5 -C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

10 o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

o

(b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

R⁵ se selecciona de hidrógeno, bencilo, indanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxiranilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₇;

15 R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇,

o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

m es 0-1; y

20 n es 0-1;

con la condición de que se excluya 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N2-metil-N2-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

Siempre que se mencione un compuesto o compuestos de fórmula (I), además también se pretende incluir N-óxidos de tales compuestos, tautómeros de los mismos, y/o una sal (preferiblemente aceptable farmacéuticamente) de los mismos.

25 Para fines de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y siempre que sea apropiado, los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

El término "halógeno" se usa en el presente documento para describir, a menos que se establezca otra cosa, un grupo seleccionado de fluoro (flúor), cloro (cloro), bromo (bromo) o yodo (yodo).

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado completamente saturado ramificado, incluyendo ramificación individual o múltiple, o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se proporcione otra cosa, alquilo se refiere a restos hidrocarbonados que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares. Normalmente, los grupos alquilo tienen 1-7, más preferiblemente 1-4 carbonos.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más grupos halo tal como se define en el presente documento. El haloalquilo puede ser mono-haloalquilo, di-haloalquilo o poli-haloalquilo incluyendo per-haloalquilo. Un mono-haloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos di-haloalquilo y poli-haloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferente grupos halo dentro del alquilo. Normalmente, el poli-haloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Los ejemplos no limitativos de haloalquilo incluyen fluoro-metilo, di-fluoro-metilo, tri-fluoro-metilo, cloro-metilo, di-cloro-

metilo, tri-cloro-metilo, penta-fluoro-etilo, hepta-fluoro-propilo, di-fluoro-cloro-metilo, di-cloro-fluoro-metilo, di-fluoro-etilo, di-fluoro-propilo, di-cloro-etilo y dicloro-propilo. Un per-haloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere grupos hidrocarbonados saturados o parcialmente insaturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-12 átomos de carbono. A menos que se proporcione otra cosa, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen entre 3 y 10 átomos de anillo de carbono o entre 3 y 7 átomos de anillo de carbono. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos a modo de ejemplo incluyen octahidroindilo, decahidronaftilo, 10 biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo. Los grupos hidrocarbonados tricíclicos a modo de ejemplo incluyen adamantilo. Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere preferiblemente a ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "alqueno C₂-C₇" se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene desde 2 hasta 5 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen etenilo, propenilo, butenilo y pentenilo. A menos que se especifique una estructura particular, los términos butenilo y pentenilo, etc. incluyen todos los posibles isómeros E y Z.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos, tricíclico de 14 carbonos. Ejemplos de "arilo" son fenilo y naftilo. Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere preferiblemente a fenilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos o anillo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros insaturado, que portan el número más alto posible de dobles enlaces conjugados en el/los anillo(s), que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que el N y S también pueden estar oxidados opcionalmente en diversos estados de oxidación. El "heteroarilo" puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. "Heteroarilo" puede incluir anillos condensados o con puente así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heteroarilo incluyen piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, tiofenilo, benzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 30 tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, oxadiazolilo, tal como 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiadiazolilo, tal como 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tal como 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, triazinilo, tal como 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,3,5-triazinilo, tetrazolilo. Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere preferiblemente a furanilo, tiofenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, pirimidinilo, oxazolilo.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos o anillo monocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que el N y S también pueden estar oxidados opcionalmente en diversos estados de oxidación. El "heterociclilo" también puede unirse a un heteroátomo o un átomo de carbono. "Heterociclilo" puede incluir grupos condensados o con puente así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heterociclilo incluyen dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 40 pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo así como derivados de di-, tetra-, hexa-, octa- o decahidro de "heteroarilo". Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere preferiblemente a morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, dihidrobenzofuranilo. Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" en el contexto de Y se refiere preferiblemente a tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidrobenzofuranilo. Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" en el contexto de un anillo heterocíclico formado por R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos o por R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos o por R⁶ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se refiere preferiblemente a morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo.

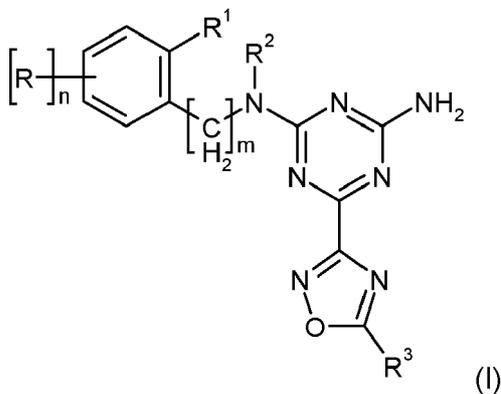
50 Tal como se usa en el presente documento, el término "espirociclilo" se refiere a un "heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros" tal como se definió anteriormente en el presente documento que está condensado con un segundo anillo saturado de 3 a 6 miembros por medio de un único átomo, y en el que el segundo anillo contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Tal como se usa en el presente documento, el término "oxi" se refiere a un grupo de unión -O-.

55 El término "oxo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sustituyente oxígeno bivalente, es decir =O.

Tal como se usa en el presente documento, todos los sustituyentes se escriben de un modo en el que se muestra el orden de los grupos funcionales (grupos) de los que están compuestos. Los grupos funcionales se definieron anteriormente en el presente documento. El punto de su unión se indica con un guión (-) o un signo igual (=), según sea apropiado.

- 5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

R¹ se selecciona de

- 10 hidrógeno-
 halógeno-
 alquil C₁-C₇-
 haloalquil C₁-C₇-;

R² se selecciona de

- 15 hidrógeno-
 alquil C₁-C₇-
 haloalquil C₂-C₇-
 aminoalquil C₂-C₇-
 N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

- 20 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
 hidroxialquil C₂-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-
 cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
 cianoalquil C₂-C₇-;

- 25 o

R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- aminoalquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- 5 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- hidroxialquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- cianoalquil C₁-C₇-;
- 10 R se selecciona de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- 15 ciano-
- haloalcoxi C₁-C₇-
- nitro;
- R³ se selecciona de
- (a) -(CH₂)_p-Y, en el que
- 20 p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e
- Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- 25 haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-
- hidroxi-
- haloalquil C₁-C₇-oxi-
- 30 amino-
- N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-
 ciano-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

hidroxi-carbonil-C(O)-NR⁴R⁴, en el que

5 R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

10 o

(b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

R⁵ se selecciona de hidrógeno, bencilo, indanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxiranilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₇;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇,

15 o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

m es 0-1; y

n es 0-1;

20 con la condición de que se excluya 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N2-metil-N2-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

6-[5-(2-Furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N2-metil-N2-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina, (CAS-899373-19-4) es un compuesto de una biblioteca química.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

25 R¹ se selecciona de

hidrógeno-

halógeno-

alquil C₁-C₄-

haloalquil C₁-C₄-.

30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

cloro-

35 fluoro-

metil-.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ se selecciona de

5 hidrógeno-

fluoro-.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R² se selecciona de

10 hidrógeno-

alquil C₁-C₄-

haloalquil C₂-C₄-

N,N-di-alquil C₁-C₂-aminoalquil C₂-C₄-

hidroxialquil C₂-C₄-

15 alcoxi C₁-C₂-alquil C₂-C₄-

cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₇-.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R² se selecciona de

20 hidrógeno-

metil-

etil-

isopropil-

2,2,2-trifluoro-etil-

25 N,N-di-metil-amino-etil

hidroxi-etil-

metoxi-etil-

ciclopropil-metil-.

30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R² se selecciona de

hidrógeno-

metil-

etil-

2,2,2-trifluoro-etil-

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 R¹ y R² se seleccionan juntos de

-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂- o -CH₂-CH=CH-.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ y R² se seleccionan juntos de

10 -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

15 cloro-

fluoro-

metil-;

R² se selecciona de

hidrógeno-

20 alquil C₁-C₄-

haloalquil C₂-C₄-

N,N-di-alquil C₁-C₂-aminoalquil C₂-C₄-

hidroxialquil C₂-C₄-

alcoxi C₁-C₂-alquil C₂-C₄-

25 cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₇-.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R se selecciona de

halógeno-

30 alquil C₁-C₄-

haloalquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-

ciano-.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R se selecciona de

cloro-

5 fluoro-

metil-

trifluorometil-

metoxi-

ciano-.

10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R³ se selecciona de

-(CH₂)_p-Y, en el que

p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e

15 Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-

20 alcoxi C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-

hidroxi-

haloalquil C₁-C₇-oxi-

amino-

25 N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

ciano-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

hidroxi-carbonil-

30 -C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

o R⁴ y R^{4'} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S.

5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R³ se selecciona de

- Y, en el que

Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de

10 halógeno-

alquil C₁-C₄-

haloalquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-

cicloalquil C₃-C₇-oxi-

15 hidrox-

haloalquil C₁-C₄-oxi-

amino-

ciano-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-

20 hidrox-carbonil-

-C(O)-NR^{4'}R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄;

R^{4'} se selecciona de hidrógeno,

25 o R⁴ y R^{4'} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R³ se selecciona de

30 fenilo, furanilo, tiofenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, pirimidinilo, oxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, dihidrobenzofuranilo que no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

alquil C₁-C₄-

35 haloalquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-

- cicloalquil C₃-C₇-oxi-
- hidroxi-
- haloalquil C₁-C₄-oxi-
- amino-
- 5 ciano-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-
- C(O)-NR⁴R⁴, en el que
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄;
- R⁴ se selecciona de hidrógeno,
- 10 o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo.
- En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
- R³ se selecciona de
- 15 fenilo, furanilo, tiofenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, pirimidinilo, oxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, dihidrobenzofuranilo que no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de
- cloro-
- bromo-
- fluoro-
- 20 metil-
- trifluorometil-
- 2,2,2-trifluoro-etil-
- metoxi-
- ciclopentil-oxi-
- 25 trifluorometil-oxi-
- 2,2,2-trifluoro-etil-oxi-
- amino-
- ciano-
- metoxi-carbonil-
- 30 -C(O)-NR⁴R⁴, en el que
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo;
- R⁴ se selecciona de hidrógeno,

o R⁴ y R^{4'} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R³ se selecciona de

5 -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

R⁵ se selecciona de hidrógeno, bencilo, indanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxiranilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₇;

R^{5'} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇, o

10 R⁵ y R^{5'} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

m es 0.

15 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

fluoro-;

20 R² se selecciona de

hidrógeno-

alquil C₁-C₄-

haloalquil C₂-C₄-

N,N-di-C₁-C₂-alquil-aminoalquil-C₂-C₄-

25 hidroxialquil C₂-C₄-

alcoxi C₁-C₂-alquil C₂-C₄-

cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₇;

o

R¹ y R² se seleccionan juntos de

30 -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-;

R se selecciona de

halógeno-

alquil C₁-C₄-

haloalquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-

ciano-; y

R³ se selecciona de

-(CH₂)_p-Y, en el que

5 p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e

Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

alquil C₁-C₇-

10 haloalquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-

hidroxi-

haloalquil C₁-C₇-oxi-

15 amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

ciano-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

20 -C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, o

25 R⁴ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S,

m es 0; y

n es 0-1.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

30 R¹ se selecciona de

hidrógeno-

fluoro-;

R² se selecciona de

- hidrógeno-
- alquil C₁-C₄-
- haloalquil C₂-C₄-
- N,N-di-alquil C₁-C₂-aminoalquil C₂-C₄-
- 5 hidroalquil C₂-C₄-
- alcoxi C₁-C₂-alquil C₂-C₄-
- cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₇-;
- o
- R¹ y R² se seleccionan juntos de
- 10 -CH₂-CH₂- o-CH₂-CH₂-CH₂-;
- R se selecciona de
- halógeno-
- alquil C₁-C₄-
- haloalquil C₁-C₄-
- 15 alcoxi C₁-C₄-
- ciano-; y
- R³ se selecciona de
- fenilo, furanilo, tiofenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, pirimidinilo, oxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, dihidrobenzofuranilo que no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de
- 20 halógeno-
- alquil C₁-C₄-
- haloalquil C₁-C₄-
- alcoxi C₁-C₄-
- 25 cicloalquil C₃-C₇-oxi-
- hidroxi-
- haloalquil C₁-C₄-oxi-
- amino-
- ciano-
- 30 alcoxi C₁-C₄-carbonil-
- C(O)-NR⁴R⁴, en el que
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo,

m es 0; y

n es 0-1.

5 En otra realización la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que se selecciona de

6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(3-metilfenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(4-metilfenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

10 6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(3-metoxifenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(4-metoxifenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(3-clorofenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(4-clorofenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

N-metil-N-fenil-6-(5-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

15 N-metil-N-fenil-6-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

N-metil-N-fenil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

N-metil-6-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

6-[5-(6-ciclopentoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

N-(2-fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

20 N-(3-fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

N-(4-fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

N-(2-cloro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-o-tolil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

N-metil-6-[5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

25 N-bencil-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

N-etil-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamina,

6-[5-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

6-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

30 6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

- N-metil-N-fenil-6-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-isopropil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 5 6-(5-bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(3-cloro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(3-cloro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(2,3-difluorofenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 10 6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-(5-furan-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-etil-N-fenil-6-(5-tiazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-fenil-6-(piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-fenil-6-[5-(1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 15 N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-{5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(3-bromopiridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-6-[5-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-6-(5-morfolin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 20 N-metil-N-fenil-6-(5-piperidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(4,5-dimetil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(3-amino-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 25 6-[5-(3-amino-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-(5-tiazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(2-amino-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(5-amino-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(6-amino-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 30 N-metil-N-fenil-6-[5-(tetraidro-piran-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-[5-(tetraidro-piran-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

- N-metil-6-[5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 5 N-metil-6-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-(5-benzofuran-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-(5-imidazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-[5-(tetrahidro-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 10 N-metil-N-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(2-dimetilamino-etil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 2-[4-amino-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil-amino}-etanol,
 bencilamida del ácido 3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico,
 15 ciclopentilamida del ácido 3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico,
 éster etílico del ácido 3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico,
 6-[5-(3-metoxi-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 metilamida del ácido 5-[3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-tiofen-2-carboxílico,
 6-[5-(2-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 20 6-[5-(2,4-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 5-[3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridin-2-carbonitrilo,
 (5-[3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona,
 2-[3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-benzonitrilo,
 6-[5-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 25 éster metílico del ácido 5-[3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-tiofen-2-carboxílico,
 N-(3-cloro-fenil)-6-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(3-cloro-fenil)-6-[5-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(3-fluoro-fenil)-6-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-(3-fluoro-fenil)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 30 N-(3-fluoro-fenil)-N-metil-6-[5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(2-fluoro-fenil)-6-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

ES 2 559 449 T3

- N-(2-fluoro-fenil)-6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-6-[5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-m-tolil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 5 N-metil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-m-tolil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-etil-6-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-etil-6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-etil-N-fenil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-etil-6-[5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 10 N-(3-fluoro-fenil)-6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(3-fluoro-fenil)-N-metil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(3-cloro-fenil)-6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(3-clorofenil)-N-metil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(3-cloro-fenil)-N-metil-6-[5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 15 N-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(2,5-difluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(2-fluoro-5-metil-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(2-fluoro-3-metil-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 20 N-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(2,5-difluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(2-fluoro-3-metil-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-(2-fluoro-3-metil-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 25 N-(2,3-difluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-(5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-(5-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 4-(3,4-dihidroquinolin-1-il)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2-amina,
 N-(3-fluorofenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 30 6-[5-(5-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-(2-metoxi-etil)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,

- N-metil-N-fenil-6-(5-pirimidin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-ciclopropilmetil-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 5 6-[5-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-(5-tiazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-6-[5-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-6-(5-oxazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-6-(5-oxazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 10 N-metil-6-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-fenil-6-(5-tiazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 N-metil-N-fenil-6-(5-pirrolidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina,
 6-[5-(3-metoksi-2-piridil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina;
 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(trifluorometoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 15 6-{5-[6-(ciclopropilmetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(2-fluorofenil)-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 6-{5-[6-(ciclopropilmetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(3-fluorofenil)-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 6-{5-[6-(ciclopropilmetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(3-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 6-(5-{[3-(4-fluorofenoksi)azetidina-1-il]carbonil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 6-{5-[6-(ciclopropilmetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(2-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 20 6-{5-[6-(ciclopropilmetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(2,3-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 6-{5-[6-(ciclopropilmetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(2,3-difluorofenil)-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 2-N-metil-6-{5-[6-(oxolan-3-iloksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 6-{5-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 6-(5-{6-[(2-metoxietoksi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 25 2-N-metil-6-(5-{6-[(oxolan-3-iloksi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(1R,5S)-8-(3,3,3-trifluoropropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 6-{5-[6-(ciclopropilmetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 2-N-etil-2-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 30 6-[5-(6-etoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(propan-2-iloksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

- 2-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-{5-(3-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5 6-{5-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(2-metoxietil)-2-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(2-metoxietil)-4-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-(6-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 10 1-[4-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-2,2,2-trifluoroetan-1-ona;
- 6-{5-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 1-[4-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona;
- 1-[4-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]etan-1-ona;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 15 1-[4-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- 6-{5-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-{5-[4-(fenoximetil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetoksi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-1-sulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 20 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{1-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonil]piperidin-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[1-(etanosulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-2-sulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[1-(bencenosulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[1-(bencilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 25 2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetoksi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]metil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(fenilsulfanil)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(propan-2-ilsulfanil)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 30 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(4-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonil]metil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-(5-{4-[(bencenosulfonil)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(propano-2-sulfonil)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(propano-2-sulfonil)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 3-[(4-amino-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2-il)amino]benzoato de metilo;
- 6-[5-(2-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5 6-[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(2,4-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 10 2-N-(3-metanosulfonilfenil)-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-etil-6-[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-etil-6-[5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-etil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-etil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 15 2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-6-[5-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(2-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-etil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-etil-6-[5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-etil-2-N-fenil-6-[5-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 20 6-{5-[(2-metoxifenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-1-sulfonil)pirrolidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-2-sulfonil)pirrolidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{1-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonil]pirrolidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[1-(bencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 25 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)pirrolidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(6-[[1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(1-bencilpirrolidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 30 6-(5-{6-[(ciclopropilmetoxi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

- 2-N-fenil-6-[5-(6-[[1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
6-(5-{6-[(ciclopropilmetoxi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
2-N-fenil-6-(5-{6-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
6-{5-[6-(ciclobutoximetil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5 6-(5-{4-[(ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
6-{5-[4-(ciclobutoximetil]piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
6-(5-{4-[(ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
6-{5-[4-(ciclobutoximetil]piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 10 3-{4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
2-N-fenil-6-{5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
2-N-fenil-6-[5-(piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
3-{4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 15 3-{4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
3-{4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
3-{4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
2-N-(3-fluorofenil)-6-{5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 20 3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
6-{5-[(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
6-[5-(ciclopentilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 2-N-(3-fluorofenil)-6-{5-[(morfolin-4-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
3-{4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-[(3R)-oxolan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 25 3-{4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
6-[5-(ciclopentilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-(3-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
6-[5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 30 6-[5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

ES 2 559 449 T3

- 2-N-(4-fluorofenil)-6-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(ciclohexilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 5 2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-(5-{2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(5-aminopiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-(3-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 10 3-{4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-(oxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 6-[5-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 15 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 20 3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-[[6-metoxipiridin-3-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 2-N-metil-6-[5-(3-fenoxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidin-1-il]carbonil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 25 2-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(3-clorofenil)-6-[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-(5-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 30 2-N-fenil-6-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

ES 2 559 449 T3

- 2-N-metil-6-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(3-clorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(3-cloropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- N-[1-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-4-il]-2,2,2-trifluoroacetamida;
- 5 6-[5-(2-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(piperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}piridin-2-carboxilato de metilo;
- 10 5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida;
- 6-[5-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}piridin-2-carboxamida;
- 15 6-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}piridin-3-carboxilato de metilo;
- 5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclobutilpiridin-2-carboxamida;
- 5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclopropilpiridin-2-carboxamida;
- 5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(ciclopropilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}piridin-2-carboxilato de propan-2-ilo;
- 20 5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}piridin-2-carboxilato de ciclopentilo;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-carboxamida;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{5-[1-(pirrolidin-1-il)etil]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 25 [5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}piridin-2-il]metanol;
- 1-[6-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}piridin-3-il)etan-1-ona;
- 5-{3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piridin-2-carboxilato de metilo;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-{5-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 30 6-(5-{6-[(ciclobutilamino)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 1-[5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]etan-1-ona;
- 6-[5-(4-etenilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5 6-[5-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-1-sulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-2-sulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[1-(etanosulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{1-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonil]azetidid-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 10 5-(3-{4-amino-6-[(2-metoxietil)(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de metilo;
- 2-N-(2-metoxietil)-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[1-(bencenosulfonil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 15 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(6-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(6-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfinil]metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 20 2-N-fenil-6-{5-[6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfinil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(6-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonil]metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 25 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{[4-(3,3,3-trifluoropropiliden)piperidin-1-il]carbonil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{5H,6H,7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(3,3,3-trifluoropropiliden)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 30 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-(5-{6-[(oxolan-3-il)amino]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-[[5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]oxi]acetoniitrilo;

- 6-[5-(6-ciclobutoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(propan-2-il)amino]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-(5-{6-[(ciclopropilmetil)amino]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona;
- 5 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-[[1r,4r]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil]amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 10 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(2,5-difluorofenil)-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 15 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 1-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperazin-1-il]-2,2,2-trifluoroetan-1-ona;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 20 2-N-fenil-6-(5-{5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(4-fenilpiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- (2R)-2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 25 1-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-fenilpiperidin-4-ol;
- 6-{5-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{5-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 30 6-[5-(4-metoxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-{5-[6-(oxan-4-iloxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

ES 2 559 449 T3

- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-fenil-6-{5-[6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-(5-{6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(propan-2-ilsulfanil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(propano-2-sulfanil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(ciclopropilmetil)piridin-3-carboxamida;
- 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(ciclopropilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 10 2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclobutilpiridin-3-carboxamida;
- 6-{5-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclopropilpiridin-2-carboxamida;
- 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclobutilpiridin-2-carboxamida;
- 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida;
- 15 2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclopropilpiridin-3-carboxamida;
- 2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-carboxilato de ciclopropilmetilo;
- 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de ciclopropilmetilo;
- 2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-carboxilato de ciclopentilo;
- 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de ciclopentilo;
- 20 2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-carboxamida;
- 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 6-[5-(1-bencilazetidid-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 1-[3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidid-1-il]etan-1-ona;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidid-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 25 6-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-bencil-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida;
- 30 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonil]piperazin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-fenil-6-{5-[6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

ES 2 559 449 T3

- 2-N-metil-6-{5-[6-(fenoximetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[6-(fenoximetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5 2-N-fenil-6-{5-[6-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 10 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-[(propan-2-iloxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-fenil-6-{5-[(1R,5S,6S)-6-[(propan-2-iloxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 15 6-{5-[6-[(ciclopentiloxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[6-[(ciclopentiloxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]metil]piperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 20 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-(5-[[6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 25 6-(5-[[6-[(ciclopentiloxi)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-(5-[[6-(fenoximetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il]carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(3-fluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 30 2-N-(2-fluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(3-clorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(4-fluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(2,3-difluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 35 2-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(6-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

- 2-N-(3,4-difluorofenil)-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(2,4-difluorofenil)-2-N-metil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(2-etoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(4-metanosulfonilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(4-aminociclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- N-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo;
- 4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexan-1-ol;
- 10 N-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-2-metilpropanamida;
- N-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-2-ciclopropilacetamida;
- N-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-3,3,3-trifluoropropanamida;
- N-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-2,2,2-trifluoroacetamida;
- 2-N-metil-6-[5-(4-fenoxiciclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 15 2-N-fenil-6-[5-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(3-cloropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-N-metil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-[(3S)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 20 2-N-metil-6-[5-[(3R)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(2-metoxietil)-2-N-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(2-metoxietil)-6-[5-(3-fenoxiazetidina-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-(2-metoxietil)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[(2S)-pirrolidina-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 25 clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[(2R)-pirrolidina-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- (2S)-2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[(2S)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidina-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[(2R)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidina-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[(3R)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolidina-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 30 6-[5-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolidina-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

- 6-{5-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-{5-[(2R)-1-[(2-metilpropano)sulfonil]pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(2R)-1-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonil]pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5 1-[(2R)-2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropiletan-1-ona;
- 1-[(2S)-2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropiletan-1-ona;
- 1-[(2S)-2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- 6-{5-{6-[(ciclopropilmetil)sulfanil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 10 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-{6-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfanil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-{6-[(3,3,3-trifluoropropano)sulfonil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-{6-[(3,3,3-trifluoropropano)sulfonil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-{6-(ciclopropilmetano)sulfonil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-fenil-6-{5-{4-(2,2,2-trifluoroetoksi)piperidin-1-il}carbonil}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 15 6-{5-[(4-etoxipiperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[(4-[(ciclopropilmetoksi)metil]piperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(4-[(2,2,2-trifluoroetoksi)metil]piperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 20 2-N-fenil-6-{5-[(4-[(2,2,2-trifluoroetoksi)metil]piperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[(4-(ciclopropilmetoksi)piperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[(4-[(ciclopropilmetoksi)metil]piperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(4-[(3,3,3-trifluoropropoksi)metil]piperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 25 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]piperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-fenil-6-{5-[(4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]piperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-{5-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 30 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-(piridazin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[2-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

ES 2 559 449 T3

- 2-N-(4-fluorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(2-fluorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5 5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(piridazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(3-etoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[3-(ciclopropilamino)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 10 6-{5-[3-(2-metoxietoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[3-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-(5-{3-[(ciclopropilmetil)amino]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 15 6-{5-[3-(ciclobutilamino)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-(3-fenoxiazetidina-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-[3-(morfolina-4-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-[5-(3-ciclobutoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[3-(propan-2-iloxi)azetidina-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 20 6-[5-(3-metoxiazetidina-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidina-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-[5-[3-(fenoximetil)azetidina-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{3-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]azetidina-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]furan-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 25 6-{5-[3-(ciclopropilmetoxi)azetidina-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[3-(piridin-2-iloxi)azetidina-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-(5-{8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-[4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]piperidina-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-fenil-6-[5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 30 6-[5-(3-fenoxiazetidina-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(propano-2-sulfonil)piperazina-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

- 4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 6-{5-[1-(ciclopropanosulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-(5-[1-(2-metilpropano)sulfonil]piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[1-(butano-2-sulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 5 6-{5-[1-(ciclopentanosulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-6-{5-[1-(2-metilpropil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-2-sulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 4-{3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 6-{5-[1-(ciclopropanosulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 10 6-{5-[1-(butano-2-sulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-2-sulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- 6-{5-[1-(ciclopentanosulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;
- y 4-{3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-N,N-dimetilpiperidin-1-sulfonamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener diferentes formas isoméricas. Tal como se usa en el presente documento, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede unirse a un centro quiral de un átomo de carbono. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, rotámeros, atropisómeros o racematos del compuesto.
- 20 “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. “Diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono
- 25 quiral puede especificarse mediante o bien R o bien S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatoria) en la que rotan el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio. Determinados compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a estereoquímica absoluta, como
- 30 (R)- o (S)-. La presente invención pretende incluir la totalidad de tales posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Pueden prepararse isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. Si el compuesto
- 35 contiene un eje de quiralidad, podría estar presente en forma de atropisómeros, que son isómeros conformacionales, en los que la rotación alrededor de un enlace sencillo está restringida. Los atropisómeros pueden especificarse como el enantiómero o bien (R_a)- o bien (S_a). También se pretende que se incluyan todas las formas rotaméricas. También se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas.

- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que normalmente no son indeseables biológicamente o de otra forma. En muchos casos, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Pueden formarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato,
- 45 bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato,

propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

5 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Pueden formarse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas.

10 Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas 1 a 12 de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

15 Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto original, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similar de Na, Ca, Mg o K), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando pueda ponerse en práctica. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's
25 Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Para fines de aislamiento o purificación, también es posible usar sales no aceptables farmacéuticamente, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres. En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos de fórmula (I) en forma libre y aquéllos en forma de sus sales, incluyendo las sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos o a un compuesto de fórmula (I) anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento se entiende que se refiere al compuesto en forma libre y/o también a una o más sales del mismo, según sea apropiado y conveniente, así como a uno o más solvatos, por ejemplo hidratos.

35 Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las formulas facilitadas en el presente documento excepto porque uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene un número másico o una masa atómica seleccionada. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente definidos en el presente documento, por ejemplo aquéllos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C o aquéllos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^{13}C . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección u obtención de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución tisular de fármaco o sustrato, o en tratamiento de pacientes por radiación. En particular, un compuesto con ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Pueden prepararse generalmente compuestos de esta invención y profármacos de los mismos marcados isotópicamente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más adelante sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo requisitos de dosificación reducida o semivida *in vivo* aumentada o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede definirse mediante el factor de enriquecimiento isotrópico. El término "factor de enriquecimiento isotrópico" tal como se usa en el presente documento significa la razón entre la abundancia isotrópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se indica como deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotrópico

5 para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio del 52,5% en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio del 60%), al menos 4500 (incorporación de deuterio del 67,5%), al menos 5000 (incorporación de deuterio del 75%), al menos 5500 (incorporación de deuterio del 82,5%), al menos 6000 (incorporación de deuterio del 90%), al menos 6333,3 (incorporación de deuterio del 95%), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio del 97%), al menos 6600 (incorporación de deuterio del 99%) o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio del 99,5%).

10 Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados empleados anteriormente. Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquéllos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

15 Los compuestos de la invención, es decir compuestos de fórmula (I) que contienen grupos que pueden actuar como donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fusión o puesta en contacto en disolución de compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislamiento de los cocristales formados de ese modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por tanto, la invención proporciona además
20 cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I). Tal como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes,
25 agentes aromatizantes, colorantes, y similares y combinaciones de los mismos, tal como conocerán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en cuanto que cualquier portador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas o terapéuticas.

30 Por "combinación", quiere decirse o bien una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o bien un kit de partes para la administración combinada donde un compuesto de fórmula (I) y una pareja de combinación pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que las parejas de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico.

35 El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorará síntomas, aliviará estados, ralentizará o retrasará la progresión de una enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar parcialmente un estado, o una enfermedad o trastorno (i) seleccionado de dolor crónico, tal como síntomas positivos
40 de dolor crónico por ejemplo parestesias, disestesias, hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo así como síntomas negativos por ejemplo pérdida de sensibilidad, o (ii) mediada por la desregulación de Nav1.7, o (iii) asociada con la desregulación de Nav1.7, o (iv) caracterizada por la desregulación de Nav1.7; o (2) reducir o inhibir la actividad de Nav1.7. En otra realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico
45 no celular, o un medio, es eficaz para al menos reducir o inhibir parcialmente Nav1.7. Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de un estado, síntoma, o trastorno, o enfermedad dado, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquéllos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, o bien físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o bien ambos. En aún otra realización, "tratar",

“que trata” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retrasar el comienzo o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o el trastorno.

5 Tal como se usa en el presente documento, un sujeto “necesita” un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en calidad de vida de tal tratamiento. Tal como se usa en el presente documento, el término “un”, “una”, “el/la” y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) debe interpretarse que cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente de otra forma por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresiones a modo de ejemplo (por ejemplo “tal como”) proporcionados en el presente documento pretende simplemente aclarar mejor la invención y no supone una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra forma. Los compuestos de la presente invención o bien se obtienen en forma libre, como una sal de los mismos, 10 o bien como derivados de profármacos de los mismos. Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención pueden formar también sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas. 15

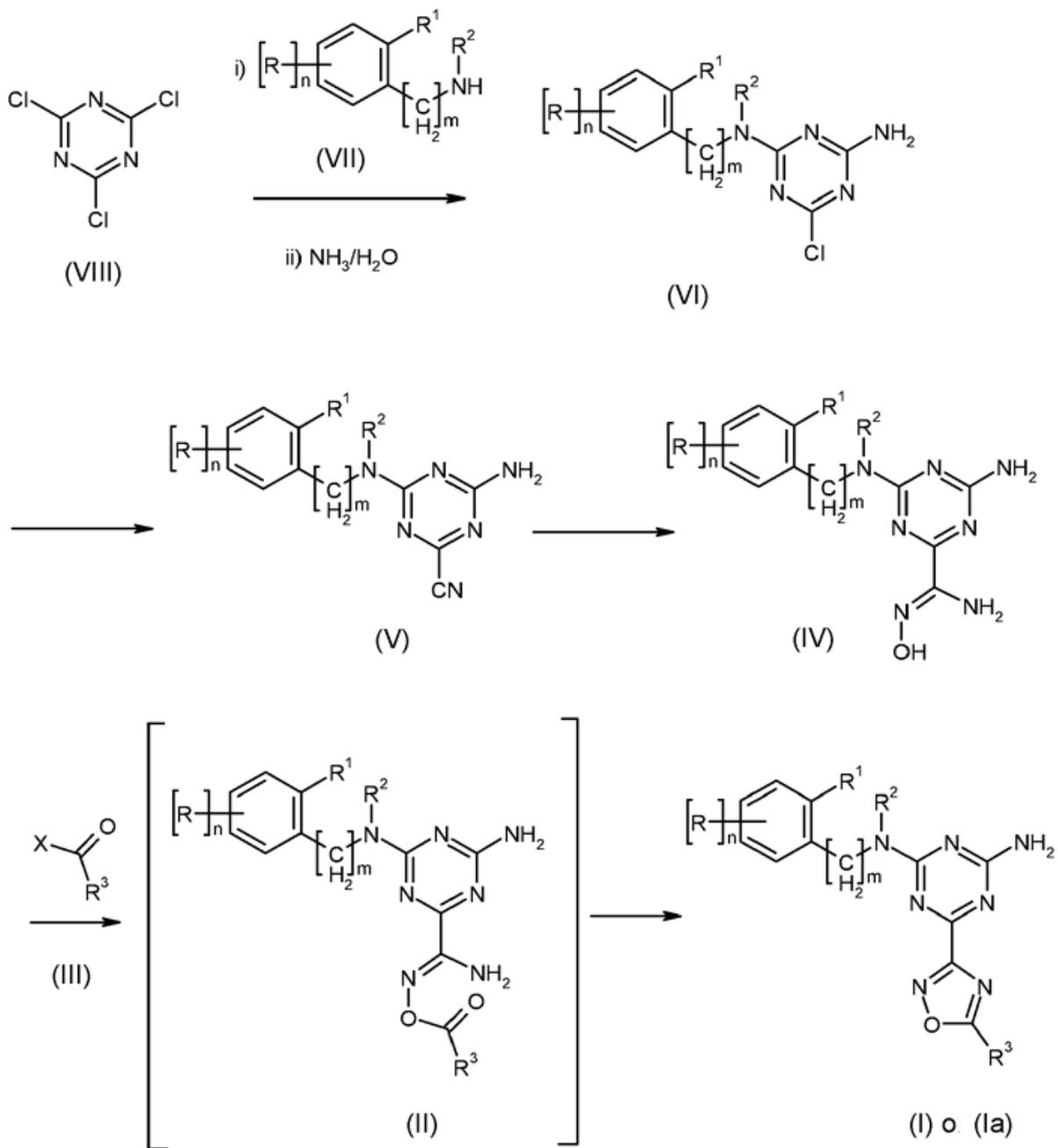
Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

La invención se refiere en un tercer aspecto a la fabricación de un compuesto de fórmula (I) tal como se describió anteriormente.

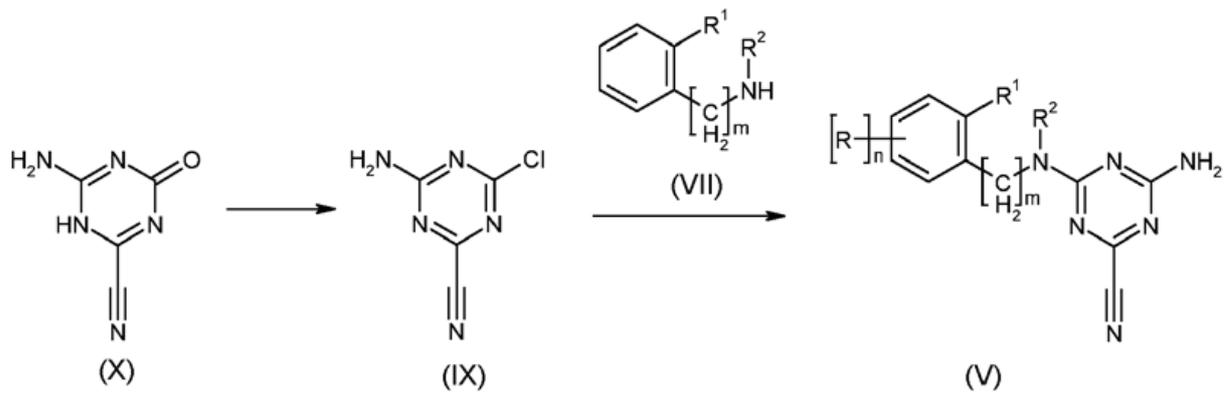
20 Los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos se preparan según procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo se han notificado la síntesis y las estructuras de 2-(5-alkil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazinas 4,6-disustituidas (Russian Chemical Bulletin, 2005, 54(8), 1900-1906), aunque no se han descrito anteriormente para la fabricación de los compuestos de fórmula (I).

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse según los esquemas 1 a 4.

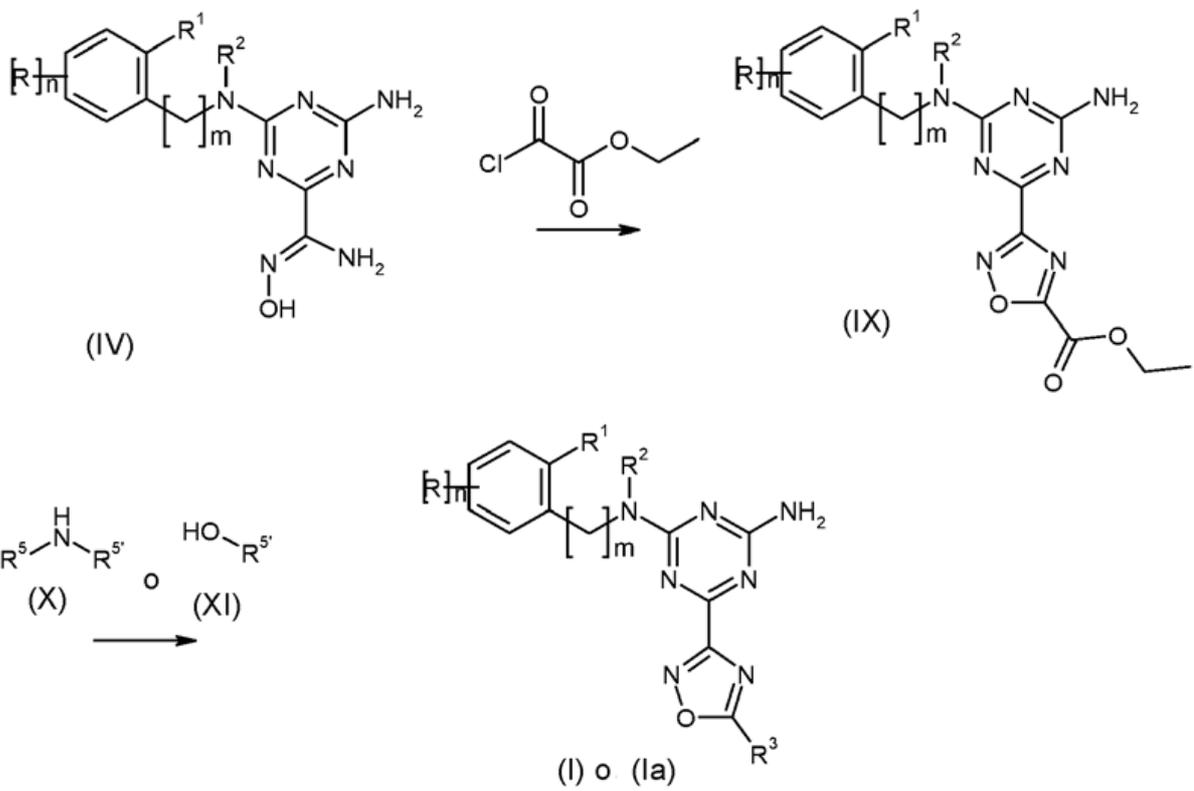
25 Esquema 1



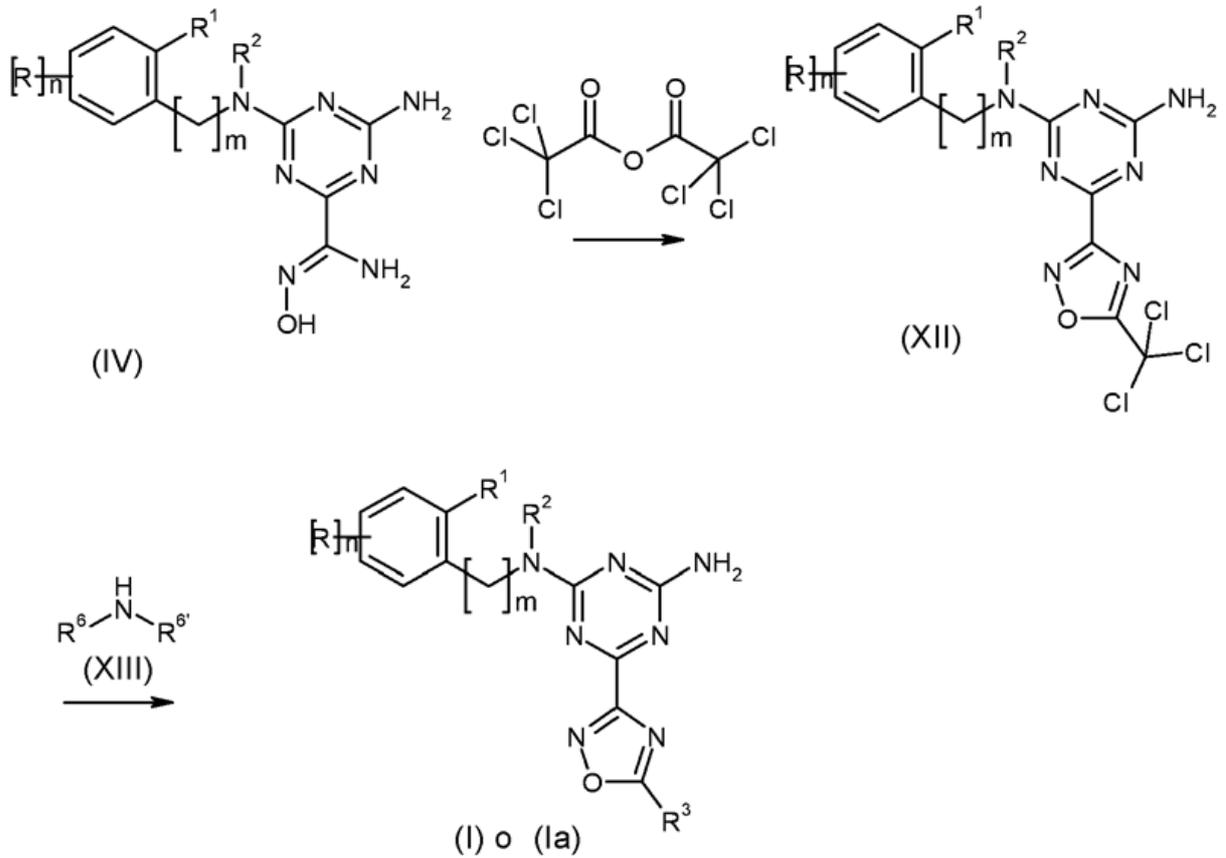
Esquema 2



Esquema 3

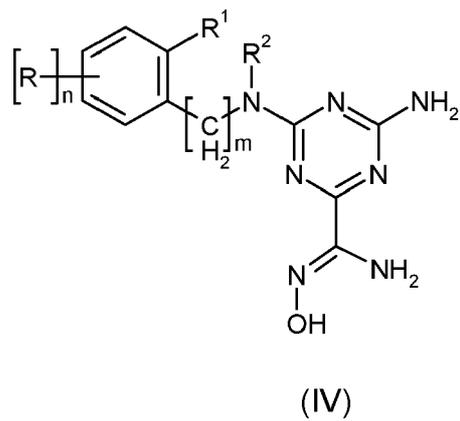


Esquema 4



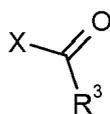
Procedimientos de reacción generales:

En una realización (método I), la invención se refiere a un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (I) que comprende la etapa a) de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



5

en la que los sustituyentes son tal como se definieron anteriormente, con un agente acilante de fórmula (III),



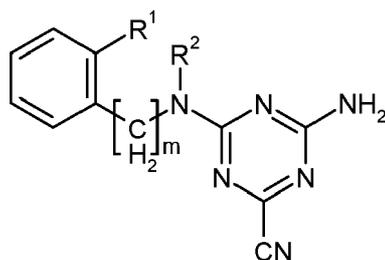
(III)

en la que los sustituyentes son tal como se definieron anteriormente, en presencia de una base por ejemplo piridina,

de manera adecuada en presencia de uno o más diluyentes, disolventes particulares, por ejemplo tolueno;

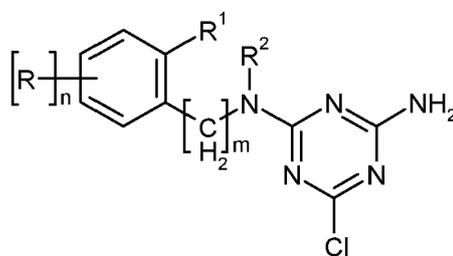
- 5 seguido por deshidratación que conduce a ciclación, normalmente inducida por calentamiento. Las condiciones de reacción típicas para acilaciones y deshidrataciones se conocen en el campo y pueden aplicarse al presente procedimiento. Muchos compuestos de fórmula (III, X=Cl) están disponibles comercialmente, pueden prepararse alternativamente a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes de fórmula (III, X=OH) usando, por ejemplo, cloruro de oxalilo, fosforilo o tionilo en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano o dicloroetano, opcionalmente en presencia de DMF catalítica a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y reflujo.

El compuesto de fórmula (IV) se obtiene comprendiendo la etapa b) de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



- 10 (V)
- en la que los sustituyentes son tal como se definieron anteriormente con hidroxilamina en presencia de un disolvente adecuado tal como etanol y agua, usando opcionalmente una base, por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio, si es necesario con calentamiento, por ejemplo a reflujo. Se conocen en el campo condiciones de reacción típicas para esta reacción y pueden aplicarse a la presente etapa de reacción.

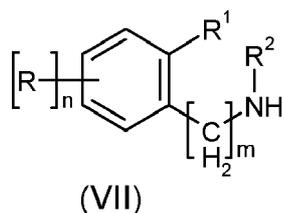
- 15 El compuesto de fórmula (V) se obtiene comprendiendo la etapa c) de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



- 20 (VI)
- en la que los sustituyentes son tal como se definieron anteriormente, con un reactivo tal como cianuro de potasio o cianuro de sodio en un disolvente adecuado tal como DMF o DMSO, opcionalmente con calentamiento por ejemplo hasta 120°C; alternativamente puede usarse un reactivo tal como cianuro de tetrabutilamonio en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura de 50°C, opcionalmente en presencia de un co-reactivo tal como diazabicyclooctano. Se conocen en el campo condiciones de reacción típicas para esta reacción y pueden aplicarse a la presente etapa de reacción.

- 25 El compuesto de fórmula (V) en la que $R^2 =$ alquilo puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (V) en la que $R^2 = H$ mediante reacción con un agente alquilante por ejemplo yodometano en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado por ejemplo DMF.

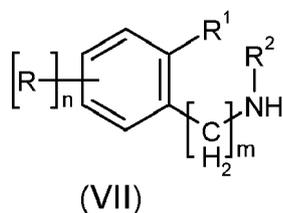
El compuesto de fórmula (VI) se obtiene comprendiendo la etapa d) de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



5 en la que los sustituyentes son tal como se definieron anteriormente, en primer lugar con cloruro cianúrico (VIII) a 0°C hasta temperatura ambiente seguido por tratamiento con amoníaco acuoso en un disolvente adecuado tal como THF. Se conocen en el campo condiciones de reacción típicas y pueden aplicarse a la presente etapa de reacción. Las aminas de fórmula (VII) están disponibles comercialmente, o pueden prepararse según métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

En otra realización (método II), la invención se refiere a un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (I) que comprende las etapas a) y b), en el que

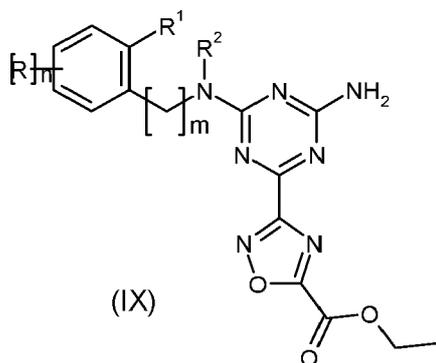
10 el compuesto de fórmula (V) se obtiene comprendiendo la etapa c') de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



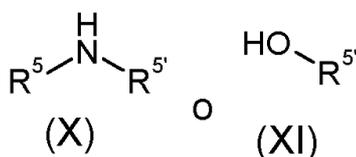
15 en la que los sustituyentes son tal como se definieron anteriormente, con clorotriazina (IX) en un disolvente adecuado tal como DMF o DMSO en presencia de una base adecuada, por ejemplo DIPEA, opcionalmente con calentamiento hasta por ejemplo 90°C. Se conocen en el campo condiciones de reacción típicas y pueden aplicarse a la presente etapa de reacción.

La clorotriazina (IX) se obtiene comprendiendo la etapa d') de tratar 6-amino-4,5-dihidro-4-oxo-1,3,5-triazin-2-carbonitrilo (X) (J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1261-2) con un reactivo de cloración, por ejemplo cloruro de fosforilo a reflujo. Se conocen en el campo condiciones de cloración típicas y pueden aplicarse a la presente etapa de reacción.

20 En otra realización (método 2), la invención se refiere a un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (I) que comprende la etapa a) de hacer reaccionar un éster de fórmula (IX)

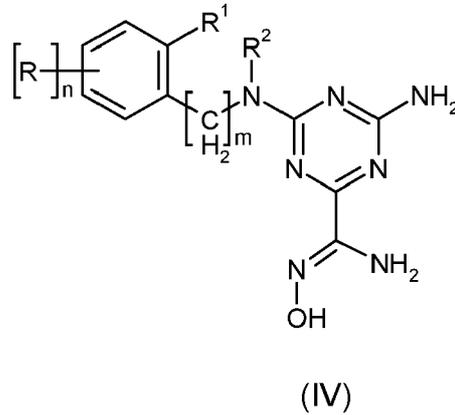


con una amina de fórmula (X) o un alcohol de fórmula (XI), opcionalmente en presencia de un reactivo tal como complejo de trimetilaluminio-diazabicyclo-octano (para la amina (X)) o un ácido o una base.

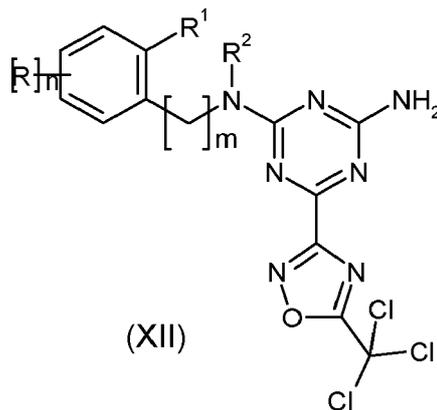


Se conocen en el campo condiciones de transesterificación o de amidas típicas y pueden aplicarse a la presente etapa de reacción. Las aminas y los alcoholes de fórmulas (X) y (XI) están disponibles comercialmente, o pueden prepararse según métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

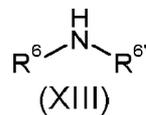
- 5 Se prepara un éster de fórmula (IX) en la etapa b) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con cloruro de etiloxalilo.



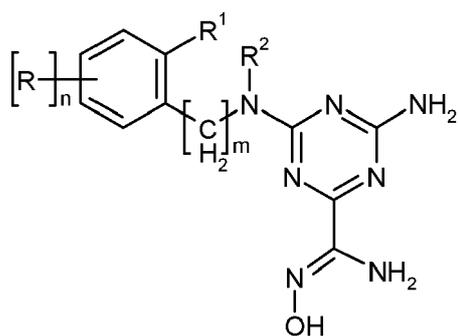
En otra realización (método 3), la invención se refiere a un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (I) que comprende la etapa a) de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII)



- 10 con una amina de fórmula (XIII) en presencia de una base adecuada por ejemplo carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como DMF, opcionalmente con calentamiento. Las aminas de fórmula (XIII) están disponibles comercialmente, o pueden prepararse según métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.



- 15 Se prepara un compuesto de fórmula (XIII) en la etapa b) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con anhídrido tricloroacético.



(IV)

5 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procedimientos, en los que se usa un producto intermedio que puede obtenerse en cualquier fase de los mismos como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* en las condiciones de reacción, o en los que los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o antipodas ópticamente puras.

Los compuestos de la invención y productos intermedios también pueden convertirse unos en otros según métodos conocidos generalmente por los expertos en la técnica.

10 Los productos intermedios y productos finales pueden someterse a tratamiento final y/o purificarse según métodos convencionales, por ejemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procedimientos mencionados en el presente documento anteriormente y a continuación en el presente documento.

15 Todas las etapas de procedimiento mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción que conocen los expertos en la técnica, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos usados y que los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo en forma de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactantes a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 190°C, 20 incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo a desde -80 hasta -60°C, a temperatura ambiente, a desde -20 hasta 40°C o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado a presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

25 Todas las fases de las reacciones, mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla de isómeros deseada, por ejemplo racematos o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos anteriormente en el presente documento. Los disolventes a partir de los cuales pueden seleccionarse los disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, 30 agua, ésteres, tales como alcanatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o 35 isopentano, metilciclohexano, o mezclas de esos disolventes, por ejemplo disoluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procedimientos. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el tratamiento final, por ejemplo mediante cromatografía o reparto. Los compuestos, incluyendo sus sales, pueden obtenerse también en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la 40 cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas. La invención también se refiere a las formas del procedimiento en las que un compuesto que puede obtenerse como producto intermedio en cualquier fase del procedimiento se usa como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes del procedimiento, o en las que se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en forma de una sal, o se produce un compuesto que puede obtenerse mediante el 45 procedimiento según la invención en las condiciones de procedimiento y se procesa adicionalmente *in situ*. Todos

los materiales de partida, elementos estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención o bien están disponibles comercialmente o bien pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica.

5 En los métodos descritos anteriormente, grupos funcionales que están presentes en los materiales de partida y que no se pretende que tomen parte en la reacción, están presentes en forma protegida si es necesario, y los grupos protectores que están presentes se escinden, mediante lo cual dichos compuestos de partida pueden existir también en forma de sales siempre que esté presente un grupo formador de sal y sea posible una reacción en forma de sal. En etapas de procedimiento adicionales, llevadas a cabo según se desee, grupos funcionales de los compuestos de
10 partida que no deben tomar parte en la reacción pueden estar presentes en forma no protegida o pueden protegerse por ejemplo mediante uno o más grupos protectores. Los grupos protectores se eliminan entonces total o parcialmente según uno de los métodos conocidos. Se describen grupos protectores, y la manera en la que se introducen y se eliminan, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, Nueva York 1973, y en "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weilo, 4ª edición, vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 y en Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York 1981. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente, es decir sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas, por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis o alternativamente en condiciones fisiológicas.

20 La invención se refiere en un cuarto aspecto al uso de los compuestos de la presente invención como productos farmacéuticos. Particularmente, los compuestos de fórmula (I) tienen propiedades farmacológicas valiosas, tal como se describió anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento. La invención proporciona por tanto:

- un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, como producto farmacéutico / para su uso como producto farmacéutico;
- 25 ▪ un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, como medicamento / para su uso como medicamento;
- un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de dolor crónico;
- 30 ▪ un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de dolor crónico, tal como síntomas positivos de dolor crónico por ejemplo parestesias, disestesias, hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo así como síntomas negativos por ejemplo pérdida de sensibilidad;
- un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de uno o más trastornos o enfermedades mediados por Nav 1.7;
- 35 ▪ el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor crónico;
- el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de dolor crónico, tal como síntomas positivos de dolor crónico por ejemplo parestesias, disestesias, hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo así como síntomas negativos por ejemplo pérdida de sensibilidad;
- 40 ▪ el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de uno o más trastornos o enfermedades mediados por Nav 1.7.

45 La invención se refiere en un quinto aspecto a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención. La composición farmacéutica puede formularse para vías de administración particulares tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden constituirse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación disoluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes de tamponamiento convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores,
50 agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc. Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

5 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar o bien recubiertos con película o bien recubiertos de manera entérica según métodos conocidos en la técnica.

10 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral se preparan según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales
15 composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes disgregantes y de granulación, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico;
20 agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionan una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse
25 como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Determinadas composiciones inyectables son disoluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se preparan ventajosamente supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden
30 esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos de mezclado, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1-75%, o contienen aproximadamente el 1-50% del principio activo.

35 Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para la administración transdérmica incluyen disolventes absorbibles aceptables farmacológicamente para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la
40 velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y medios para sujetar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen disoluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para su administración mediante aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica serán apropiados en particular para la
45 aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, pulverizaciones y similares. Por tanto son particularmente adecuadas para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales formulaciones pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

50 Tal como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Pueden administrarse convenientemente en forma de un polvo seco (o bien solo, como una mezcla, por ejemplo una combinación seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

5 La presente invención proporciona además formas de dosificación y composiciones farmacéuticas anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de determinados compuestos. Las formas de dosificación y composiciones farmacéuticas anhidras de la invención pueden prepararse usando componentes anhidros o que contienen un bajo nivel de humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan usando materiales que se sabe que impiden la exposición al agua de manera que pueden incluirse en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases de blíster y envases de tiras.

10 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Tales agentes, que se denominan en el presente documento "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.

La invención proporciona por tanto

15 ▪ una composición farmacéutica que comprende (es decir que contiene o que consiste en) un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento y uno o más portadores / excipientes;

▪ una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, y uno o más portadores / excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 La invención se refiere en un sexto aspecto a combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) y uno o más principios activos adicionales. La invención proporciona por tanto

▪ una combinación en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticamente activos, particularmente agentes de alivio del dolor;

25 ▪ una composición farmacéutica combinada, adaptada para administración simultánea o secuencial, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento; cantidad(es) terapéuticamente eficaz(es) de una o más parejas de combinación, particularmente agentes de alivio del dolor; uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

30 ▪ una composición farmacéutica combinada tal como se define en el presente documento (i) como producto farmacéutico, (ii) para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por Nav1.7.

El tratamiento del dolor tal como se define en el presente documento puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además de un compuesto según la invención, la administración de otros analgésicos o terapia adyuvante. Tal terapia puede incluir por ejemplo en combinación con un compuesto de la presente invención, una o más de las siguientes categorías de componentes de alivio del dolor:

35 a) analgésicos opioides, por ejemplo morfina, cetobemidona o fentanilo; b) analgésicos de la clase de AINE o COX-1/2, por ejemplo ibuprofeno, naproxeno, celecoxib o ácido acetilsalicílico, y sus análogos que contienen grupos donadores de óxido nítrico; c) adyuvantes analgésicos tales como amitriptilina, imipramina, duloxetina o mexiletina; d) antagonistas de NMDA por ejemplo ketamina o dextrometorfano; e) agentes bloqueantes de canales de sodio, por ejemplo lidocaína; f) anticonvulsivos, por ejemplo carbamazepina, topiramato o lamotrigina; g)

40 anticonvulsivos/aminoácidos analgésicos tales como gabapentina o pregabalina; h) cannabinoides.

La estructura de los agentes activos identificados mediante números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio convencional "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications).

45 Los compuestos mencionados anteriormente, que pueden usarse en combinación con un compuesto de fórmula (I), pueden prepararse y administrarse tal como se describe en la técnica tal como en los documentos mencionados anteriormente.

En una realización adicional, el principio activo adicional es un medicamento hormonal.

Parte experimental

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

- 5 En los procedimientos que siguen, tras cada material de partida, se hace normalmente referencia a una descripción. Esto se proporciona simplemente como ayuda al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

Métodos de RMN

- 10 Se determinó la espectroscopía de RMN usando o bien un instrumento de RMN Bruker DPX 250 MHz o bien un instrumento de RMN Bruker DRX 500 MHz. Los valores se notifican como desplazamientos (en ppm), correspondiendo el cero a tetrametilsilano como patrón interno. Los desplazamientos químicos se notifican en ppm (Δ). Los patrones de división se designan como s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; a, ancho. Se registraron los espectros de RMN a una temperatura que oscilaba entre 25 y 90°C. Cuando se detectó más de un confórmero, se notifican los desplazamientos químicos para el más abundante.

HPLC-EM analítica15 **Método A**

Columna: Waters Atlantis dC18 (columna de 2,1 x100 mm, 3 μ m)

Velocidad de flujo: 0,6 ml/min

Disolvente A: ácido fórmico al 0,1% / agua

Disolvente B: ácido fórmico al 0,1% / acetonitrilo

- 20 Volumen de inyección: 3 μ l

Temperatura de la columna: 40°C

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

- 25 Eluyente: de 0 min a 5 min, gradiente constante desde el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B hasta el 100% de disolvente B; de 5 min a 5,4 min, el 100% de disolvente B; de 5,4 min a 5,42 min, gradiente constante desde el 100% de disolvente B hasta el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B; de 5,42 min a 7,00 min, el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B.

Método B

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 50 mm, 3 μ m)

Disolvente A = ácido fórmico (ac.) al 0,1%

- 30 Disolvente B = ácido fórmico (acetonitrilo) al 0,1%

Velocidad de flujo 1 ml/min

Volumen de inyección: 3 μ l

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

- 35 Eluyente: de 0 a 2,5 minutos, gradiente constante desde el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B hasta el 100% de disolvente B; de 2,5 minutos a 2,7 minutos, el 100% de disolvente B; de 2,71 a 3,0 minutos, el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B.

Método C

Columna: Waters Atlantis dC18 (columna de 2,1 x 30 mm, 3 μ m)

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Disolvente A: ácido fórmico al 0,1% / agua

Disolvente B: ácido fórmico al 0,1% / acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 ul

5 Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: de 0 min a 1,5 min, gradiente constante desde el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B hasta el 100% de disolvente B; de 1,5 min a 1,6 min, el 100% de disolvente B; de 1,60 min a 1,61 min, gradiente constante desde el 100% de disolvente B hasta el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B; de 1,61 min a 2,00 min, el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B.

10 Método D

Columna: Waters Atlantis dC18 (3,0 x 50 mm, 3 um)

Velocidad de flujo 1,2 ml/min

Disolvente A = ácido fórmico (ac) al 0,1%

Disolvente B = ácido fórmico (acetonitrilo) al 0,1%

15 Volumen de inyección: 5 ul

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: de 0 a 3,5 minutos, gradiente constante desde el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B hasta el 100% de disolvente B; de 3,5 minutos a 3,8 minutos, el 100% de disolvente B; de 3,9 a 4,5 minutos, el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B.

20 Método E

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 50 mm, 5 um)

Velocidad de flujo 1,0 ml/min

Disolvente A = ácido fórmico (ac.) al 0,1%

Disolvente B = ácido fórmico (acetonitrilo) al 0,1%

25 Volumen de inyección: 15 ul

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: de 0 a 2,5 minutos, gradiente constante desde el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B hasta el 100% de disolvente B; de 2,5 minutos a 2,7 minutos, el 100% de disolvente B; de 2,71 a 3,5 minutos, el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B.

30 Detección por EM usando instrumentos Waters LCT o LCT Premier, o ZQ o ZMD.

Detección UV usando matriz de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV.

HPLC-MS preparativa

Método A

Columna: Waters SunFire Prep C18 OBD (5 um 19 x 100 mm)

ES 2 559 449 T3

Velocidad de flujo: 26 ml/min

Disolvente A: TFA al 0,1% / agua

Disolvente B: TFA al 0,1% / acetonitrilo

Volumen de inyección: 1000 µl

5 Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Detección: dirigida por masa

10 Eluyente: de 0 min a 1 minuto, el 90% de disolvente A + el 10% disolvente de B; de 1 minuto a 7,5 min, gradiente constante desde el 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B hasta el 100% de disolvente B; de 7,5 min a 9 min, el 100% de disolvente B; de 9 min a 9,1 min, gradiente constante desde el 100% de disolvente B hasta el 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B; de 9,1 min a 10 min, el 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B.

Espectrómetro de masas de cuadrupolo único Waters Micromass Platform LCZ

Módulo de suministro de disolvente Waters 600

Bombas auxiliares Waters 515

Detector UV Waters 2487

15 Inyector automático y colector de fracciones Gilson 215

Método B

Columna: Waters XBridge Prep C18 OBD (5 µm 19x100 mm)

Disolvente A: hidróxido de amonio al 0,2% / agua

Disolvente B: hidróxido de amonio al 0,2% / acetonitrilo

20 Vol. de inyección: 1000 µl

Temp. de la columna: temp. ambiente

Detección: dirigida por UV

25 Eluyente: de 0 min a 2,5 min, el 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B; de 2,5 min a 14,5 min, desde gradiente constante del 90% de disolvente A + el 10% disolvente de B hasta el 100% de disolvente B; de 14,5 min a 16,5 min, del 100% de disolvente B; de 16,5 min a 16,1 min, del 100% de disolvente B al 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B; de 16,1 min a 17 min, el 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B.

Detector UV/VIS Gilson 119

Bombas Gilson 306

Inyector automático y colector de fracciones Gilson 215

30 Método C

Columna: Waters Sunfire Prep C18 OBD (5 µm 19x100 mm)

Disolvente A: El 100% de agua (calidad milli-Q, 18,2 mega ohmios)

Disolvente B: El 100% de acetonitrilo, calidad para HPLC

Vol. de inyección: hasta 1500 µl

Temp. de la columna: temp. ambiente

Detección: dirigida por UV

- 5 Eluyente: de 0 min a 2,0 min, el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B; 2,0-2,5 min el 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B; de 2,5 min a 14,5 min, gradiente del 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B al 100% de disolvente B; de 14,5 min a 16,5 min, gradiente umbral del 100% de disolvente B; de 16,5 min a 16,7 min, del 100% de disolvente B al 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B; de 16,1 min a 17,2 min, el 95% de disolvente A + el 5% de disolvente B.

Detector UV/VIS Gilson 119

Bombas Gilson 306

- 10 Inyector automático y colector de fracciones Gilson 215

Método D

Columna: Waters SunFire Prep C18 OBD (5 um 19 x 100 mm)

Velocidad de flujo: 26 ml/min

Disolvente A: ácido fórmico al 0,1% / agua

- 15 Disolvente B: ácido fórmico al 0,1% / acetonitrilo

Volumen de inyección: 1000 µl

Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Detección: dirigida por masa

- 20 Eluyente: de 0 min a 1 minuto, el 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B; de 1 minuto a 7,5 min, gradiente constante desde el 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B hasta el 100% de disolvente B; de 7,5 min a 9 min, el 100% de disolvente B; de 9 min a 9,1 min, gradiente constante desde el 100% de disolvente B hasta el 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B; de 9,1 min a 10 min, el 90% de disolvente A + el 10% de disolvente B.

Espectrómetro de masas de cuadrupolo único Waters Micromass Platform LCZ

Módulo de suministro de disolvente Waters 600

- 25 Bombas auxiliares Waters 515

Detector UV Waters 2487

Inyector automático y colector de fracciones Gilson 215

Denominación de los compuestos

- 30 Todos los compuestos se nombran usando el software de denominación ACD Labs 10.0 y la herramienta de denominación ChemAxon Marvin sketch 5.5.1.0 (que se adapta a los protocolos de denominación de la IUPAC) o por analogía a la nomenclatura convencional familiar para un experto en la técnica. Algunos compuestos se aíslan como sales de TFA, lo que no se refleja por el nombre químico. Dentro del significado de la presente invención, el nombre químico representa el compuesto en forma neutra así como su sal de TFA o cualquier otra sal, especialmente sal farmacéuticamente aceptable, si es aplicable.

- 35 Se llevó a cabo cromatografía ultrarrápida en gel de sílice sobre gel de sílice de 230-400 de malla o sobre cartuchos de sílice preempaquetados.

Abreviaturas

ac. acuoso

	a	ancho
	°C	grados Celsius
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	conc.	concentrado
5	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
10	DMSO	dimetilsulfóxido
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FCC	cromatografía en columna ultrarrápida
	h	horas
15	HCl	ácido clorhídrico
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HPLC-	EM cromatografía de líquidos de alta resolución y espectrometría de masas
	m	multiplete
	MeOH	metanol
20	mg	miligramos
	min	minutos
	mmol	milimoles
	ml	mililitros
	MHz	megahercios
25	RMN	resonancia magnética nuclear
	ta	temperatura ambiente
	MFR	matraz de fondo redondo
	s	singlete
	t	triplete
30	μmol	micromoles
	THF	tetrahidrofurano

Todos los cloruros de ácido usados o bien estaban disponibles comercialmente o bien se prepararon según el siguiente método general:

- 5 Se cargaron ácido 4-clorobenzoico (67 mg, 425 μ mol), DCM (2 ml) y DMF (1 gota) en un MFR bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, entonces se trató con cloruro de oxalilo (70 μ l, 811 μ mol) mientras se agitaba. Se permitió que la mezcla se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se concentró la mezcla a vacío y se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 1: 6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

- 10 6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina está disponible comercialmente ((CAS-899373-19-4) por ejemplo Ambinter, Aurora Fine Chemicals, Tim Tec Inc., Interchim). Alternativamente puede prepararse según el siguiente procedimiento (método 1):

A una suspensión de 4-amino-N-hidroxi-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina (producto intermedio 1, 95 mg, 0,37 mmol) en tolueno anhidro (3 ml) y piridina anhidra (1 ml) se le añadió cloruro de 2-furoilo (53 mg, 0,41 mmol) en una disolución de tolueno anhidro (3 ml) a 0°C en un tubo sellado bajo una atmósfera de nitrógeno.

- 15 Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Tras este tiempo se calentó la mezcla a 115°C durante 18 h, se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el producto en bruto con DCM (10 ml), se extrajo con agua (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la concentración a presión reducida, se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa, método A para dar el ejemplo 1 (62 mg, 50%).

20 **Ejemplo 39: N-Fenil-6-(piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (método 2)**

- 25 Se agitó durante 2 h una mezcla de ácido picolínico (90 mg, 0,73 mmol) y carbonildi-imidazol (0,12 g, 0,73 mmol) en piridina (1 ml). Se añadió N-fenil-6-(5-tiazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (preparada de una manera análoga al producto intermedio 4, 100 mg, 0,41 mmol) y se calentó la mezcla resultante hasta 100°C y se agitó durante 24 h. En un recipiente separado, se agitó una segunda mezcla de ácido picolínico (90 mg, 0,73 mmol) y carbonildi-imidazol (0,12 g, 0,73 mmol) en piridina (1 ml) durante 90 minutos y se añadió a la primera mezcla, que se agitó durante 24 h adicionales a 100°C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se concentró a vacío y se suspendió en disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se separó el sólido por filtración, se lavó con agua, acetato de etilo y metanol y se secó a vacío para dar el compuesto del título (73 mg, 54%).

30 **Ejemplo 42: N-Metil-N-fenil-6-{5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (método 3)**

- 35 A una disolución de 2-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-piridin-3-ol (preparada de una manera análoga al producto intermedio 58, 85 mg, 0,23 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió hidróxido de potasio (77 mg, 138 μ mol) y 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano (159 mg, 760 μ mol). Se calentó la disolución resultante a 120°C durante 12 h, se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con salmuera (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC prep. (método A) para dar el compuesto del título como un sólido color crema (58 mg, 57%).

Ejemplo 46: N-Metil-N-fenil-6-(5-piperidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (método 4)

- 40 Se añadió piperidina (51 μ l, 518 μ mol) a N-metil-N-fenil-6-(5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (producto intermedio 60, 100 mg, 259 μ mol) en DMF anhidra (1 ml) que se había cargado previamente en un MFR bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Entonces se diluyó la mezcla con 35 ml de EtOAc. Entonces se extrajo la disolución con disolución ac. sat. de cloruro de amonio (3 x 6 ml), salmuera (6 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Tras la purificación mediante HPLC preparativa, método A y basificación libre posterior con disolución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio, se obtuvo el compuesto del título (17 mg, 19%).

Ejemplo 67: N-Metil-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

En un tubo sellado bajo nitrógeno se colocó 4-amino-N-hidroxi-6-(metil-3-metilfenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina (producto intermedio 1, 100 mg, 380 μ mol). Entonces se añadieron 5 ml piridina anhidra seguido por

cloruro de 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-nicotinoilo (preparado de una manera análoga al producto intermedio 57, 91 mg, 380 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h. Tras este tiempo se calentó la mezcla a 115°C durante 18 h, se permitió que se enfriase y se concentró a vacío. Se cargó el residuo en bruto sobre una columna de sílice Isolute de 2 g en una cantidad mínima de DCM y se eluyó con el 20-50% de acetato de etilo-heptano para dar el compuesto del título (54 mg, 32%).

Ejemplo 70: 2-{{4-Amino-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2-il}-fenil-amino}-etanol (método 5)

Se agitaron juntos 6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (preparada de manera análoga al ejemplo 2, 100 mg, 310 μmol) y carbonato de potasio (86 mg, 620 μmol) en un tubo sellado en DMF (5 ml). Se añadió 2-bromoetanol (26 μl, 310 μmol) y se calentó la reacción a 110°C durante 18 h. Se añadieron carbonato de potasio (43 mg, 310 μmol) y 2-bromoetanol (26 μl, 310 μmol) y se agitó la reacción a 110°C durante 18 h adicionales. Tras el enfriamiento y la evaporación del disolvente, se disolvió el residuo en bruto en agua (30 ml) y se extrajo dos veces con DCM (30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo en bruto usando HPLC prep., método B para dar el compuesto del título deseado (14 mg, 12%).

Ejemplo 71: Bencilamida del ácido 3-{4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (método 6)

Se calentaron éster etílico del ácido 3-{4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (preparado de manera análoga al ejemplo 73, ejemplo 73, 80 mg, 230 μmol), bencilamina (50 μl, 230 μmol) y etanol (4 mL) a reflujo durante 4 h. Tras la evaporación del disolvente, se cargó el residuo en bruto sobre una columna de sílice preempaquetada Isolute de 5 g en una cantidad mínima de DCM y se eluyó con el 10-30% de acetato de etilo-heptano para dar el compuesto del título (79 mg, 85%).

Ejemplo 75: Metilamida del ácido 5-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-tiofen-2-carboxílico

Al ácido 5-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-tiofen-2-carboxílico (producto intermedio 62, 316 mg, 0,80 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se le añadió CDI (190 mg, 1,17 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h y entonces se añadió a 50°C durante 3 h. Tras este tiempo se añadió más CDI (190 mg, 1,17 mmol) y se calentó la mezcla a 65°C durante 18 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metilamina (2 M en THF, 3,5 ml, 7 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con DCM (20 ml), se extrajo con disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 20 ml), salmuera saturada (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente dio una goma naranja que se purificó mediante HPLC preparativa (método A) y luego mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con el 4% de MeOH-DCM para dar el compuesto del título (27 mg, 8%).

Ejemplo 76: 6-{5-(2-Metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

A 3-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-piridin-2-ol (producto intermedio 63, 0,31 mmol) se le añadió DMF (2 ml), carbonato de potasio (85 mg, 0,52 mmol) y yoduro de metilo (19 μl, 0,31 μmol). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h, tiempo tras el cual se añadió yoduro de metilo adicional (40 μl, 0,62 mmol). Se agitó la reacción durante 1,5 h adicionales, tiempo tras el cual se añadió yoduro de metilo adicional (60 μl, 0,93 mmol). Se repitió esta secuencia dos veces más, tras lo cual el material de partida se había consumido. Se diluyó la mezcla en bruto con acetato de etilo (10 ml), se extrajo con agua (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la concentración a presión reducida, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente del 2% al 6% de MeOH-DCM y luego mediante trituración con metanol caliente (2 ml) para dar el compuesto del título (44 mg, 38%).

Ejemplo 79: (5-{3-[4-Amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Al ácido 5-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-tiofen-2-carboxílico (preparado de una manera análoga al producto intermedio 62, 24 mg, 61 μmol) en DMF anhidra (0,5 ml) se le añadió clorhidrato de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (17 mg, 73 μmol), HOAt (4,1 mg, 31 μmol) y morfolina (10 μl, 92 μmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h, se añadieron morfolina (10 μl, 92 μmol) y clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (9 mg, 39 μmol) adicionales. Se agitó la mezcla durante 2 h adicionales, luego se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se extrajo con ácido cítrico acuoso (1 M, 5 ml), NaOH 1 M (5 ml), salmuera saturada (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio una goma que se purificó sobre sílice eluyendo con acetato de etilo-heptanos al 10% para dar el compuesto del título (20 mg, 71%).

Ejemplo 137: {3-[4-Amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-[3-(4-fluoro-fenil)-azetidín-1-il]-metanona

A N-metil-N-fenil-6-(5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (preparada de una manera análoga al producto intermedio 60, 63 mg, 0,16 mmol) se le añadió clorhidrato de 3-(4-fluoro-fenil)-azetidina (producto intermedio 122, 39 mg, 0,19 mmol). Se añadieron disiopropiletamina (42 µl) y dioxano (1 ml) y se calentó la mezcla a 70°C durante 4 h. Se diluyó la mezcla con ácido cítrico 1 M para dar un precipitado que se filtró. Se lavó el lecho con una disolución ac. de bicarbonato de sodio 1 M (2 ml), agua (2 ml) y entonces se suspendió el sólido en MeOH (2 ml) para dar el compuesto del título (48 mg, 65%).

Ejemplo 143: 6-[5-[6-(2-Metoxi-etoximetil)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (método 7)

Se añadió a THF seco (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, 2-metoxietanol (20 mg, 0,26 mmol) seguido por hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 10 mg, 0,26 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min cuando se añadió metanosulfonato de 5-(3-[4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il)metilo (producto intermedio 128, 78 mg, 0,17 mmol). La mezcla se volvió negra y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con DCM (5 ml) y se lavó con una disolución ac. 1 M de disolución de bicarbonato de sodio (5 ml), salmuera saturada (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente dio una goma que se purificó mediante HPLC, método A, para dar el compuesto del título (6,8 mg, 8%).

Ejemplo 144: N-Metil-N-fenil-6-[5-[6-(tetrahidro-furan-3-iloximetil)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

A una disolución de acetato de rodio (3 mg, 0,007 mmol), trietilamina (15 µl, 0,11 mmol) en 3-hidroxitetrahidrofuran (0,15 ml) se le añadió 6-[5-(6-N-tolueno sulfonil-hidrazonometil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (producto intermedio 100, 30 mg, 0,55 mmol). Se calentó la mezcla a 90°C durante 2,5 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con DCM (2 ml), se extrajo con una disolución ac. 1 M de bicarbonato de sodio (2 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente dio una goma roja que se purificó mediante HPLC (método C) para dar el compuesto del título (2,3 mg, 9,4%).

Ejemplo 145: N-Metil-N-fenil-6-[5-[(1R,3R,5S)-8-(3,3,3-trifluoro-propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina racémica (método 8)

A 6-[(1R,3R,5S)-5-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina racémica (producto intermedio 101, 30 mg, 0,08 mmol) se le añadieron DCE (1 ml), ácido acético glacial (14 mg), cianoborohidruro de sodio (8 mg, 0,12 mmol) y 3,3,3-trifluoropropanal (13 mg, 0,1 mmol). Se agitó la mezcla a durante 2 h, cuando se añadieron cianoborohidruro de sodio (8 mg, 0,12 mmol) y 3,3,3-trifluoropropanal (13 mg, 0,1 mmol) adicionales y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Entonces se añadió cianoborohidruro de sodio (16 mg, 0,24 mmol) y 3,3,3-trifluoropropanal (26 mg, 0,2 mmol) adicionales y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se diluyó la reacción con DCM (3 ml), se extrajo con una disolución ac. 1 M de disolución de bicarbonato de sodio (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación dio un sólido de color amarillo pálido que se purificó mediante HPLC, método A, para dar el compuesto del título (20 mg, 53%).

Ejemplo 156: 2-N-(2-Metoxietil)-2-N-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se añadió 2-N-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (preparada de manera análoga al ejemplo 41, 0,100 g, 0,232 mmol) a carbonato de cesio (0,151 g, 0,465 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente seguido por la adición de 1-bromo-2-metoxietano (22 µl, 0,232 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y luego se calentó hasta 50°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un sólido marrón. Se purificó el sólido mediante HPLC preparativa, método A para proporcionar el compuesto del título (2,8 mg, 2,5%).

Ejemplo 157: 2-N-(2-metoxietil)-4-N-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se preparó 2-N-(2-metoxietil)-4-N-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina a partir de 2-N-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (preparada de manera análoga al ejemplo 41, 0,100 g, 0,232 mmol) según el método descrito para el ejemplo 156.

Se purificó el compuesto en bruto mediante HPLC preparativa, método A, para proporcionar el compuesto del título (1,6 mg, 1,4%).

Ejemplo 159: 1-[4-(3-(4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (método 9)

5 A clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (producto intermedio 105, 0,050 g, 0,129 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió trietilamina (44,8 µl, 0,321 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió anhídrido trifluoroacético (24 µl, 0,257 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 36 h. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto en bruto mediante trituración con heptano y se recogió el precipitado mediante filtración a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,4 mg, 4,2%).

Ejemplo 161: 1-[4-(3-(4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona

15 Al ácido 2-metilpropanoico (27,0 µl, 0,299 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (109 µl, 0,624 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)[tris(dimetilamino)]fosfonio (0,121 g, 0,274 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 min. Se añadió clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (producto intermedio 105, 0,100 g, 0,249 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el compuesto en bruto mediante FCC (DCM:MeOH 90:10) para proporcionar el compuesto del título (96 mg, 88%).

Ejemplo 167: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

25 Se añadió 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (preparada de una manera análoga al producto intermedio 60, 0,110 g, 0,285 mmol) a una mezcla de carbonato de potasio (0,071 g, 0,518 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió clorhidrato de 4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidina (producto intermedio 179, 0,060 g, 0,259 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el compuesto en bruto mediante FCC (EtOAc: heptano 1:1) y HPLC preparativa, método A, para proporcionar el compuesto del título (22,1 mg, 18%).

Ejemplo 173: 6-[5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

35 A clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (producto intermedio 105, 0,100 g, 0,257 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,012 g, 0,309 mmol) a 0°C y se agitó durante 5 min. Se añadió bromuro de bencilo (30,6 µl, 0,257 mmol), se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Entonces se calentó la mezcla a 45°C durante 18 h y volvió a tratarse con bromuro de bencilo (30,6 µl, 0,257 mmol). Entonces se calentó la mezcla a 50°C durante 18 h y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y entonces se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto en bruto mediante HPLC preparativa, método A, para proporcionar el compuesto del título (2,2 mg, 1,9%).

Ejemplo 174: 2-N-Fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

45 A 2-N-fenil-6-[5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (producto intermedio 134, 0,100 g, 0,268 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DIPEA (93,6 µl, 0,537 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió clorhidrato de 4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidina (producto intermedio 179, 0,063 g, 0,268 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C durante 18 h y hasta 70°C durante 36 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto en bruto mediante HPLC preparativa, método C, para proporcionar el compuesto del título (10,8 mg, 8,9%).

Ejemplo 178: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-[5-(4-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonyl]metil]piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 10)

A 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]metil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (lote 1 del ejemplo 175, 36,8 mg, 0,077 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (13,22 mg, 0,077 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 1 h. Volvió a tratarse la mezcla de reacción con ácido 3-cloroperoxibenzoico (13,22 mg, 0,077 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se lavó la mezcla de reacción con una disolución acuosa al 5% de tiosulfato de sodio y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto en bruto mediante HPLC preparativa, método A, para proporcionar el compuesto del título (6,2 mg, 16%).

Ejemplo 216: 6-(5-{4-[(Ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se añadieron carbonato de potasio (0,107 g, 0,776 mmol) y 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (preparada de una manera análoga al producto intermedio 60, 0,150 g, 0,388 mmol) a una disolución de sal de clorhidrato de 4-[(ciclopropilmetoxi)metil]piperidina (producto intermedio 198, 0,160 g, 0,776 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h y luego se evaporó a vacío para eliminar la DMF. Se disolvió el residuo en bruto en EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (3 x 3 ml). Se combinaron los lavados acuosos, volvieron a extraerse con EtOAc (2 x 3 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo marrón en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa, método B, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (28 mg, 16%).

Ejemplo 221: 2-N-Fenil-6-[5-(piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 11)

Se añadió piperidina (0,483 ml, 4,902 mmol) a una disolución de 2-N-fenil-6-[5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (preparada de una manera análoga al producto intermedio 134, 0,913 g, 2,451 mmol) en dioxano (4 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos días antes de concentrarse. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc y agua, y se lavó sucesivamente con HCl ac. 1 M y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (heptano: EtOAc 3:2) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 26%).

Ejemplo 256: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 12)

Se disolvió 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 204, 0,312 g, 1,5 mmol) en una mezcla de THF (2 ml), MeOH (2 ml) y agua (1 ml); se añadió hidróxido de litio (0,188 g, 4,5 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla, se disolvió el residuo en agua (1 ml) y se neutralizó la mezcla. Se extrajo esto con EtOAc (2 x 10 ml), se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se lavó el material en bruto con pentano (2 x 10 ml) para proporcionar ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazole-3-carboxílico (0,200 g, 69%). Entonces se preparó 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina a partir de ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,159 g, 0,820 mmol) y 4-amino-N-hidroxi-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 1, 0,125 g, 0,483 mmol) según el método descrito para el ejemplo 251 para proporcionar el compuesto del título (0,110 g, 55%).

Ejemplo 258: 3-{4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (método 13)

A una disolución de 3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (preparada de manera análoga al ejemplo 73, 0,2 g, 0,58 mmol) en tolueno (10 ml) a 0°C se le añadió trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,88 ml, 1,7 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min y entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 6-metoxipiridin-3-amina (0,21 g, 1,7 mmol) y se calentó la mezcla hasta 60°C durante 15 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se extinguió con agua con hielo. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 ml) y se concentraron las fases orgánicas a vacío. Se suspendió el residuo en acetonitrilo durante 30 min y se separó por filtración el precipitado resultante para proporcionar el compuesto del título (0,100 g, 43%).

Ejemplo 261: 2-N-Metil-6-[5-(3-fenoxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se añadieron trietilamina (2 ml, 14,04 mmol) y bromuro de bencilo (1,2 ml, 10,0 mmol) a una disolución de ácido 3-oxociclobutano-1-carboxílico (1,0 g, 8,77 mmol) en THF (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió EtOAc (10 ml) y se lavó la mezcla con agua seguido por ácido clorhídrico 1 M y luego salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo

con un gradiente del 0-15% de EtOAc en hexano para proporcionar 3-oxociclobutano-1-carboxilato de bencilo (0,938 g, 53%). Se disolvió una porción de 3-oxociclobutano-1-carboxilato de bencilo (0,800 g, 3,92 mmol) en una mezcla de THF (2,5 ml) y agua (2,5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (0,051 g, 1,96 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla a vacío y se añadió EtOAc (10 ml).
 5 Se lavó esto con agua y luego salmuera y entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con un gradiente del 0-10% de EtOAc en hexano para proporcionar 3-hidroxociclobutano-1-carboxilato de bencilo (0,715 g, 88%). Se disolvió una porción de 3-hidroxociclobutano-1-carboxilato de bencilo (0,400 g, 1,94 mmol) en THF (10 ml) y se añadieron fenol (0,547 g, 5,83 mmol) y trifetilfosfina (0,662 g, 2,52 mmol).
 10 Se añadió gradualmente azodicarboxilato de dietilo (0,4 ml, 2,52 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó la mezcla y entonces se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con un gradiente del 0-15% de EtOAc en hexano para proporcionar 3-fenoxiciclobutano-1-carboxilato de bencilo (0,450 g, 82%). Se disolvió una porción de 3-fenoxiciclobutano-1-carboxilato de bencilo (0,400 g, 1,42 mmol) en EtOH (10 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,010 g). Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con un gradiente del 0-10% de EtOAc en hexano para proporcionar ácido 3-fenoxiciclobutano-1-carboxílico (0,245 g, 95%).
 15 Entonces se preparó 2-N-metil-6-[5-(3-fenoxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina a partir de ácido 3-fenoxiciclobutano-1-carboxílico (0,190 g, 0,985 mmol) y 4-amino-N-hidroxi-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 1, 0,150 g, 0,579 mmol)
 20 según el método descrito para el ejemplo 209. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con el 10% de MeOH en hexano para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros (0,095 g, 42%).

Ejemplo 264: 2-N-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 14)

Se añadieron trietilamina (1,10 ml, 7,58 mmol) y 1H-benzotriazol-1-ol (0,77 g, 5,05 mmol) a una disolución de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (0,97 g, 5,05 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó la mezcla durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió ácido picolínico (0,62 g, 5,05 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió 4-amino-6-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-N'-hidroxi-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 73, 1,50 g, 5,05 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche antes de calentarse hasta 85°C durante aproximadamente 24 h. Se purificó el compuesto en bruto sobre resina Ambersep pero quedaban las impurezas. Entonces se lavó sucesivamente el residuo con EtOAc, acetona y MeOH y finalmente MeOH caliente para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 17%).
 25
 30

Ejemplo 279: (5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de metilo)

Se añadió cloruro de oxalilo (91 µl, 1078 mmol) a una disolución de éster 2-metílico del ácido piridin-2,5-dicarboxílico (91 mg, 501 µmol) bajo una atmósfera inerte en DCM (3 ml) y DMF (0,3 ml). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 h y luego se evaporó hasta sequedad. Se suspendió el sólido resultante en piridina anhidra (10 ml) y se añadió 4-amino-N-hidroxi-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina (preparada de una manera análoga al producto intermedio 1, 100 mg, 385 µmol). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 16 h bajo nitrógeno. Al formarse el producto intermedio de éster, detectado mediante CL/EM, se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante 4 h adicionales y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Entonces se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante adicionalmente mediante recristalización en MeOH caliente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (59 mg, 38%). Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=405; hallado: m/z=405,1, Rt=3,72 min (96%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,39 (1 H, s), 8,69 (1 H, d), 8,29 (1 H, d), 7,52 (1 H, s), 7,42 (4H, m), 7,28 (2H, d), 3,94 (3H, s) y 3,48 (3H, s).
 35
 40
 45

Ejemplo 280: (5-(3-(4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida)

A una suspensión de 2,2,2-trifluoro-etilamina (39 mg, 395 µmol) en tolueno anhidro (3 ml) se le añadió bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABAL-Me₃) (101 mg, 395 µmol). Se agitó la disolución resultante a 40°C durante 1 h. Entonces se añadió 5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de metilo (preparado de manera análoga al ejemplo 279, 80 mg, 197 µmol) a la disolución y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h adicionales a 80°C. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 M (1 ml), se evaporó hasta sequedad y se redisolvió en DCM. Se lavó la disolución orgánica con agua (3 x 25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en sílice (EtOAc:heptano 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 43%).
 50
 55

Ejemplo 282: 6-[5-(3,5-Dimetoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se preparó 6-[5-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina disolviendo 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (ejemplo 281, 20 mg, 52,3 μ mol) y carbonato de cesio (20 mg, 61,3 μ mol) en MeOH (1 ml). Se evaporó la mezcla resultante hasta sequedad, se suspendió en agua caliente y se filtró. Se lavó adicionalmente el sólido blanco recogido con agua destilada y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg, 62%).

Ejemplo 284: 5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxamida (método 15)

A una disolución de ácido 5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxílico (producto intermedio 124, 50 mg, 128 μ mol) en DCE (10 ml) y DMF (100 μ l) se le añadió cloruro de oxalilo (22 μ l, 256 μ mol). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 h, se evaporó hasta sequedad y se resuspendió en una disolución de amoníaco en dioxano (7N, 10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y luego se vertió en agua (50 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (3 X 50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido amarillo en bruto. Se suspendió el material en bruto en MeOH, se filtró y se lavó con MeOH adicional. Se recristalizó el sólido resultante en dioxano y agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, 30%).

Ejemplo 291: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

A una disolución de [5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]metanol (ejemplo 295, 30 mg, 79 μ mol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió éster 2,2,2-trifluoro-etílico del ácido trifluorometanosulfónico (56 mg, 239 μ mol). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 7 mg, 159 μ mol) bajo una atmósfera inerte y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Entonces volvió a tratarse la mezcla de reacción con éster 2,2,2-trifluoro-etílico del ácido trifluorometanosulfónico (56 mg, 239 μ mol) e hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 7 mg, 159 μ mol) y se agitó durante 48 h adicionales a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en sílice (el 3% de MeOH en DCM) y entonces volvió a purificarse mediante HPLC preparativa-EM (método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (5,6 mg, 15%).

Ejemplo 293: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-(5-[6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 16)

A una disolución de [5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]metanol (producto intermedio 125, 50 mg, 132 μ mol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (11 μ l, 139 μ mol) y trietilamina (20 μ l, 145 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 90 min a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte y luego se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el sólido resultante en DCM (10 ml), pirrolidina (24 μ l, 333 μ mol) y trietilamina (46 μ l, 333 μ mol) y se agitó durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. Se observó una reacción incompleta de modo que se calentó la reacción a 35°C durante 16 h adicionales. Entonces se lavó la mezcla de reacción con agua (3 x 25 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en sílice (el 5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beis (25 mg, 45%).

Ejemplo 294: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-(5-[5-[1-(pirrolidin-1-il)etil]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

A una disolución de 1-[6-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]etan-1-ona (preparada de manera análoga al ejemplo 296, 100 mg, 257 μ mol) y pirrolidina (53 μ l, 643 μ mol) en THF anhidro (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se le añadió isopropóxido de titanio (183 mg, 643 μ mol) gota a gota. Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió borohidruro de sodio (29 mg, 771 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h y entonces se extinguió con agua (10 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se evaporaron y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en sílice (el 2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beis (13 mg, 12%).

Ejemplo 295: [5-(3-(4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]metanol

A una disolución de 5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de metilo (preparado de manera análoga al ejemplo 279, 500 mg, 1,23 mmol) en THF anhidro (50 ml) a 0°C, se le añadió borohidruro de sodio (95 mg, 2,46 mmol) en porciones bajo nitrógeno. Se sonicó la disolución resultante brevemente y se agitó a 40°C durante 1 h. Entonces se permitió que la mezcla de reacción se agitase a temperatura ambiente durante 16 h adicionales. Se extinguió la reacción con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto en bruto como un sólido amarillo. Se trituró el sólido con MeOH, se filtró y se lavó adicionalmente con dietil éter (100 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color salmón (305 mg, 67%).

Ejemplo 304: 1-[5-(3-(4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]etan-1-ona

A una disolución de 5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de metilo (preparada de manera análoga al ejemplo 279, 1,00 g, 2,47 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -78°C se le añadió bromuro de metilmagnesio (disol. 3 M en éter, 907 µl, 2,72 mmol) gota a gota bajo una atmósfera inerte. Se agitó la disolución resultante a -78°C durante 1 h y entonces se permitió que se calentase hasta temperatura ambiente tras lo cual se continuó agitando durante 1 h adicional. Se enfrió la mezcla de reacción de nuevo y se extinguió con acetona (1 ml) y una disolución ac. de ácido cítrico al 10%. (5 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificaron 50 miligramos del material en bruto resultante mediante HPLC preparativa-EM (método C) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (21 mg).

Ejemplo 312: 2-N-(2-Metoxietil)-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 17)

A una disolución de [5-(3-(4-amino-6-[(2-metoxi-etil)-fenil-amino]-[1,3,5]triazin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-2-il]-metanol (producto intermedio 130, 185 mg, 0,44 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (48 µl, 0,61 mmol) gota a gota, seguido por trietilamina (92 µl, 0,66 mmol). Se agitó la disolución resultante durante 3 h bajo una atmósfera inerte. Se observó una reacción incompleta de modo que se añadieron cloruro de metanosulfonilo (9 µl, 0,10 mmol) y trietilamina (16 µl, 0,11 mmol) adicionales y se continuó agitando durante 1 h. Se lavó la mezcla de reacción con agua (2 x 50 ml) y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el producto intermedio de éster 5-(3-(4-amino-6-[(2-metoxi-etil)-fenil-amino]-[1,3,5]triazin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico. En un matraz separado, se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoro-etanol (190 µl, 2,64 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 97 mg, 2,42 mmol) en THF anhidro (30 ml) a 0°C bajo nitrógeno. Se agitó la disolución resultante a 0°C durante 30 min y luego se transfirió por medio de una cánula a una disolución del producto intermedio de éster 5-(3-(4-amino-6-[(2-metoxi-etil)-fenil-amino]-[1,3,5]triazin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (220 mg, 0,44 mmol) en THF anhidro (30 ml) a 0°C gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se extinguió la reacción con una disolución ac. saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en sílice (el 2% de MeOH en DCM) y luego adicionalmente mediante HPLC preparativa-EM (método C) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (21 mg, 10%).

Ejemplo 314: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina

A una disolución de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 16 mg, 0,41 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a 0°C se le añadió clorhidrato de 6-[5-(azetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (producto intermedio 129, 50 mg, 0,138 mmol) y éster 2,2,2-trifluoro-etílico del ácido trifluorometanosulfónico (160 mg, 0,69 mmol) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h y luego se extinguió con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el sólido obtenido en EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en sílice (el 2% de MeOH en DCM) y luego adicionalmente mediante HPLC preparativa-EM (método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg, 9%).

Ejemplo 317: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-[5-(6-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfanil]metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 18)

A una disolución de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(6-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (ejemplo 316, 75 mg, 0,158 mmol) en THF (2,5 ml) y acetona (2,5 ml) se le añadió oxona (202 mg, 0,328 mmol) y una disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio (2 ml). Se agitó la suspensión

resultante a temperatura ambiente durante 4 h y 30°C durante 16 h. Se añadió oxona adicional (97 mg, 0,158 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 12 h adicionales a 35°C. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante HPLC preparativa-EM (método C) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg, 21%).

Ejemplo 323: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-(5-{5H,6H,7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

A una disolución de sal de clorhidrato de 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidina (38 mg, 0,231 mmol) en THF anhidro (3 ml) se le añadió DABAL-Me₃ (bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) (57 mg, 0,231 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la disolución bajo nitrógeno a 40°C durante 3 h y se añadió N-metil-N-fenil-6-(5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (producto intermedio 60, 60 mg, 0,155 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante a 80°C durante 5 h y entonces se extinguió con agua (2 ml) gota a gota. Se extrajo la disolución en EtOAc (3 x 25 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución ac. 1 M de HCl (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante HPLC preparativa-EM (método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg, 8%).

Ejemplo 324: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(3,3,3-trifluoropropilideno)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina

A una disolución de yoduro de trifenil-(3,3,3-trifluoro-propil)-fosfonio (146 mg, 0,30 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió terc-butóxido de potasio (34 mg, 0,3 mmol) en porciones. Se agitó la suspensión durante 10 min a 0°C y luego se añadió gota a gota a una disolución de 1-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-4-ona (producto intermedio 131, 55 mg, 0,150 mmol) en dioxano anhidro (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el sólido obtenido en DCM (25 ml) y se lavó con agua (25 ml), una disolución ac. saturada de cloruro de amonio (25 ml) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa-EM (método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (8 mg, 12%).

Ejemplo 327: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 19)

Se añadieron DavePhos (2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 0,023 g, 0,058 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,024 g, 0,026 mmol) a una mezcla de 6-[5-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (producto intermedio 135, 0,100 g, 0,263 mmol) y 2,2,2-trifluoroetan-1-amina (0,084 ml, 1,050 mmol) en THF (1 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción burbujando nitrógeno y se añadió gota a gota una disolución 1 M de LiHMDS en THF (2,10 ml, 2,10 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción en condiciones de microondas (200 W, T = 120 C) durante 40 min (elevación de 20 min, 20 min a 120°C) mientras se agitaba. A temperatura ambiente se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se filtró. Se llevó el sólido recogido a MeOH, se filtró y se lavó con una gran cantidad de MeOH y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 6%).

Ejemplo 330: 2-[[5-(3-{4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]oxi]acetonitrilo

Se agitó a 90°C una mezcla de 5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-ol (producto intermedio 136, 0,150 g, 0,414 mmol), 2-yodoacetonitrilo (0,036 ml, 0,497 mmol), carbonato de cesio (0,270 g, 0,827 mmol) en DMF (2 ml) en un tubo de presión durante 18 h. Se añadieron 0,6 equivalentes adicionales de 2-yodoacetonitrilo y se agitó la mezcla durante la noche a 90°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío. Se purificó el sólido resultante mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 2%).

Ejemplo 332: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(propan-2-il)amino]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 20)

Se calentó una mezcla de 6-[5-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (producto intermedio 135, 0,100 g, 0,263 mmol), isopropilamina (0,087 ml, 1,052 mmol), DIPEA (0,091 ml, 0,525 mmol) en EtOH (1 ml) 3 veces en condiciones de microondas (primer tratamiento: 100 W, 130°C, 40 min;

segundo tratamiento: 100 W, 130°C, 45 min; tercer tratamiento: 100 W, 130°C, 45 min). Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se purificó el aceite oscuro resultante mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 27%).

Ejemplo 346: 6-[5-(3-Fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

5 Se disolvió ácido 3-fluoropiridin-2-carboxílico (1,75 g, 12,38 mmol) en piridina (15 ml) y se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2,74 g, 14,28 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 4-amino-N'-hidroxi-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 4, 2,33 g, 9,52 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. La CL/EM
10 mostró conversión incompleta, de modo que se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida adicional (1,30 g, 6,8 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h, antes de calentarse hasta 60°C bajo nitrógeno durante 16 h. Se eliminó la piridina a vacío y se añadió agua (100 ml) al residuo. Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml), con la adición de salmuera (100 ml) para ayudar a la separación de una emulsión. Entonces se extrajo la fase acuosa con DCM (100 ml), que también formó una emulsión. Tras la separación, se filtró la fase acuosa para eliminar una goma insoluble. Entonces se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM (2 x
15 100 ml). Se secaron las fases de DCM y EtOAc combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para producir un sólido de color naranja pálido. Se purificó esto mediante FCC usando un gradiente del 0-8% de MeOH en DCM. Se purificó adicionalmente el producto en bruto mediante trituración con DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,425 g, 13%).

20 **Ejemplo 358: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-(5-{5-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina**

Se suspendió 2,2,2-tricloroetancarboximidato de 1-[6-(3-[4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piridin-3-il)etilo (producto intermedio 139, 0,497 g, 0,93 mmol) en DCE (8 ml). Se añadieron 2,2,2-trifluoroetanol (0,669 ml, 9,29 mmol) y complejo de ácido tetrafluorobórico-dietil éter (0,025 ml, 0,19 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h. La CL/EM mostró conversión incompleta, de modo que se añadió
25 complejo de ácido tetrafluorobórico-dietil éter adicional (0,125 ml, 0,93 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 21 h. Se añadieron DCM (100 ml) y bicarbonato de sodio ac. saturado (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para producir un sólido marrón, que se purificó mediante FCC usando un gradiente del 0-5% de MeOH en DCM. Entonces se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa, método D, para proporcionar un sólido blanquecino. Se purificó
30 esto mediante FCC usando un gradiente del 0-3% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,022 g, 5%).

Ejemplo 366: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina

35 Se combinaron ácido 6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-carboxílico (producto intermedio 242, 0,133 g, 0,50 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,081 g, 0,50 mmol) en piridina (3 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió 4-amino-N-hidroxi-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 1, 0,100 g, 0,39 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h antes de calentarse hasta 80°C durante 16 h. Se eliminó la piridina a vacío y se repartió el residuo entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para producir un sólido
40 naranja. Se purificó esto mediante FCC, usando un gradiente del 30-70% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,116 g, 61%). Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=489, hallado: m/z=489, Rt=4,58 min (100%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) δ ppm 9,06 (1 H, s), 8,41 (1 H, d), 7,47 (2H, m), 7,34 (3H, m), 6,96 (1 H, d), 5,34 (2H, s a), 4,64 (2H, t), 4,04 (2H, t), 3,97 (2H, q) y 3,65 (3H, s).

45 **Ejemplo 384: 1-[3-(3-{4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]azetidín-1-il]etan-1-ona**

Se combinaron 6-[5-(azetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (producto intermedio 149, 85 mg, 0,26 mmol), 3,3,3-trifluoropropanal (32 µl, 0,28 mmol) y ácido acético (45 µl, 0,78 mmol) en DCE (5 ml) y se agitaron durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0,39 mmol) y se calentó la mezcla hasta 70°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente,
50 se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa, método C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 26%).

Ejemplo 386: (1R,5S,6S)-6-(3-{4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona)

Se añadieron (1R,5S,6S)-3-bencil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (producto intermedio

254, 0,300 g, 1,098 mmol) en THF (9 ml) y agua (3 ml) e hidróxido de litio (32 mg, 1,31 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces se añadió 1 equivalente adicional de hidróxido de litio y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h para proporcionar ácido (1S,5R,6S)-3-bencil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico. Se disolvió una porción de este ácido (0,090 g, 0,367 mmol) en piridina (2 ml) y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,089 g, 0,551 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió 4-amino-N-hidroxi-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 1, 0,095 g, 0,367 mmol) y se calentó la mezcla hasta 90°C durante la noche. Entonces se añadieron 0,5 equivalentes extra de ácido que se había activado usando 1,1'-carbonildiimidazol y se agitó la mezcla a 90°C durante aproximadamente 1 h. Entonces se añadieron 0,5 equivalentes extra de ácido que se había activado usando 1,1'-carbonildiimidazol y se agitó la mezcla a 100°C durante aproximadamente 3 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se trituró el residuo con MeOH. Entonces se purificó el material en bruto mediante HPLC preparativa, método C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,085 g, 49%).

Ejemplo 401: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-{5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]metil}piperidin-1-il)carbonil-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 21)

Se añadió aducto de Bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (225 mg, 0,88 mmol) a clorhidrato de 4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]metilpiperidina (producto intermedio 267, 219 mg, 0,88 mmol) en THF seco (6 ml) en un tubo sellado a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 2 h. Se añadió 3-{4-amino-6-[metil(fenil) amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (preparada de manera análoga al ejemplo 73, 200 mg, 0,58 mmol) a 40°C. Se calentó la reacción a 80°C durante 2 h antes de concentrarse a vacío. Se llevó el residuo a DMSO (6 ml) y se separó por filtración el residuo inorgánico. Se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa, método C, para proporcionar dos lotes del compuesto del título (lote 1: 33 mg, 11%). Se recuperó algo de producto impuro de la purificación por HPLC preparativa, se concentró este material, se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con una disolución ac. 1 N de HCl (hasta pH 4) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Entonces se purificó este material en bruto mediante HPLC preparativa, método C, para proporcionar el compuesto del título (lote 2: 83 mg, 28%).

Ejemplo 414: 2-N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina

A una disolución de 2-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina (ejemplo 413, 0,049 g, 0,101 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,028 g, 0,028 mmol) y yodometano (0,021 g, 0,152 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h, tiempo tras el cual se añadió yodometano adicional (0,042 g, 0,304 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 56 h. La CL/EM indicó conversión incompleta, de modo que se añadió yodometano adicional (0,014 g, 0,105 mmol) y se calentó la mezcla hasta 50°C durante 12 h. Tras este tiempo se añadió carbonato de cesio (0,032 g, 0,105 mmol) y se calentó la mezcla hasta 50°C durante 1 h. Se añadieron yodometano adicional (0,021 g, 0,152 mmol) y carbonato de cesio (0,064 g, 0,201 mmol) y se calentó la mezcla hasta 50°C durante 14 h. Se añadieron hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,004 g, 0,105 mmol) y yodometano adicional (0,042 g, 0,304 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a 50°C. Se extinguió la mezcla con agua / amoniaco / MeOH (1 ml) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se disolvió el sólido en DMF (0,5 ml) y se añadieron hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,006 g, 0,152 mmol) y yodometano (0,042 g, 0,304 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua / amoniaco / MeOH (1 ml) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC, método B para proporcionar el compuesto del título (0,004 g, 8%).

Ejemplo 422: 6-[5-(4-Aminociclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 23)

A N-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (ejemplo 423, 2,349 g, 5,035 mmol) se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 10 ml, 40 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla a vacío, se añadió agua y se neutralizó la fase acuosa hasta pH 7 usando bicarbonato de sodio ac. saturado. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,877 g, 48%).

Ejemplo 425: N-[4-(3-{4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-2-metilpropanamida (método 22)

A una disolución de ácido 2-metilpropanoico (0,03 g, 0,327 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (0,122 ml, 0,682 mmol) seguido por hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)[tris(dimetilamino)]fosfonio (0,13 g, 0,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 min y se añadió 6-[5-(4-aminociclohexil)-1,2,4-

oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (lote 1 del ejemplo 422, 0,1 g, 0,273 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con el 0-10% de MeOH en DCM. Se disolvió el producto en bruto en EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio ac. saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,0255 g, 21%).

Ejemplo 429: 2-N-metil-6-[5-(4-fenoxiciclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

A una disolución de 4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexan-1-ol (ejemplo 424, 0,1 g, 0,272 mmol) en THF (4 ml) se le añadió fenol (0,03 g, 0,272 mmol), trifenilfosfina (0,09 g, 0,327 mmol) y N-[[{(terc-butoxi)carbonil]imino}(terc-butoxi)formamida (0,08 g, 0,327 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente 16 h. Entonces se concentró la mezcla y se purificó mediante HPLC preparativa, método D, para proporcionar el compuesto del título (0,010 g, 8%).

Ejemplo 432: 2-N-(6-Fluoropiridin-3-il)-2-N-metil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se añadió ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxílico (preparado de una manera análoga al producto intermedio 206, 0,216 g, 0,051 mmol) a una disolución de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,049 g, 0,252 mmol) en piridina (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida adicional (0,0255 g, 0,1 mmol) y se agitó la mezcla a 50°C durante 4 h. Se añadieron 4-A-amino-6-[(6-fluoropiridin-3-il)(metil)amino]-N'-hidroxi-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (producto intermedio 156, 0,05 g, 0,18 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,0163 g, 0,09 mmol) y se agitó la mezcla a 50°C durante 16 h y luego a 60°C durante 5 h. Se disolvió la mezcla en EtOAc y se lavó con agua, y luego cloruro de amonio ac. saturado, bicarbonato de sodio ac. saturado y luego salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa, método B, para proporcionar el compuesto del título (0,002 g, 3%).

Ejemplo 436: 2-N-(2-Metoxietil)-6-[5-(3-fenoxiazetidil-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se añadió anhídrido tricloroacético (0,181 ml, 0,989 mmol) a 4-amino-N'-hidroxi-6-[(2 metoxietil)(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (producto intermedio 160, 0,250 g, 0,824 mmol) en tolueno (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió piridina (3 ml) y se calentó la mezcla hasta 85°C durante 1 h. Se concentró la mezcla a vacío y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó esto con agua, bicarbonato de sodio ac. saturado y luego salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se disolvió el residuo en DMF (2 ml) y se añadieron clorhidrato de 3-fenoxiazetidina (0,13 g, 0,685 mmol) y DIPEA (0,499 ml, 1,370 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 13 h y entonces se concentró a vacío. Se extrajo la mezcla con EtOAc (30 ml), se lavó con agua, bicarbonato de sodio ac. saturado y luego salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con el 0-2% de MeOH en DCM. Se purificó adicionalmente el material en bruto mediante FCC, eluyendo con el 50% de EtOAc en heptano, luego el 0-2% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (0,091 g, 29%).

Ejemplo 441: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-[5-[(2S)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (método 24)

A una disolución de clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (ejemplo 438, 0,2 g, 0,535 mmol) en DCE (5 ml) se le añadió acetato de sodio (0,07 g, 0,8 mmol) y 3,3,3-trifluoropropanal (0,12 g, 1,070 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,17 g, 0,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió DCM y se lavó la mezcla con bicarbonato de sodio ac. saturado, y luego salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con el 20-100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, 19%).

Ejemplo 445: 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (2,96 g, 12,83 mmol) a una mezcla enfriada con hielo de (3R)-3-hidroxi-3-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 10,70 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (10,70 g, 106,95 mmol) y trifenilfosfina (3,37 g, 12,83 mmol) en THF (24 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante 18 h. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con un gradiente de EtOAc en heptano para proporcionar (3S)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,393 g, 14%). Se disolvió esto en disolución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 3 ml, 12 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h. Se concentró la mezcla para proporcionar clorhidrato de (3S)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolidina (0,203 g, rendimiento del 68%). Se combinó

esto con 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (preparada de una manera análoga al producto intermedio 60, 0,1 g, 0,259 mmol) y carbonato de potasio (0,13 g, 0,952 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó esto con bicarbonato de sodio ac. saturado seguido por salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa, método D, para proporcionar el compuesto del título (0,006 g, 6%).

Ejemplo 464: 2-N-Metil-2-N-fenil-6-[5-((4-((3,3,3-trifluoropropoxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se disolvió 4-((3,3,3-trifluoropropoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio 291, 0,256 g, 0,82 mmol) en una disolución 4 M de HCl en dioxano, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarse y someterse a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. Se usaron una porción del residuo resultante (clorhidrato de [(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]piperidina) (97 mg, 0,39 mmol) y 3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (preparado de manera análoga al ejemplo 73, 90 mg, 0,26 mmol) según el método descrito para el ejemplo 463 para preparar el compuesto del título. Se purificó el residuo en bruto mediante HPLC preparativa, método C, para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 27%).

Ejemplo 478: 5-{3-[4-Amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-piridin-2-carboxílico ácido dimetilamida

Se agitaron juntos dimetilamina (248 µl, 0,495 mmol) y bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octano (128 mg, 0,495 mmol) en tolueno anhidro (2 ml) a 40°C bajo nitrógeno durante 1 h. Se añadió éster metílico del ácido 5-{3-[4-amino-6-(metilfenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-piridin-2-carboxílico (preparado de manera análoga al ejemplo 279, 80 mg, 0,198 mmol) y se agitó la reacción a 80°C durante aproximadamente 18 h. Entonces se permitió que la mezcla se enfriase hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 ml). Entonces se lavó la disolución con HCl 2 M (2 x 6 ml), bicarbonato de sodio ac. saturado (2 x 6 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-3% de MeOH en DCM) y entonces se purificó adicionalmente el material obtenido mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-80% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 12%).

Ejemplo 481: 6-[5-[3-(Ciclopropilamino)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (62 mg, 0,380 mmol) a una disolución de ácido 3-fluoropiridin-2-carboxílico (50 mg, 0,354 mmol) en piridina anhidra (1 ml) en un tubo sellado a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadió 4-amino-N-hidroxi-6-(metil-3-metilfenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 1, 66 mg, 0,253 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 60 min y luego a 90°C durante aproximadamente 18 h. Entonces se trató la mezcla con ciclopropanamina (300 µl, 4,32 mmol) y se agitó a 80°C durante 7 h. Entonces se diluyó la mezcla con EtOAc (35 ml) y se lavó con agua (10 ml), cloruro de amonio ac. saturado (2 x 6 ml) y ácido clorhídrico 2 M (3 x 5 ml). Se lavaron las extracciones de ácido clorhídrico combinadas con DCM (2 x 6 ml) y entonces se alcalinizaron mediante la adición de hidróxido de sodio ac. 2 M. Se extrajo la disolución resultante con DCM (4 x 7 ml), se lavaron las extracciones orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-3% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 17%).

Ejemplo 482: 6-[5-(3-Fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (método 26)

Se añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (633 mg, 3,3 mmol) a una disolución de ácido 3-fluoropiridin-2-carboxílico (400 mg, 2,83 mmol) en piridina anhidra (6 ml) en un tubo sellado a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 4-amino-N-hidroxi-6-(metil-3-metilfenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 1, 611 mg, 2,36 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. Se añadió una disolución de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (315 mg, 1,15 mmol) en piridina anhidra (1 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h. Entonces se añadieron clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (100 mg, 0,52 mmol) y ácido 3-fluoropiridin-2-carboxílico (70 mg, 0,5 mmol) adicionales y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y luego a 60°C durante aproximadamente 18 h. Entonces se diluyó la mezcla con EtOAc (75 ml) y se lavó con cloruro de amonio ac. saturado (4 x 15 ml), luego bicarbonato de sodio ac. saturado (3 x 15 ml) y salmuera (15 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (220 mg). Se disolvieron 20 mg de este material en MeOH (0,5 ml) y DMSO (0,3 ml) caliente y luego se añadió MeCN:agua 1:1 (1 ml). Se filtró el precipitado resultante, se lavaron los sólidos con agua (2 x 1 ml) y

entonces se secaron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg, 2%).

Ejemplo 487: 6-[5-[3-(Ciclopropilmetilamino)-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (método 25)

5 Se suspendieron 6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (preparada de manera análoga al ejemplo 482, 50 mg, 0,137 mmol), 1-ciclopropilmetanamina (24 µl, 0,274 mmol) y carbonato de potasio (57 mg, 0,411 mmol) en DMF anhidra (2 ml) en un tubo sellado a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 3 h y luego a 100°C durante 18 h. Se diluyó la mezcla con DCM (10 ml) y entonces se lavó con cloruro de amonio ac. saturado (3 x 5 ml) y luego salmuera (5 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-1% de (amoníaco 7 M en MeOH) en DCM) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 44%).

Ejemplo 492: 6-[5-(3-Isopropoxiazetidín-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (método 27)

15 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 9 mg, 0,22 mmol) a una disolución de 1-[3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-azetidín-3-ol (producto intermedio 166, 50 mg, 0,147 mol) en DMF anhidra (0,5 ml) a 0°C bajo nitrógeno y se agitó la mezcla durante 10 min. Entonces se añadió una disolución de metanosulfonato de propan-2-ilo (26,7 µl, 0,221 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Entonces se añadieron hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 9 mg, 0,22 mmol) y metanosulfonato de propan-2-ilo (26,7 µl, 0,221 mmol) adicionales y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml), luego se lavó con carbonato de sodio ac. saturado (4 x 5 ml), salmuera (5 ml) y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-2% de (amoníaco 7 M en MeOH) en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un vidrio de color amarillo claro (22 mg, 39%).

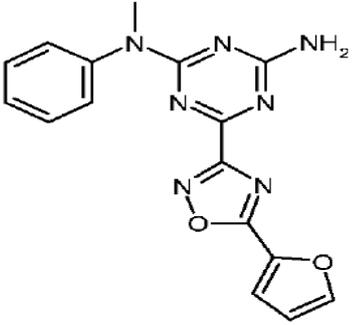
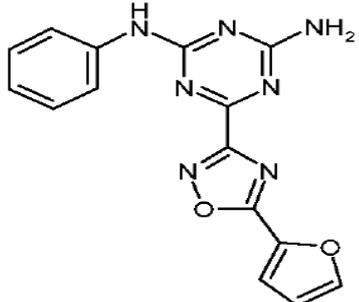
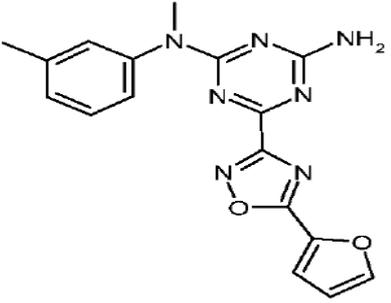
Ejemplo 495: N-Metil-6-[5-(3-fenoximetilazetidín-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (método 28)

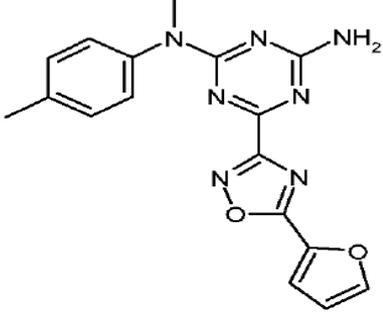
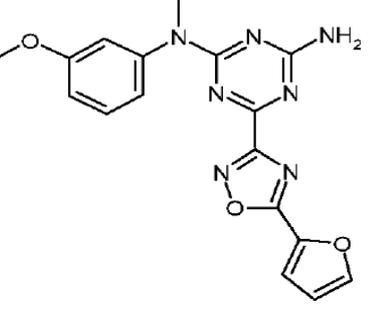
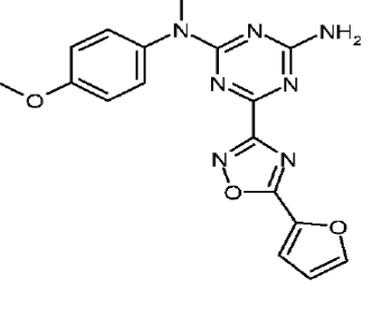
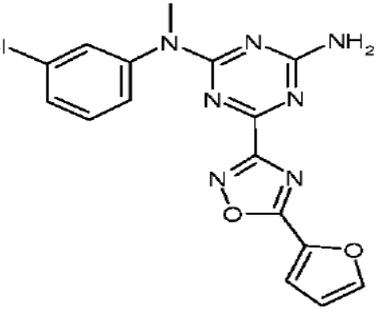
25 Se agitó éster terc-butílico del ácido 3-fenoximetilazetidina-1-carboxílico (producto intermedio 166, 50 mg, 0,189 mmol) en una mezcla de DCM (1 ml) y ácido trifluoroacético (0,25 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó la mezcla a vacío y se disolvió el residuo en DMF anhidra (0,5 ml). Se añadió DIPEA (165 µl, 0,945 mmol), seguido por una disolución de N-metil-N-fenil-6-(5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (preparada de una manera análoga al producto intermedio 60, 37 mg, 0,095 mmol) en DMF (1,5 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 42 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (15 ml), luego se lavó con cloruro de amonio ac. saturado (3 x 5 ml), carbonato de sodio ac. saturado (3 x 5 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-2% de MeOH en DCM) y entonces se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa, método D, para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 7%).

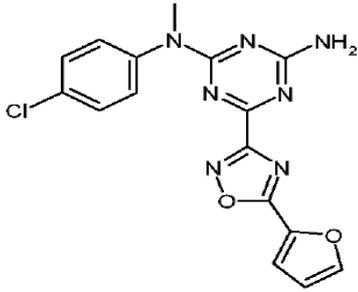
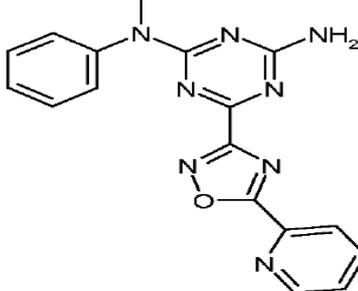
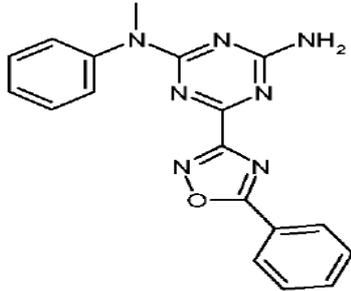
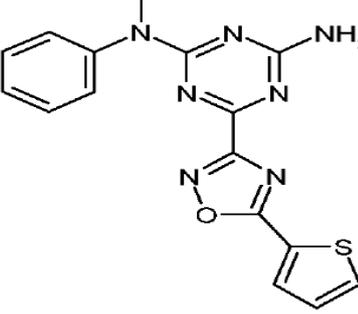
35 Tabla de ejemplos

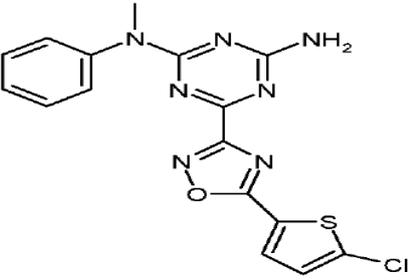
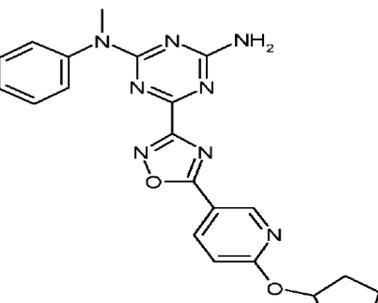
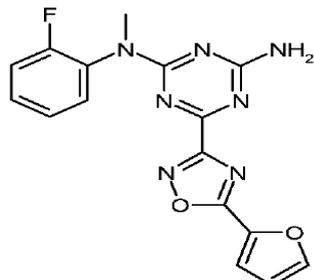
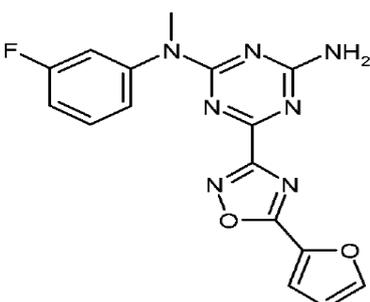
Los siguientes ejemplos en la tabla se han preparado según el método (M) indicado en la tercera columna.

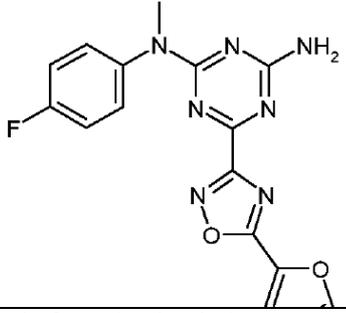
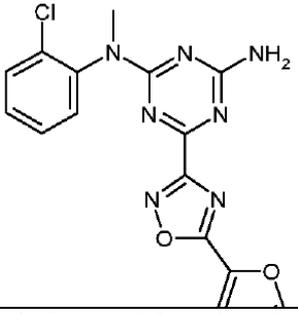
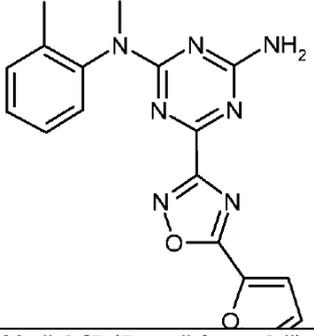
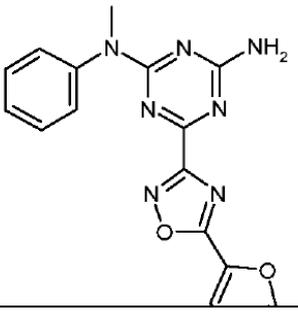
Cuando se usó el método 4, dependiendo de los ejemplos, la presencia de una base (por ejemplo diisopropiletamina o carbonato de potasio) era opcional.

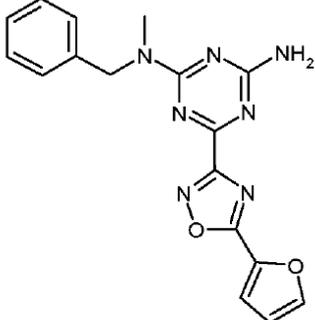
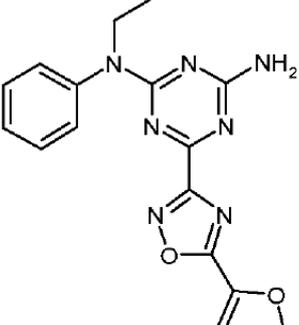
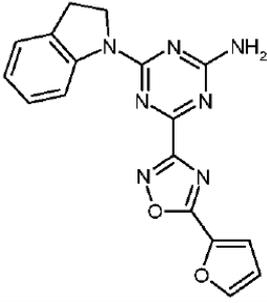
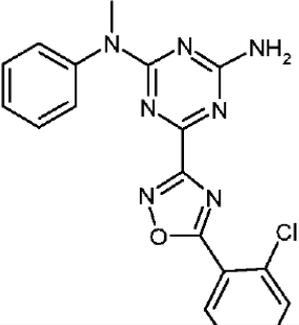
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
1	<p>6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=336; hallado: m/z=336, Rt=3,93 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 7,75 (1H, s), 7,52-7,42 (3H, m), 7,38-7,28 (3H, m), 6,68 (1H, s), 6,00-5,00 (2H, s a) y 3,65 (3H, s).</p>	212 ^b
2	<p>6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=322; hallado: m/z=322, Rt=3,62 min (99%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 7,68 (1H, s), 7,62-7,53 (3H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,35-7,28 (2H, m), 7,10-7,05 (1H, m) 6,60 (1H, s)</p>	91 ^b
3	<p>6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(3-metilfenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=350; hallado: m/z=350, Rt=4,28 min (95%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 7,72 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,32 (1H, m), 7,13 (3H, m), 6,66 (1H, d), 6,0-5,0 (2H, a d), 3,61 (3H, s) y 2,38 (3H, s).</p>	272 ^b

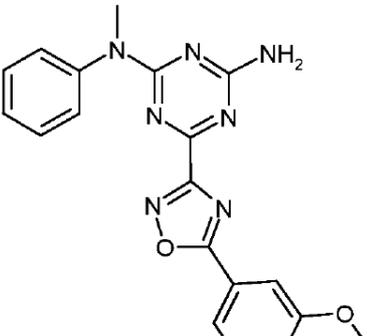
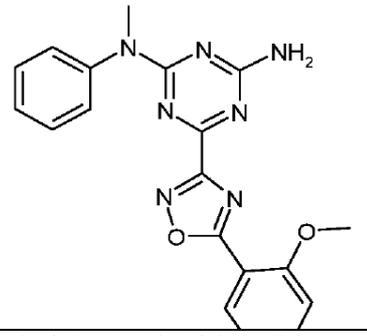
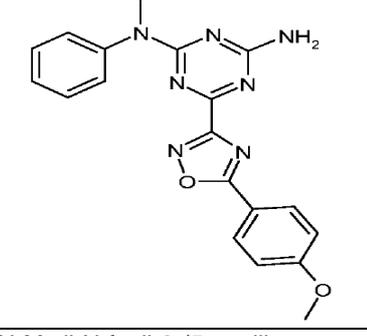
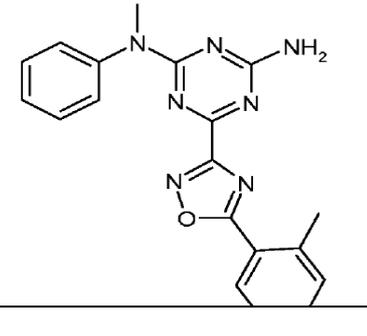
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
4	6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(4-metilfenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=350; hallado: m/z=350, Rt=4,01 min (100%). ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,71 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,21 (4H, m), 6,66 (1H, d), 6,1-5,1 (2H, s a), 3,59 (3H, s) y 2,38 (3H, s).	661 ^b
5	6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(3-metoxifenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=366; hallado: m/z=366, Rt=4,12 min (98%). ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,72 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,33 (1H, t), 6,92 (2H, m), 6,85 (1H, d), 6,66 (1H, d), 5,98-5,08 (2H, s a), 3,84 (3H, s) y 3,62 (3H, s).	791 ^b
6	6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(4-metoxifenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=366; hallado: m/z=366, Rt=4,09 min (98%). ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,72 (1H, d), 7,46 (1H, s a), 7,22 (2H, d), 6,95 (2H, d), 6,65 (1H, d), 5,97-5,00 (2H, s a), 3,85 (3H, s) y 3,58 (3H, s a).	1944 ^b
7	6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(3-clorofenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=370/372; hallado: m/z=370/372, Rt=4,39 min (97%). ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,72 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,36 (2H, m), 7,26 (2H, m), 6,66 (1H, d), 6,05-5,00 (2H, s a) y 3,60 (3H, s).	187 ^b

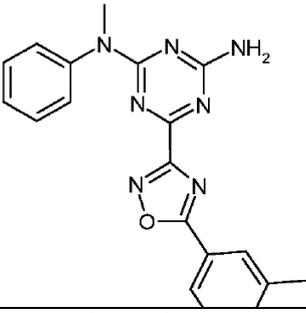
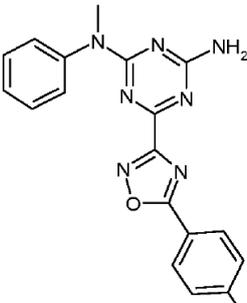
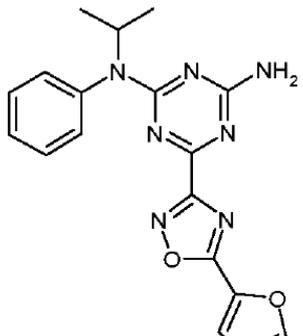
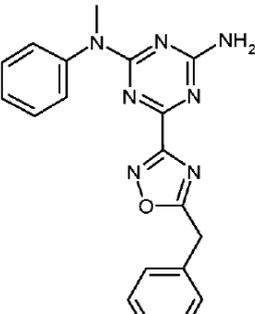
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
8	6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(4-clorofenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=370/372; hallado: m/z=370/372, Rt=4,39 min (100%). ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,71 (1H, d), 7,46 (1H, s a), 7,38 (2H, d), 7,32 (2H, d), 6,66 (1H, d), 5,97-5,00 (2H, s a) y 3,60 (3H, s a).	339 ^b
9	N-Metil-N-fenil-6-(5-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=347; hallado: m/z=347, Rt=3,56 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,79 (1H, m), 8,32 (1H, m), 8,85 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,36 (2H, m), 7,25 (3H, m), 5,0-5,58 (2H, a, d), 3,59 (3H, s).	769 ^b
10	N-Metil-N-fenil-6-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=346; hallado: m/z=346, Rt=4,23 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,21 (2H, m), 7,53 (1h, m), 7,49 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,25 (3H, m), 5,03-5,65, (2H, a, d), 3,53 (3H, s).	348 ^b
11	N-Metil-N-fenil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=352; hallado: m/z=352, Rt=4,12 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,98 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,38 (2H, m), 7,22 (3H, m), 7,15 (1H, m), 5,02-5,65 (2H, a, d) 3,54 (3H, s).	216 ^b

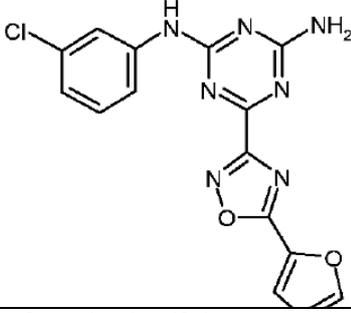
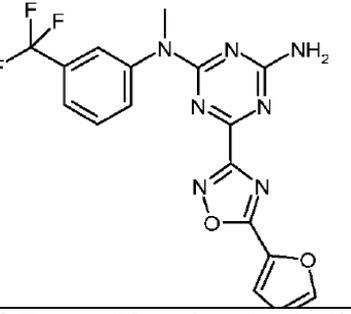
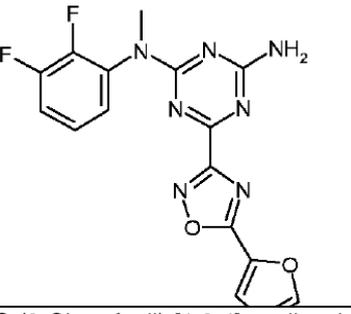
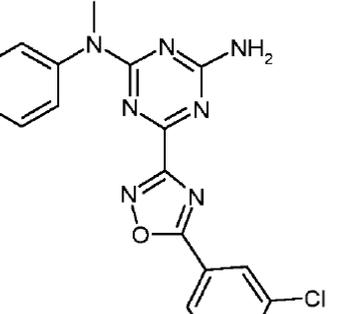
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
12	N-Metil-6-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=386; hallado: m/z=386, Rt=4,51 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,26 (1H, m), 7,38 (2H, m), 7,22(3H, m), 6,99 (1H, m), 5,01-5,69 (2H, a, d), 3,54 (3H, s).	2319 ^b
13	6-[5-(6-Ciclopentoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=431; hallado: m/z=431, Rt=4,75 min (96%). ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) □ ppm 9,03 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,45(2H, m), 7,31 (3H, m), 6,81 (1H, d), 5,87-5,00 (2H, s a), 5,51 (1H, m), 3,61 (3H, s), 2,00 (2H, m), 1,82 (4H, m) y 1,67 (2H, m).	4 ^b
14	N-(2-Fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=354; hallado: m/z=354, Rt=3,80 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,65 (1H, a, m), 7,1-7,5 (7H, m), 6,58 (1H, a, m), 5,2-5,48 (2H, a, d), 3,4-3,6 (3H, m).	198 ^b
15	N-(3-Fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=354; hallado: m/z=354, Rt=3,88 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,65 (1H, s), 7,4 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,03 (2H, m), 6,94 (1H, m), 6,6 (1H, m), 5,12-5,57 (2H, a, d), 3,52 (3H, s).	152 ^b

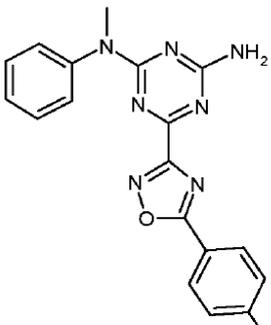
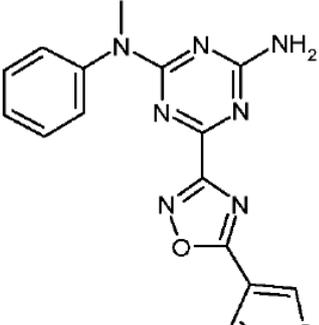
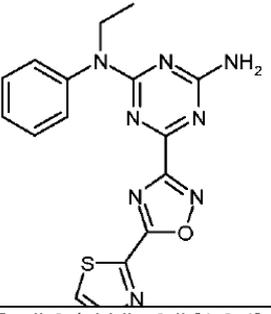
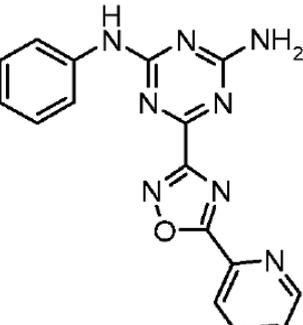
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
16	N-(4-Fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=354; hallado: m/z=354, Rt=3,84 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,65 (1H, s), 7,4 (1H, s), 7,22 (2H, m), 7,03 (2H, m), 6,59 (1H, s), 5,0-5,63 (2H, d), 3,51 (3H, s).	264 ^b
17	N-(2-Cloro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=370; hallado: m/z=370, Rt=3,92 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,61 (1H, m), 7,42 (2H, m), 7,28 (3H, a, m), 6,57 (1H, m), 5,04-5,65 (2H, a, d), 3,34-3,52 (3H, a, m).	<5000 ^a
18	6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-o-tolil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=350; hallado: m/z=350, Rt=4,03 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,66 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,05-7,14 (1H, m), 6,59 (1H, dd), 5,50-5,76 (2H, m), 3,47 (3H, s), 2,07-2,12 (3H, m).	<5000 ^a
19	N-Metil-6-[5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=350; hallado: m/z=350, Rt=4,00 min (100%). ¹ H-RMN (250 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,50-7,28 (6H, m), 6,30-6,22 (1H, m), 5,95-5,10 (2H, sa), 3,65 (3H, s) y 2,45 (3H, s).	61 ^b

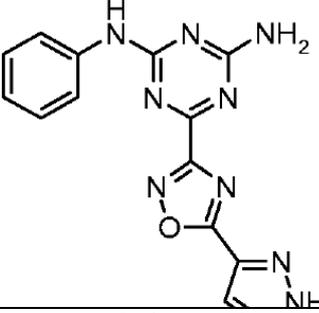
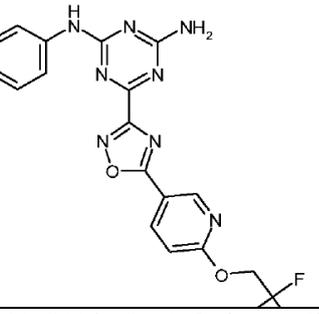
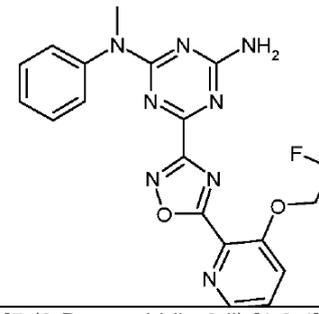
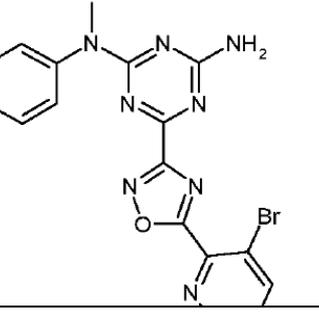
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
20	N-Bencil-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=350; hallado: m/z=350, Rt=4,02 min (97%). ¹ H-RMN (250 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,40-7,20 (5H, m), 6,65-6,70 (1H, m) 5,75-5,20 (2H, s a) 5,00 (2H, d) y 3,21 (3H, d).	<3000 ^a
21	N-Etil-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=350; hallado: m/z=350, Rt=4,01 min (100%). ¹ H-RMN (250 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,65 (1H, s), 7,48-7,30 (3H, m), 7,29-7,15 (3H, m), 6,69-6,50 (1H, m), 6,25-5,35 (2H, s a), 4,05 (2H, q) y 0,85 (3H, t).	249 ^d
22	4-(2,3-Dihidro-indol-1-il)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=348; hallado: m/z=348, Rt=4,19 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,63-8,74 (0,5H, m), 8,39 -8,48 (0,5H, m), 7,76 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,30-7,41 (0,5H, m), 7,22-7,28 (1,5H, m), 7,02-7,10 (1H, m), 6,69 (1H, dd), 5,27-5,93 (2H, m), 4,47 (1H, m), 4,16-4,31 (1H, m), 3,23 (2H, t).	<1000 ^a
23	6-[5-(2-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=380; hallado: m/z=380, Rt=4,26 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,18 (3H, d), 7,56-7,62 (3 H, m), 7,54 (4 H, td), 7,41-7,49 (11H, m), 7,28-7,39 (3H, m), 5,17-5,85 (2 H, s.a.), 3,63 (3 H, s).	106 ^d

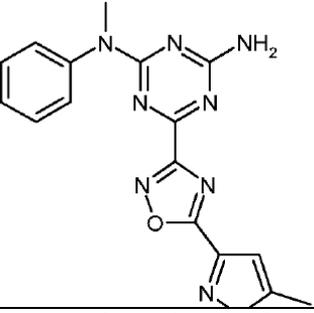
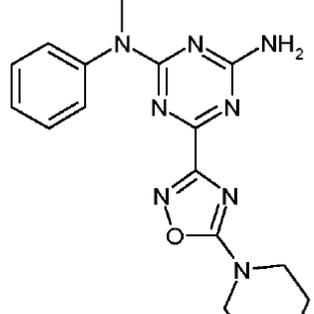
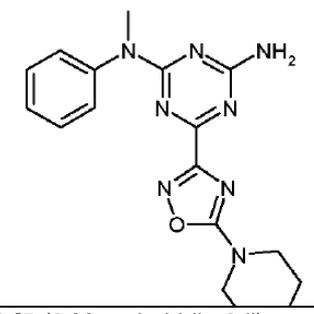
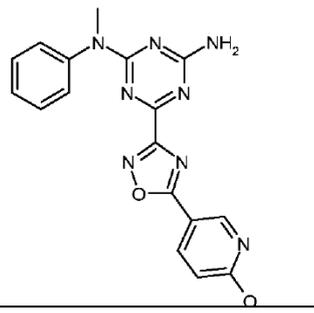
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
24	6-[5-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=376; hallado: m/z=376, Rt=4,20 min (99%). ¹ H-RMN (250 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,86 (2H, d), 7,40-7,52 (6H, m), 7,28-7,39 (3H, m), 7,12-7,21 (1H, m), 5,23-5,76 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,64 (3H, s).	<500 ^a
25	6-[5-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=376; hallado: m/z=376, Rt=4,13 min (95%). ¹ H-RMN (250 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,11 (2H, s), 7,39-7,50 (4H, m), 3,64 (3H, s), 2,45 (3H, s), 1,62 (3H, s).	47 ^b
26	6-[5-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=376; hallado: m/z=376, Rt=4,27 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,13 (2 H, d), 7,32-7,43 (2 H, m), 7,16-7,31 (3 H, m), 6,96 (2 H), 5,02-5,93 (2 H, s. a.), 3,83 (3 H, s), 3,55 (3 H, s).	148 ^b
27	N-Metil-N-fenil-6-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=360; hallado: m/z=360, Rt=4,32 min (99%). ¹ H-RMN (250 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,00-8,17 (2H, m), 7,39-7,52 (4H, m), 7,29-7,39 (3H, m), 5,26-5,83 (2H, m), 3,64 (3H, s), 2,45 (3H, s).	923 ^c

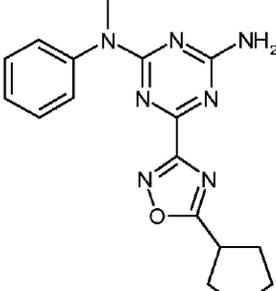
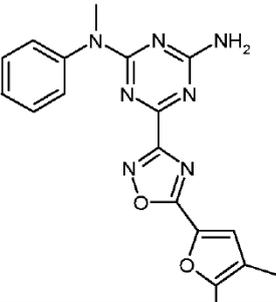
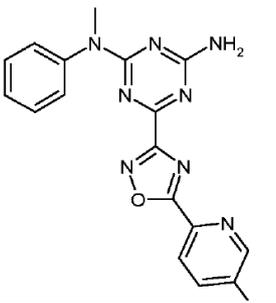
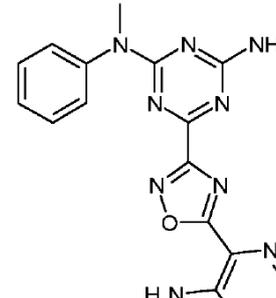
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
28	N-Metil-N-fenil-6-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=360; hallado: m/z=360, Rt=4,35 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,21 (1H, d), 7,43-7,54 (3H, m), 7,35-7,42 (4H, m), 7,30-7,35 (1H, s), 2,76 (3H, s), 1,65 (3H, s).	955 [°]
29	N-Metil-N-fenil-6-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=360; hallado: m/z=360, Rt=4,34 min (99%). ¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,07 (2H, d), 7,16-7,43 (7H, m), 5,17-6,00 (2H, m), 3,55 (3H, s), 2,37 (3H, s).	1380 [°]
30	6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-isopropil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=364; hallado: m/z=364, Rt=4,20 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,75 (1H, s), 7,60-7,35 (4H, m), 7,18 (2H, d), 6,65 (1H, s), 5,80-5,00 (2H, s a) y 1,20 (3H, d).	933 [°]
31	6-(5-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=360; hallado: m/z=360, Rt=4,09 min (100%). ¹ H-RMN (250 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,58-7,42 (2H, m), 7,38-7,25 (8H, m), 6,10-5,00 (2H, a d), 4,35 (2H, s) y 3,60 (3H, s).	363 [°]

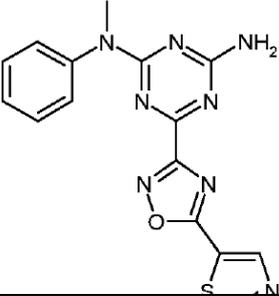
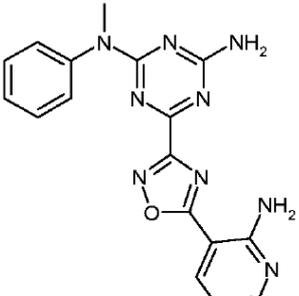
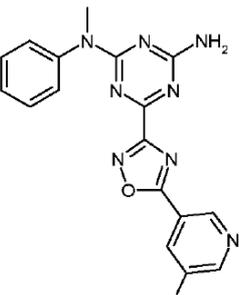
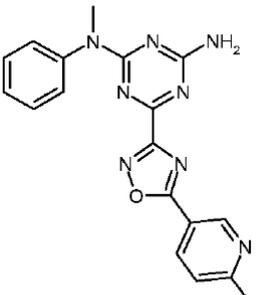
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
32	N-(3-Cloro-fenil)-6-(S-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,S]triazin-2,4-diamina 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=356/358; hallado: m/z=356/358, Rt=3,96 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,78 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,48-7,42 (1H, m), 7,43-7,2S (2H, m), 7,23-7,19 (1H, m), 7,0S (1H, d), 6,62-6.S9 (1H, m) y 5,88-5,33 (2H, a d).	<500 ^a
33	N-(3-Cloro-fenil)-6-(S-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,S]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=404; hallado: m/z=404, Rt=4,20 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,65 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,52-7,42 (3H, m), 7,40-7,38 (1H, m), 6,58 (1H, s), 6,10-4,95 (2H, a) y 3,58 (3H, s).	<1000 ^a
34	6-(S-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-(2,3-difluorofenil)-[1,3,S]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=372; hallado: m/z=372, Rt=4,47 min (99%). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,73 (1H, sa), 7,48 (1H, sa), 7,13 (3H, m), 6,64 (1H, sa), 5,90-4,87 (2H, 2 x s a) y 3,61 (3H, s a).	<500 ^a
35	6-[S-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,S]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=380; hallado: m/z=380, Rt=4,39 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,22 (1H, s. a.), 8,08 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,34-7,47 (3H, m), 7,21-7,31 (3 H, m), 5,02-5,62 (2H, s. a.), 3,56 (3 H, s).	44%(10μM) ^b

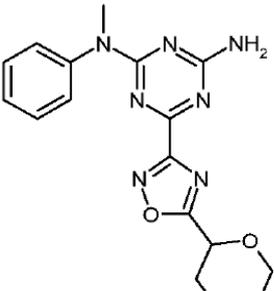
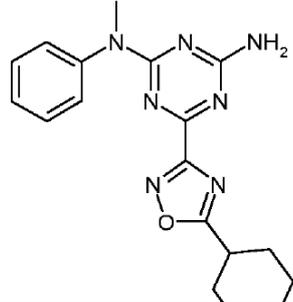
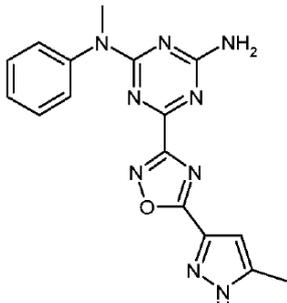
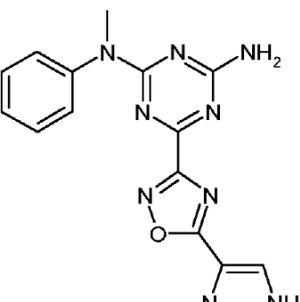
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
36	6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=380; hallado: m/z=380, Rt=4,52 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,17-8,26 (2H, m), 7,54 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,36 (3H, s), 4,96-5,60 (2H, m), 3,64 (3H, s).	165 ^b
37	6-(5-Furan-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=336; hallado: m/z=336, Rt=3,78 min (100%). ¹ H-RMN (250 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,35 (1H, s), 7,62-7,58 (1H, m), 7,50-7,40 (2H, m), 7,39-7,25 (3H, m), 7,10-7,00 (1H, m), 5,65-5,10 (2H, s a) y 3,65 (3H, s).	50% (10μM) ^b
38	N-Etil-N-fenil-6-(5-tiazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=367; hallado: m/z=367, Rt=4,06 min (95%).	1119 ^b
39	N-Fenil-6-(piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=333; hallado: m/z=333, Rt=3,74 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,85 (2H, d), 8,44 (1H, d), 7,94 (1H, m), 7,69 (1H, s a, NH), 7,62 (2H, d), 7,56 (1H, m), 7,35 (2H, t), 7,12 (1H, t), 5,97 (1H, s a, NH) y 5,75 (1H, s a, NH).	319 ^b

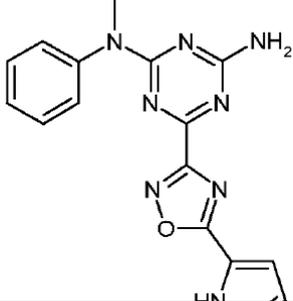
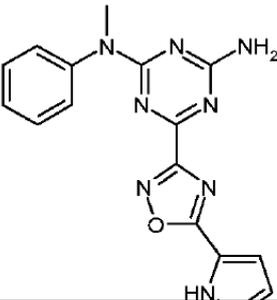
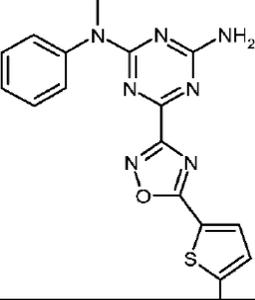
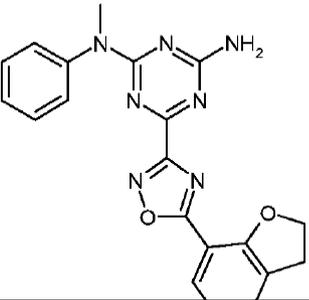
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
40	<p>N-Fenil-6-[5-(1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=321; hallado: m/z=321, Rt=3,22 min (100%).	2721 ^c
41	<p>N-Fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=431; hallado: m/z=431, Rt=4,33 min (100%).	673 ^c
42	<p>N-Metil-N-fenil-6-[5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	3	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445; hallado: m/z=445, Rt=4,03 min (100%).	1409 ^c
43	<p>6-[5-(3-Bromopiridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=426; hallado: m/z=427, Rt=3,96 min (98%).	102 ^c

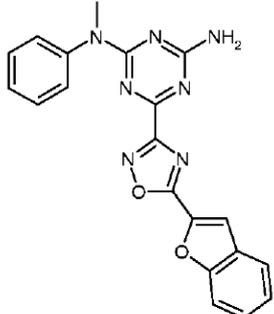
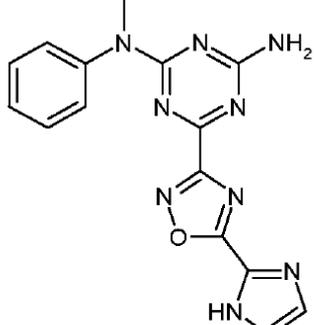
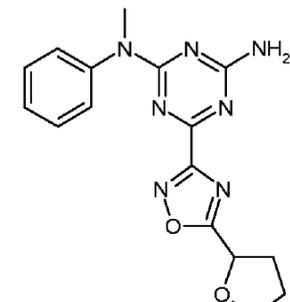
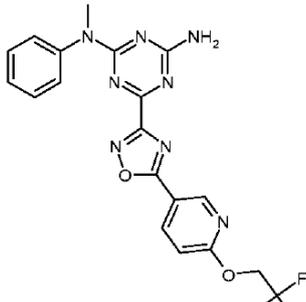
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
44	N-Metil-6-[5-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=351; hallado: m/z=351, Rt=3,94 min (95%).	2719 ^c
45	N-Metil-6-(5-morfolin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=355; hallado: m/z=355, Rt=3,42 min (99%).	3522 ^c
46	N-Metil-N-fenil-6-(5-piperidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=353; hallado: m/z=353, Rt=3,89 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,40-7,48 (2 H, m), 7,26-7,35 (4H, m), 5,00-5,93 (2 H, s.a.), 3,69 (4 H, s), 3,61 (3 H, s) y 1,69 (6H, s.a.).	511 ^b
47	6-[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=377; hallado: m/z=377, Rt=4,11 min (99%).	1921 ^c

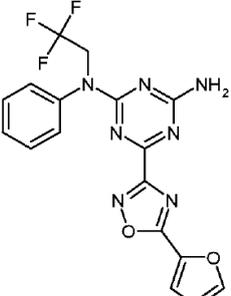
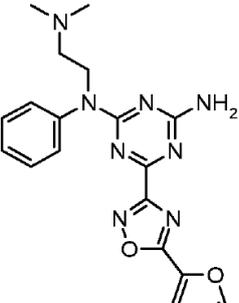
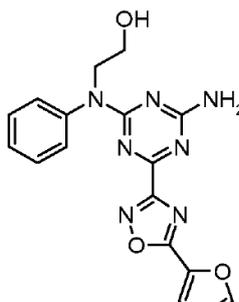
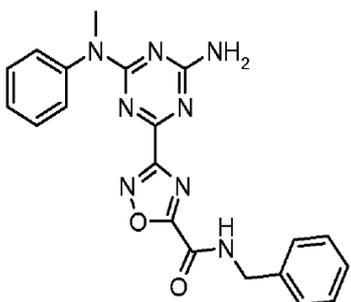
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
48	<p>6-[5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=340; hallado: m/z=340, Rt=3,54 min (100%).	4630 ^b
49	<p>6-[5-(4,5-Dimetil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=363; hallado: m/z=363, Rt=3,62 min (98%).	1231 ^c
50	<p>6-[5-(3-Amino-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=362; hallado: m/z=362, Rt=4,30 min (98%).	291 ^c
51	<p>6-[5-(3-Amino-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=362; hallado: m/z=362, Rt=3,55 min (100%).	3472 ^c

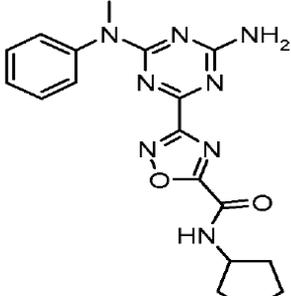
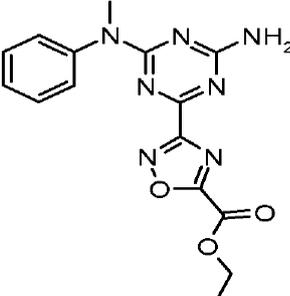
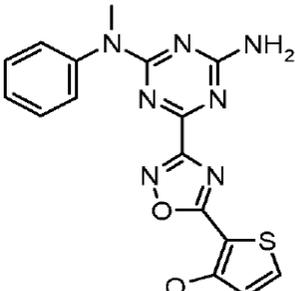
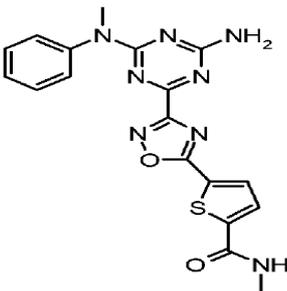
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
52	N-Metil-N-fenil-6-(5-tiazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=353; hallado: m/z=353, Rt=3,64 min (100%).	909 ^b
53	6-[5-(2-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=362; hallado: m/z=362, Rt=3,47 min (100%).	703 ^c
54	6-[5-(5-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=362; hallado: m/z=362, Rt=3,35 min (100%).	2218 ^b
55	6-[5-(6-Amino-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=362; hallado: m/z=362, Rt=3,15 min (100%).	4909 ^c

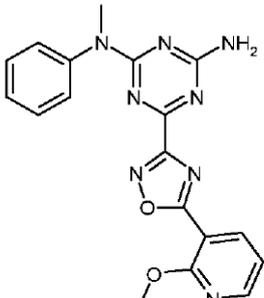
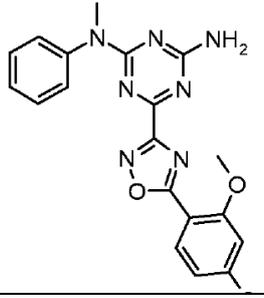
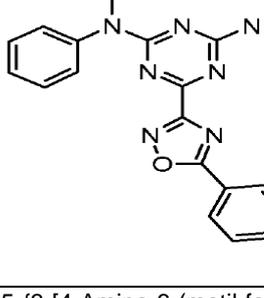
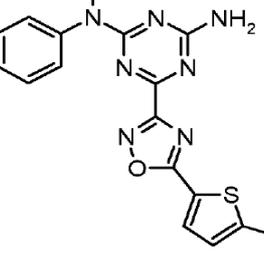
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
56	N-Metil-N-fenil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=354; hallado: m/z=354, Rt=3,91 min (100%).	4580 ^c
57	N-Metil-N-fenil-6-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=354; hallado: m/z=354, Rt=3,62 min (99%).	1140 ^c
58	N-Metil-6-[5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=350; hallado: m/z=350, Rt=3,57 min (99%).	855 ^c
59	6-[5-(1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=336; hallado: m/z=336, Rt=3,18 min (100%).	8124 ^c

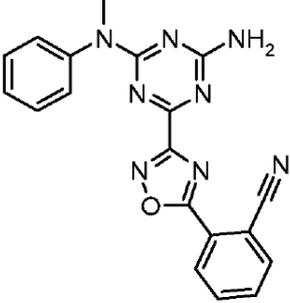
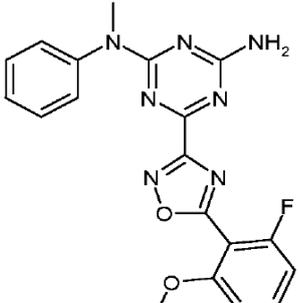
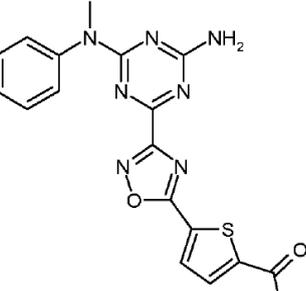
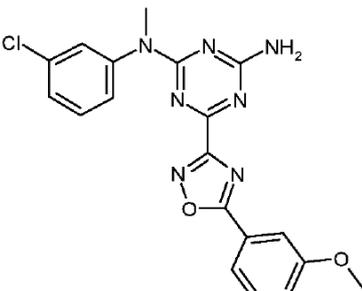
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
60	N-Metil-N-fenil-6-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=335; hallado: m/z=335, Rt=3,80 min (100%).	4910 ^c
61	N-Metil-N-fenil-6-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=336; hallado: m/z=336, Rt=3,43 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,89-7,94 (1 H, m), 7,41-7,48 (2H, m), 7,33-7,38 (2 H, m), 7,27-7,33 (1 H, m), 7,09-7,14 (1 H, m) y 3,58 (3 H, s).	561 ^d
62	N-Metil-6-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=366; hallado: m/z=366, Rt=4,30 min (100%).	1100 ^c
63	6-[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-7-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=388; hallado: m/z=388, Rt=4,20 min (94%).	3381 ^c

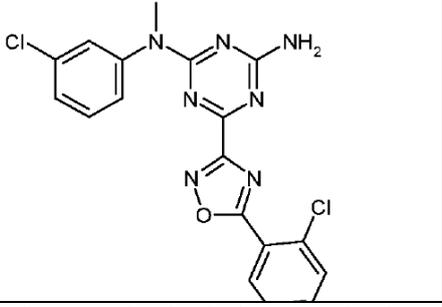
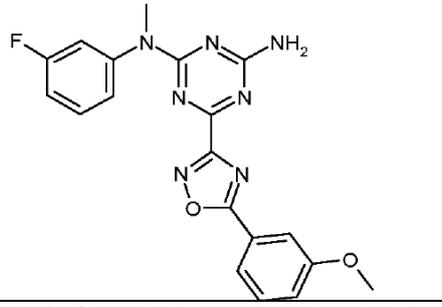
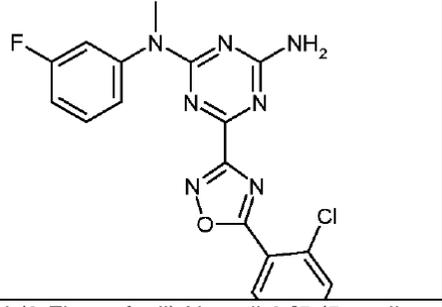
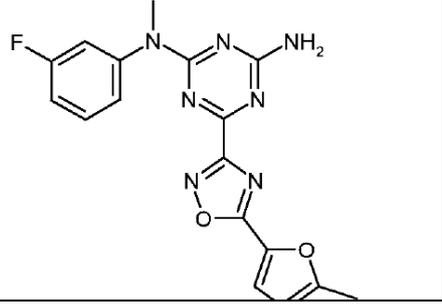
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
64	6-(5-Benzofuran-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina. 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=340; hallado: m/z=340, Rt=3,66 min (100%).	1934 ^c
65	6-(5-Imidazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=336; hallado: m/z=336, Rt=3,29 min (100%).	5222 ^c
66	N-Metil-N-fenil-6-[5-(tetrahydro-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=340; hallado: m/z=340, Rt=3,66 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,41 -7,48 (2 H, m), 7,29-7,38 (3H, m), 5,75-5,00 (2 H, s.a.), 5,33 (1 H, dd, J=7,6, 5,5 Hz), 4,15 (1 H, q, J=7,2 Hz), 4,04 (1H, q, J=7,5 Hz), 3,62 (3 H, s), 2,41 -2,51 (1 H, m), 2,34 (1 H, m, J=7,3 Hz), 2,05-2,22 (2 H, m)	1681 ^c
67	N-Metil-N-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445; hallado: m/z=445, Rt=4,52 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,02-9,16 (4 H, m), 8,39-8,59 (1H, m), 7,47 (2 H, m, J=7,6 Hz), 7,35 (3 H, m, J=8,1 Hz), 7,02-7,08 (1H, m), 4,87 (2 H, q, J=8,4Hz) y 3,66 (2 H, s).	110 ^d

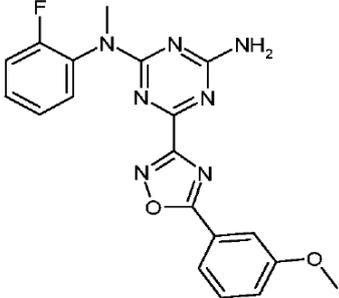
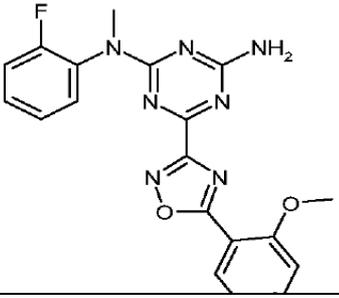
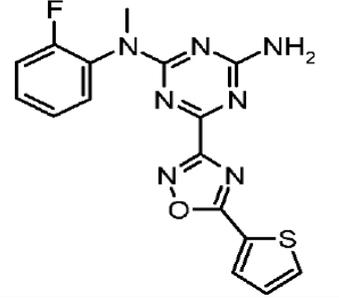
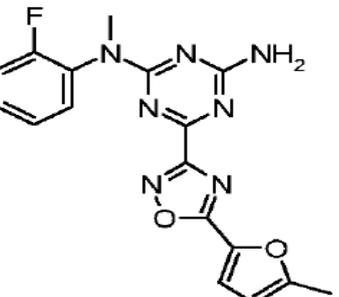
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
68	6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	5	Método A, HPLC-EM: MH+ requiere m/z=404; hallado: m/z=404, Rt=4,62 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,75 (1 H, s), 7,54-7,63 (2 H, m), 7,52 (1 H, d, J=3,4 Hz), 7,40 (2 H, t, J=7,9 Hz), 7,17 (1 H, t, J=7,3Hz), 6,67-6,70 (1 H, m), 4,21 (2H, dd, J=8,5, 7,2 Hz) y 2,31 -2,65 (2 H, m).	225 ^c
69	N-(2-Dimetilamino-etil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	5	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=393; hallado: m/z=393, Rt=2,82 min (99%).	1368 ^c
70	2-[[4-Amino-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil-amino]-etanol 	5	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=366; hallado: m/z=366, Rt=3,56 min (100%).	1019 ^c
71	Bencilamida del ácido 3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico 	6	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=403; hallado: m/z=403, Rt=4,06 min (100%).	814 ^b

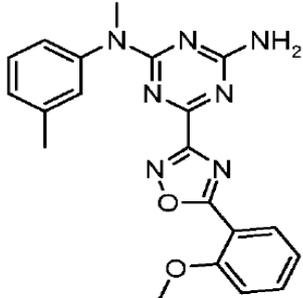
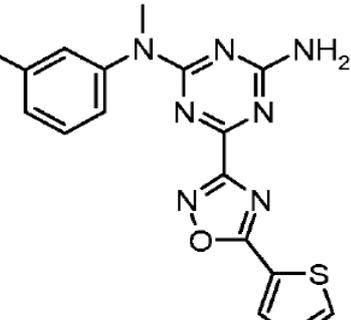
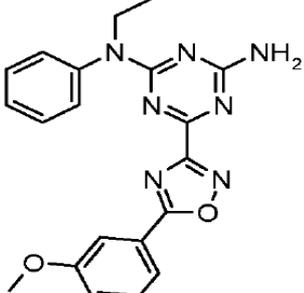
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
72	ciclopentilamida del ácido 3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico 	6	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=381; hallado: m/z=381, Rt=3,96 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,42-7,47 (2 H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,24 (1 H, d), 5,31 (1 H, s), 4,41 (1 H, d), 3,61 (3 H, s), 2,10 (2 H, dd), 1,71 -1,80 (2 H, m), 1,63-1,71 (2 H, m) y 1,55 (2H, dd).	288 [°]
73	Éster etílico del ácido 3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=342; hallado: m/z=342, Rt=3,92 min (97%).	1492 [°]
74	6-[5-(3-Metoxi-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=382; hallado: m/z=382, Rt=4,13 min (98%).	1407 [°]
75	Metilamida del ácido 5-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-tiofene-2-carboxílico 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=409; hallado: m/z=409, Rt=3,63 min (99%).	1191 [°]

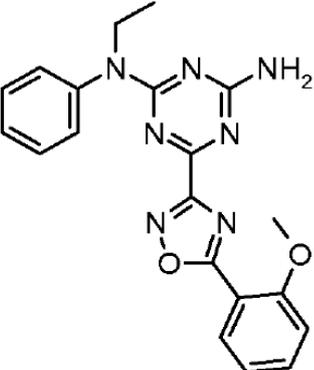
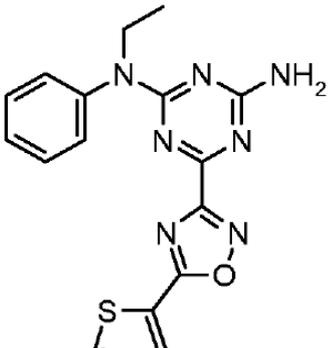
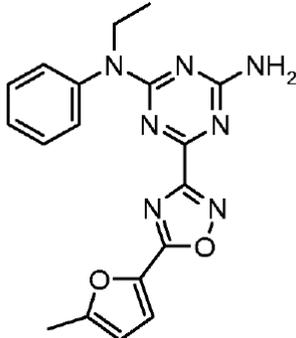
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
76	<p>6-[5-(2-Metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 		<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=377; hallado: m/z=377, Rt=3,30 min (99%).</p>	<p>925[°]</p>
77	<p>6-[5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	<p>1</p>	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=406; hallado: m/z=406, Rt=1,96 min (100%).</p>	<p>246[°]</p>
78	<p>5-{3-[4-Amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-piridin-2-</p> 	<p>2</p>	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=372; hallado: m/z=372, Rt=3,85 min (100%).</p>	<p>1656[°]</p>
79	<p>(5-{3-[4-Amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona</p> 		<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=465; hallado: m/z=465, Rt=3,72 min (100%).</p>	<p>977[°]</p>

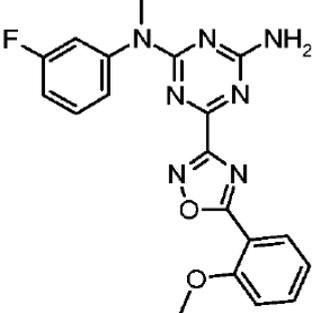
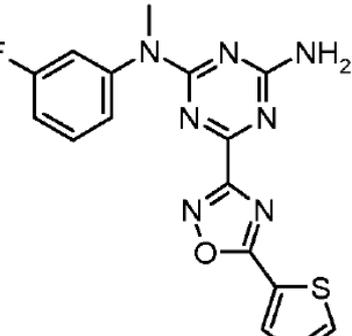
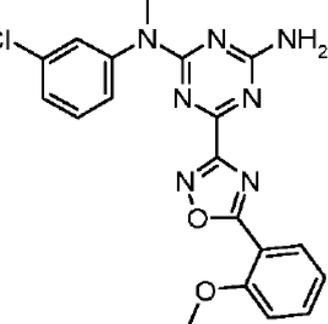
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
80	2-{3-[4-Amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-benzonitrilo 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=371; hallado: m/z=371, Rt=3,99 min (94%).	260 ^c
81	6-[5-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=394; hallado: m/z=394, Rt=4,14 min (99%).	21 ^b
82	éster metílico del ácido 5-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-tiofene-2-carboxílico 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=410; hallado: m/z=410, Rt=4,01 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,99 (1H, dd s), 7,75 (1H, dd), 7,45 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,85-4,95 (2H, s a), 3,96 (3H, s) y 3,42 (3H, s).	195 ^b
83	N-(3-Cloro-fenil)-6-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=410; hallado: m/z=410, Rt=4,66 min (99%)	691 ^c

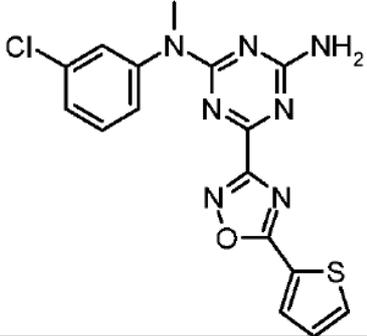
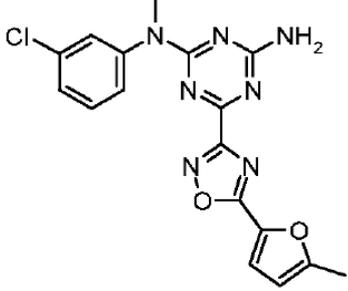
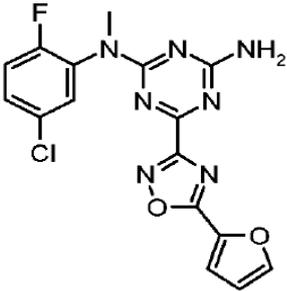
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
84	N-(3-Cloro-fenil)-6-[5-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=414; hallado: m/z=414, Rt=4,66 min (99%).	170 ^c
85	N-(3-Fluoro-fenil)-6-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=394; hallado: m/z=394, Rt=4,3 min (99%).	1266 ^c
86	6-[5-(2-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-(3-fluoro-fenil)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=398; hallado: m/z=398, Rt=4,4 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) .8 ppm 8,16-8,22 (1 H, m), 7,58-7,62 (1 H, m), 7,54 (1 H, td, J=7,7, 1,5 Hz), 7,36-7,47 (2 H, m), 7,10- 7,20 (2 H, m), 6,97-7,03 (1 H, m), 5,20-5,74 (2 H, m) y 3,63 (3 H, s).	126 ^b
87	N-(3-Fluoro-fenil)-N-metil-6-[5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=368; hallado: m/z=368, Rt=4,08 min (97%).	3492 ^c

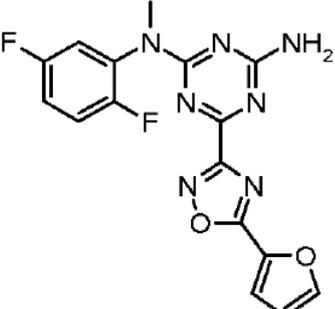
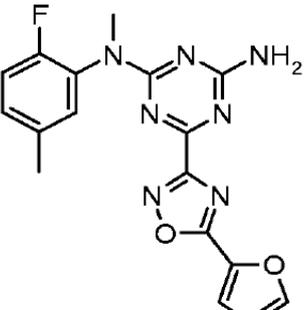
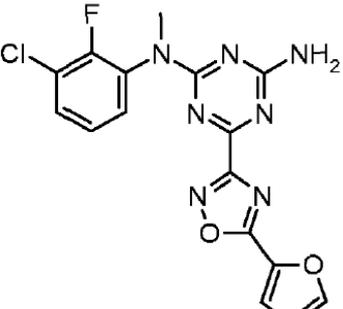
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
88	N-(2-Fluoro-fenil)-6-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=394; hallado: m/z=394, Rt=4,31 min (100%).	361 ^c
89	N-(2-Fluoro-fenil)-6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=394; hallado: m/z=394, Rt=4,13 min (92%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) ppm 8,18-8,29 (2 H, m), 7,54-7,63 (2 H, m), 7,32-7,38 (2 H, m), 7,16- 7,26 (2 H, m), 7,05-7,15 (2 H, m), 3,97 (3 H, s. a.), 3,62 (2 H,	200 ^c
90	N-(2-Fluoro-fenil)-N-metil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=370; hallado: m/z=370, Rt=4,09 min (100%).	415 ^c
91	N-(2-Fluoro-fenil)-N-metil-6-[5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	%). Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=368; hallado: m/z=368, Rt=4,10 min (99%).	547 ^c

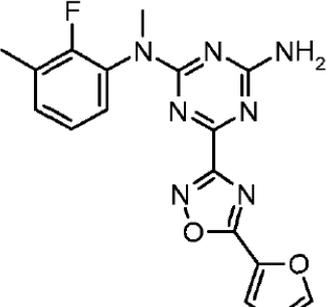
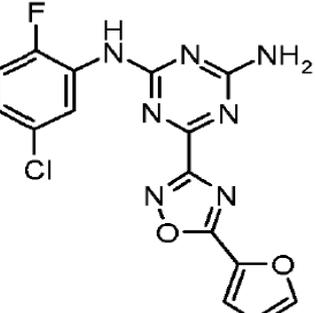
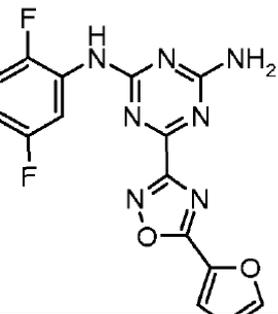
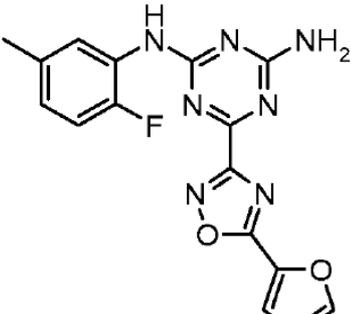
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
92	<p>6-[5-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-m-tolil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=390; hallado: m/z=390, Rt=4,34 min (98%).	511 ^c
93	<p>N-Metil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-m-tolil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=366; hallado: m/z=366, Rt=4,30 min (97%).	931 ^c
94	<p>N-Etil-6-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=390; hallado: m/z=390, Rt=4,51 min (94%).	813 ^c

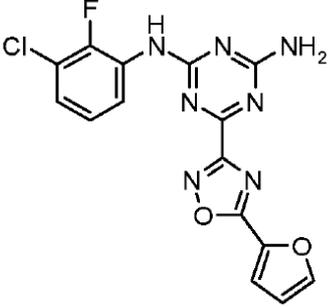
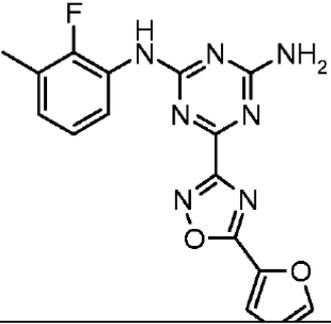
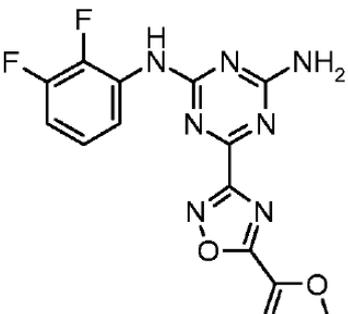
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
95	<p>N-Etil-6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=390; hallado: m/z=390, Rt=4,33 min (94%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 8,13 (1 H, s. a.), 7,55 (1 H, t), 7,40-7,46 (2 H, m), 7,29-7,35 (1 H, m), 7,27 (2 H, s. a.), 7,08 (1 H, t), 7,03 (1 H, d), 5,50-5,89 (2 H, m), 4,11 (2 H, s. a.), 3,85 (3 H, s) y 1,23 (3 H, t).</p>	46 ^b
96	<p>N-Etil-N-fenil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=366; hallado: m/z=366, Rt=4,31 min (94%).</p>	518 ^c
97	<p>N-Etil-6-[5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=364; hallado: m/z=364, Rt=4,32 min (93%).</p>	1303 ^c

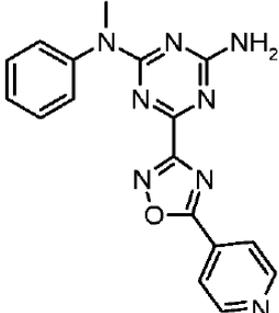
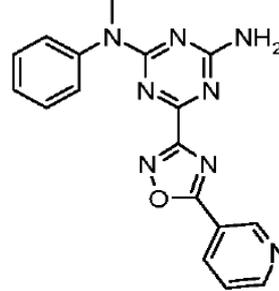
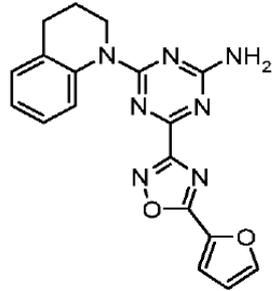
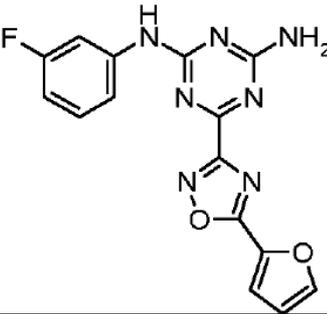
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
98	<p>N-(3-Fluoro-fenil)-6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=394; hallado: m/z=394, Rt=4,23 min (97%).	318°
99	<p>N-(3-Fluoro-fenil)-N-metil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=370; hallado: m/z=370, Rt=4,20 min (98%).	1131°
100	<p>N-(3-Cloro-fenil)-6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=410; hallado: m/z=410, Rt=4,43 min (95%).	118c

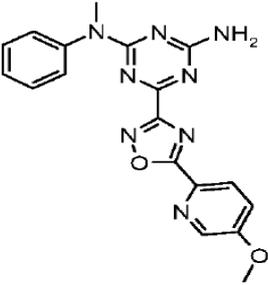
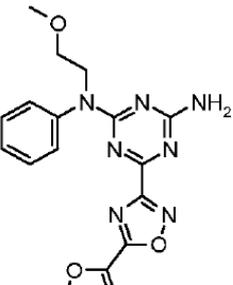
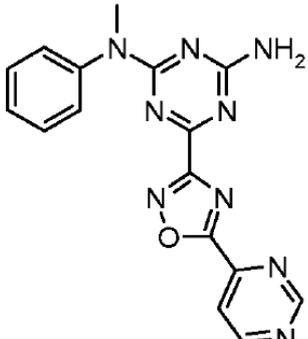
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
101	N-(3-Clorofenil)-N-metil-6-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=386; hallado: m/z=386, Rt=4,40 min (88%-pico ancho).	206 ^c
102	N-(3-Cloro-fenil)-N-metil-6-[5-(5-metil-furan-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=390; hallado: m/z=390, Rt=4,51 min (95%).	489 ^c
103	N-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	5	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,72 (1H, s), 7,49 (1H, m), 7,47-7,26 (2H, m), 7,22 (1H, t), 6,66 (1H, s), 5,97-4,92 (2H, s a) y 3,57 (3H, s a).	42 ^b

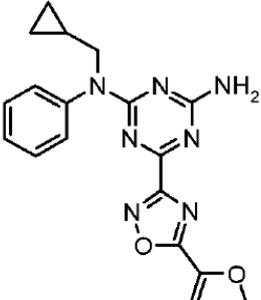
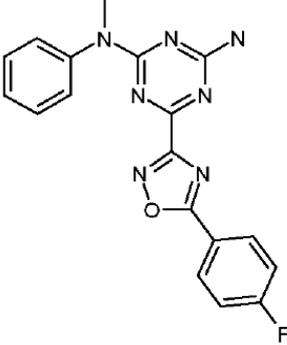
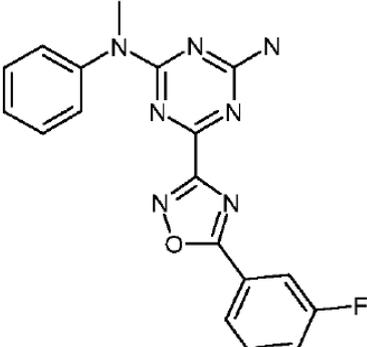
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
104	N-(2,5-Difluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	5	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=372; hallado: m/z=372, Rt=4,01 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,72 (1H, s), 7,47 (1H, m), 7,17- 6,95 (3H, m), 7,22 (1H, t), 6,65 (1H, s), 5,95-4,92 (2H, s a) y 3,57 (3H, s a).	93 ^b
105	N-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	5	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=368; hallado: m/z=368, Rt=4,14 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,72 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,17- 7,02 (3H, m), 7,22 (1H, t), 6,62 (1H, m), 5,78-4,95 (2H, s a), 3,58 (3H, s a) y 2,35 (3H, s).	59 ^b
106	N-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	5	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=443; hallado: m/z=443, Rt=4,05 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,72 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,41 (1H, t), 7,25 (1H, m), 7,16 (1H, m), 6,65 (1H, m), 6,25-4,95 (2H, s a), y 3,58 (3H, s a).	82 ^b

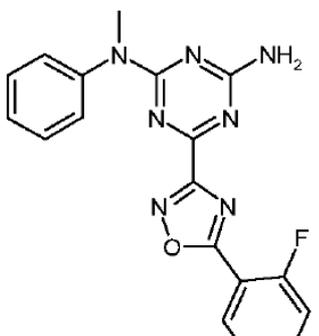
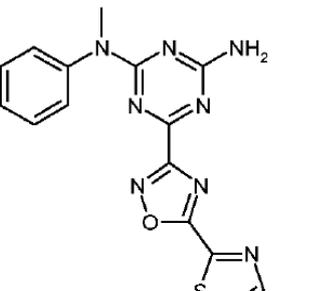
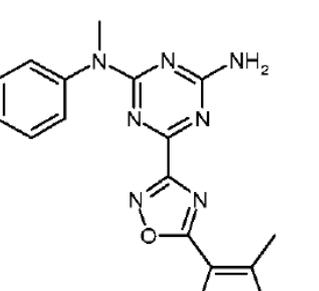
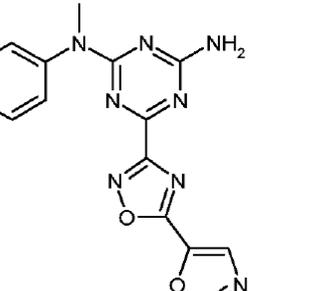
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
107	N-(2-Fluoro-3-metil-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	5	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=368; hallado: m/z=368, Rt=4,01 min (97%).	749 ^c
108	N-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=374; hallado: m/z=374, Rt=3,95 min (94%).	235 ^b
109	N-(2,5-Difluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=358; hallado: m/z=358, Rt=3,66 min (100%).	369 ^c
110	N-(2-Fluoro-3-metil-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=354; hallado: m/z=354, Rt=3,82 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO) □ ppm 9,50 (1H, s a), 8,21 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,57 (1H, s a), 7,48 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,08 (2H, m), 6,89 (1H, dd), y 2,26 (3H,	71 ^b

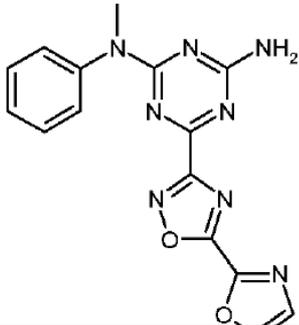
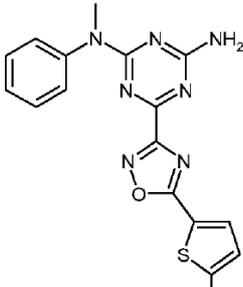
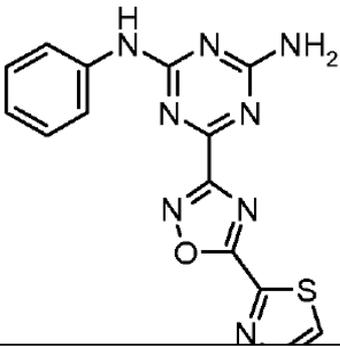
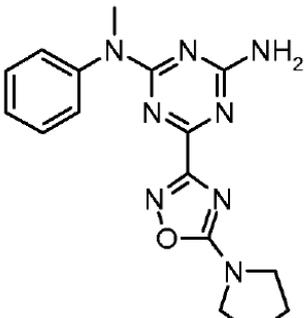
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
111	N-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=374; hallado: m/z=374, Rt=3,89 min (92%). ¹ H-NMR (500 MHz, DMSO) □ ppm 9,81 (1H, s a), 8,20 (1H, d), 7,68 (3H, m), 7,44 (1H, sa), 7,40 (1H, m), 7,22 (1H, dd), y 6,89 (1H, dd).	54 ^b
112	N-(2-Fluoro-3-metil-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=354; hallado: m/z=354, Rt=3,82 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO) □ ppm 9,50 (1H, s a), 8,21 (1H, d), 7,67(1H, dd), 7,57 (1H, s a), 7,48 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,08 (2H, m), 6,89 (1H, dd), y 2,26 (3H, s).	87 ^b
113	N-(2,3-Difluoro-fenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=358; hallado: m/z=358, Rt=3,57 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 9,83 (1H, s a), 8,21 (1H, d), 7,65 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,22 (2H, m), y 6,89 (1H, dd).	118 ^b

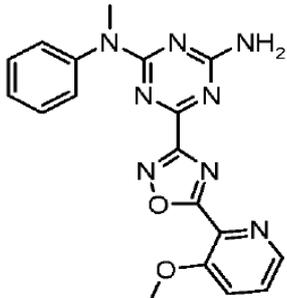
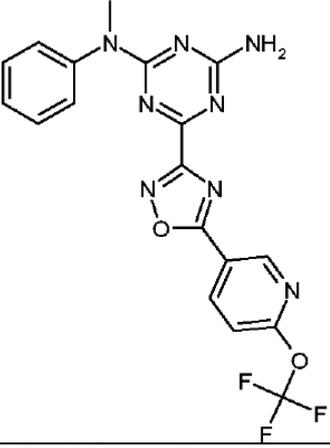
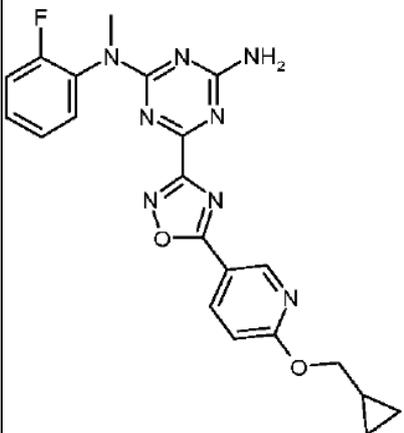
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
114	N-Metil-N-fenil-6-(5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=347; hallado: m/z=347, Rt=3,59 min (100%).	606°
115	N-Metil-N-fenil-6-(5-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=347; hallado: m/z=347, Rt=3,57 min (100%).	1322°
116	4-(3,4-Dihidroquinolin-1-il)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2-amina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=362; hallado: m/z=362, Rt=4,26 min (100%).	1617
117	N-(3-Fluorofenil)-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=340; hallado: m/z=340, Rt=4,69 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO) □ ppm 10,40-10,08 (1H, s), 7,68 (1H, a s), 8,20 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,85-7,50 (3H, m), 7,40-7,28 (1H, m) y 6,95-6,80 (2H, m).	42b

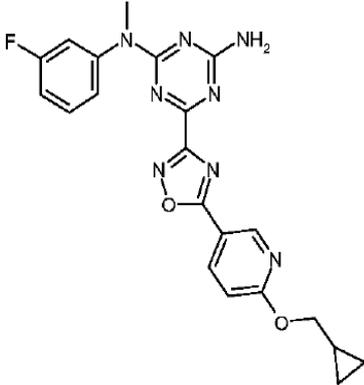
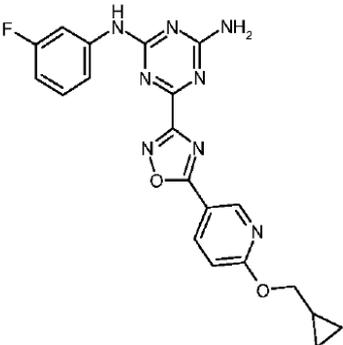
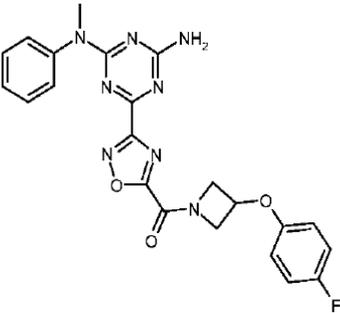
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
118	6-[5-(5-Metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenilo [1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=377; hallado: m/z=377, Rt=3,76 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,45 (1H, s), 8,30 (1H, d), 7,40- 7,32 (2H, m), 7,30-7,20 (4H, m), 6,15-5,25 (2H, sa), 3,90 (3H, s) y 3,55 (3H, s).	294 ^c
119	6-(5-Furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-(2-metoxi-etil)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=380; hallado: m/z=380, Rt=3,92 min (94%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,75 (1H, s), 7,55-7,30 (6H, m), 6,68 (1H, s), 5,60-5,05 (2H, s a), 4,35-4,20 (2H, m), 3,70-3,63 (2H, m) y 3,38 (3H, s).	400 ^b
120	N-Metil-N-fenil-6-(5-pirimidin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=348; hallado: m/z=348, Rt=3,44 min (100%).	2242 ^c

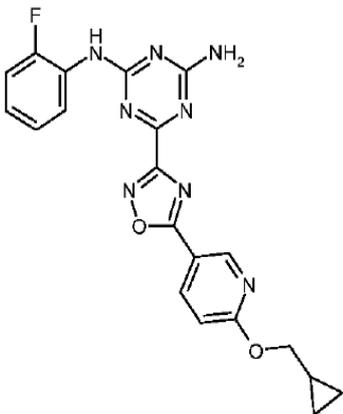
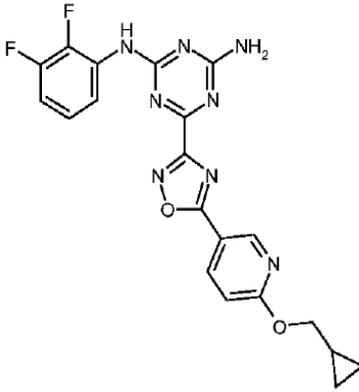
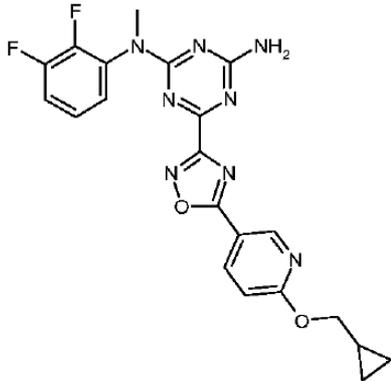
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
121	<p>N-Ciclopropilmetil-6-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=376; hallado: m/z=376, Rt=4,36 min (99%).	395°
122	<p>6-[5-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=364; hallado: m/z=364, Rt=4,28 min (98%).	644°
123	<p>6-[5-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina</p> 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=364; hallado: m/z=364, Rt=4,30 min (98%).	929°

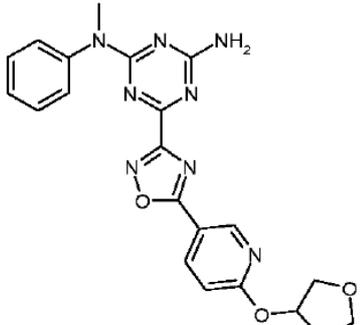
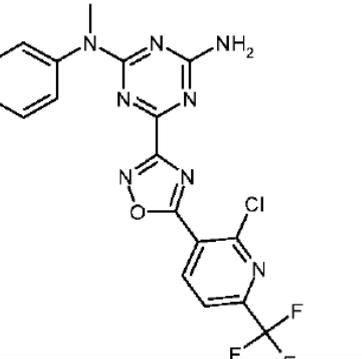
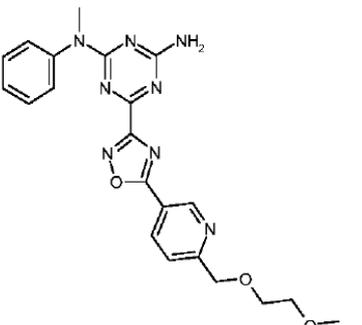
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
124	6-[5-(2-Fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=364; hallado: m/z=364, Rt=4,18 min (97%).	428 ^c
125	N-Metil-N-fenil-6-(5-tiazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=353; hallado: m/z=353, Rt=3,79 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,18 (1 H, d, J=2,9 Hz), 7,78 (1 H, d, J=2,9 Hz), 7,43- 7,50 (2 H, m), 7,30-7,40 (3 H, m), 5,19-5,98 (2 H, m) y 3,65 (3 H, s).	560 ^b
126	N-Metil-6-[5-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=366; hallado: m/z=366, Rt=4,32 min (100%).	782 ^c
127	N-Metil-6-(5-oxazol-5-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=337; hallado: m/z=337, Rt=3,58 min (99%).	2084 ^c

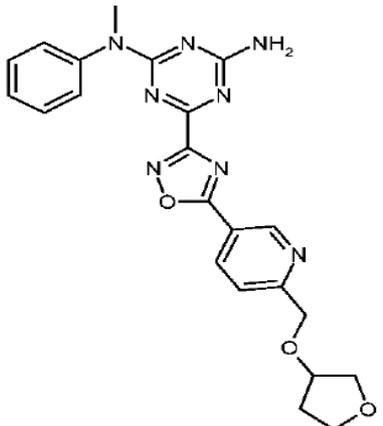
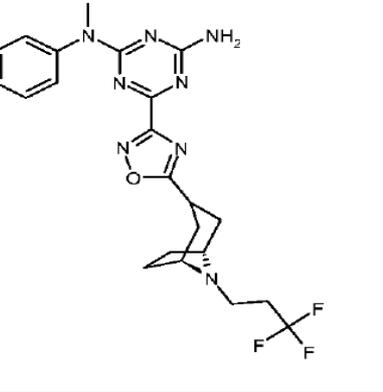
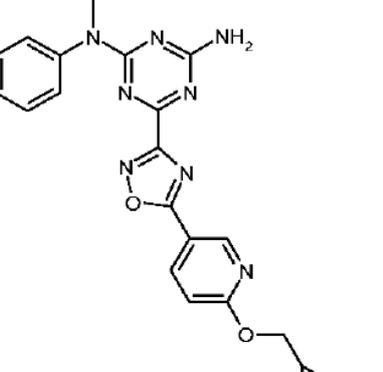
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
128	N-Metil-6-(5-oxazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=337; hallado: m/z=337, Rt=3,66 min (96%).	1505 ^c
129	N-Metil-6-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=366; hallado: m/z=366, Rt=4,30 min (100%).	2541 ^c
130	N-Fenil-6-(5-tiazol-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=339; hallado: m/z=339, Rt=1,67 min (98%). ¹ H-RMN (250 MHz, DMSO-d6) □ ppm 10,05 (1H, m, NH), 8,40 (2H, dd), 7,88 (2H, d), 7,75 (1H, m, NH), 7,50 (1H, m, NH), 7,30 (2H, t) y 7,0 (1H, t).	44 ^d
131	N-Metil-N-fenil-6-(5-pirrolidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	4	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=339; hallado: m/z=339, Rt=1,69 min (97%).	5110 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
132	6-[5-(3-Metoxi-2-piridil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina 	1	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=377; hallado: m/z=377, Rt=1,71 min (95%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,47 (1H, d), 7,52 (1H, m), 7,43 (3H, m), 7,39-7,30 (3H, m), 3,79 (3H, s) y 3,68 (3H, s).	397 ^c
133	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(trifluorometoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=431 hallado: m/z=431, Rt=4,34 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d ₆) 8 ppm 8,95 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 7,42 (5H, m), 7,27 (2H, m) y 3,48 (3H, s).	635 ^b
134	6-{5-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(2-fluorofenil)-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=435; hallado: m/z=435, Rt=4,66 min (84%). ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) □ ppm 8,92 (1H, b s), 8,37 (1H, s a), 7,50 (2H, m), 7,22-7,42 (4H, m), 7,07 (1H, dd), 4,22 (2H, d), 3,43 (3H, s), 1,28 (1H, m), 0,59 (2H, d) y 0,37 (2H, d).	67 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
135	<p>6-{5-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(3-fluorofenil)-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=435; hallado: m/z=435, Rt=4,64 min (94%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) □ ppm 8,92 (1H, s), 8,36 (1H, dd), 7,56 (1H, s a), 7,40-7,49 (2H, m), 7,30-7,39 (2H, m), 7,28 (1H, dd), 7,07-7,13 (2H, m), 4,22 (2H, d), 3,50 (3H, s), 1,28 (1H, m), 0,51 (2H, d) y 0,37 (2H, d).</p>	44 ^b
136	<p>6-{5-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(3-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=421; hallado: m/z=421, Rt=4,55 min (89%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) □ ppm 10,22 (1H, s a), 8,92 (1H, s), 8,38 (1H, dd), 7,97 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,54-7,65 (2H, m), 7,32 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 6,82 (1H, m), 4,23 (2H, d), 1,28 (1H, m), 0,59 (2H, d) y 0,36 (2H, d).</p>	65 ^c
137	<p>6-(5-[[3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il]carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 		<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=463; hallado: m/z=463, Rt=4,26 min (100%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) □ ppm 7,47 (1H, s a), 7,42 (4H, m), 7,33 (1H, s a), 7,22 (3H, m), 6,99 (2H, m), 5,19 (1H, m), 5,20 (1H, m), 4,63 (1H, m), 4,51 (1H, m), 4,13 (1H, m) y 3,52 (3H, s).</p>	564 ^c

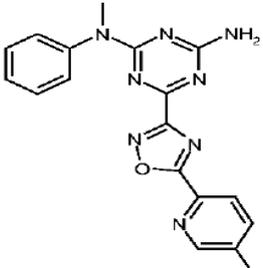
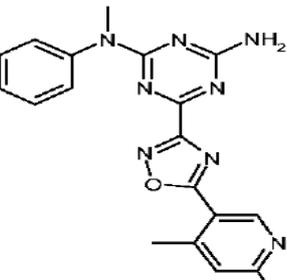
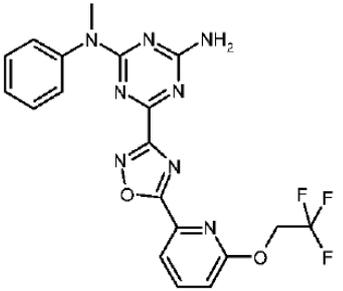
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
138	6-{5-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(2-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=421; hallado: m/z=421, Rt=4,56 min (92%). ¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 9,03 (1H, s), 8,44 (1H, m), 8,21 (1H, m), 7,17-7,24 (3H, m), 7,02 (1H, m), 4,30 (2H, d), 1,31 (1H, m), 0,56 (2H, m) y 0,41 (2H, m).	106°
139	6-{5-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(2,3-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=439; hallado: m/z=439, Rt=4,59 min (83%). ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) □ ppm 9,83 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,38 (1H, m), 7,69 (1H, sa), 7,47 (1H, m), 7,41 (1H, sa), 7,16-7,30 (2H, m), 7,09 (1H, dd), 4,23 (2H, d), 1,28 (1H, m), 0,49 (2H, m) y 0,37 (2H, m).	144°
140	6-{5-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-(2,3-difluorofenil)-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=453; hallado: m/z=453, Rt=4,72 min (83%). ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) □ ppm 8,91 (1H, s a), 8,33 (1H, s a), 7,45-7,75 (2H, s a), 7,25-7,45 (3H, m), 7,09 (1H, dd), 4,23 (2H, d), 3,48 (3H, s), 1,28 (1H, m), 0,61 (2H, m) y 0,37 (2H, m).	85°

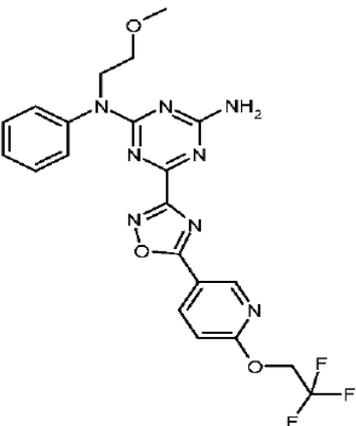
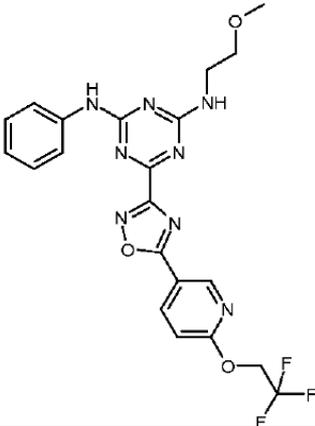
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
141	2-N-metil-6-{5-[6-(oxolan-3-iloxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=433; hallado: m/z=433, Rt=4,12 min (100%). ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) □ ppm 8,91 (1H, s), 8,37 (1H, dd), 7,37- 7,50 (4H, m), 7,25 (1H, m), 7,08 (1H, dd), 5,12 (1H, m), 3,76-3,98 (4H, m), 3,49 (3H, s), 2,30 (1H, m) y 2,07 (1H, m).	261 ^c
142	6-{5-[2-ehloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=449; hallado: m/z=449, Rt=4,50 min (91%). ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,65 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 7,36 (2H, m), 7,21-7,35 (3H, m), 5,00-6,00 (2H, 2x s a) y 3,52 (3H, s).	5917 ^c
143	6-(5-[6-[(2-metoxietoxi)metil]piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	7	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=435; hallado: m/z=435, Rt=1,83 min (100%). ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) □ ppm 9,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,33 (3H, 3,81(2H, m), 3,17 (5H, m) y 3,43 (3H, s).	3575 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
144	<p>2-N-metil-6-(5-{6-[(oxolan-3-iloxi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 		<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=447; hallado: m/z=447, Rt=3,93 min (98%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 9,32 (1H, d), 8,45 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,38 (2H, m), 7,27 (3H, m), 5,21 (2H, s a), 4,65 (2H, m), 4,24 (1H, m), 3,89 (2H, m), 3,71 (2H, m), 3,55 (3H, s) y 2,02 (2H, m).</p>	1724 ^c
145	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(1R,5S)-8-(3,3,3-trifluoropropil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	8	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=475; hallado: m/z=475, Rt=2,94 min (99%). ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 8,23 (1H, s), 7,44 (2H, m), 7,38 (3H, m), 4,01(2H, m), 3,72 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,21 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,30 (6H, m) y 2,13 (2H, m).</p>	1144 ^c
146	<p>6-{5-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=417 hallado: m/z=417, Rt=4,61 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 8 ppm 8,92 (1H, s a), 8,35 (1H, d), 7,42 (5H, m), 7,27 (2H, m), 7,08 (1H, d), 4,23 (2H, d), 3,48 (3H, s), 1,29 (1H, s a), 0,58 (2H, d) y 0,37 (2H, d).</p>	188 ^c

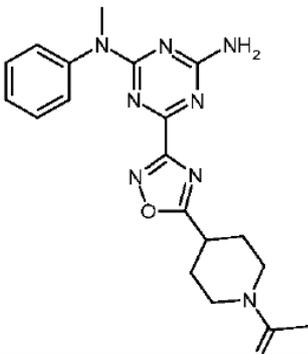
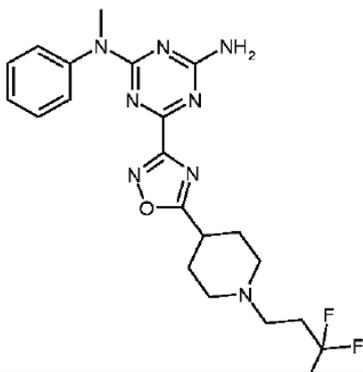
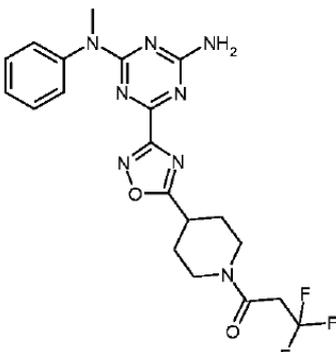
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
147	2-N-etil-2-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459 hallado: m/z=459, Rt=4,77 min (96%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) 8 ppm 8,95 (1H, s), 8,45 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,27 (6H, m), 5,12 (2H, q), 3,99 (2H, q) y 1,12 (3H, d).	42 ^o
148	6-[5-(6-etoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=391 hallado: m/z=391, Rt=4,36 min (94%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,06 (1H, s), 8,37 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,35 (2H, d), 7,31 (1H, t), 5,34 (2H, s a), 4,48 (2H, q), 3,63 (3H, s) y 1,44 (3H, t).	323 ^o
149	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=405 hallado: m/z=405, Rt=4,66 min (91%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,05 (1H, s), 8,35 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,35 (2H, d), 7,32 (1H, d), 6,81 (1H, d), 5,45 (1H, m), 5,31 (2H, s a), 3,64 (3H, s) y 1,39 (6H, d).	142 ^o

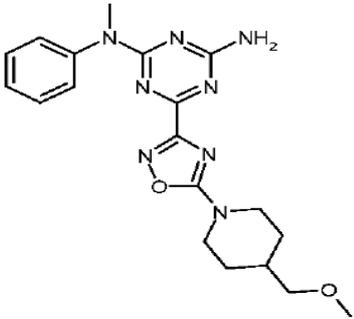
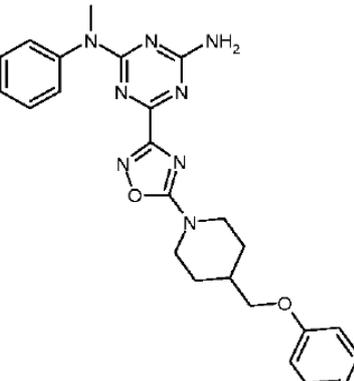
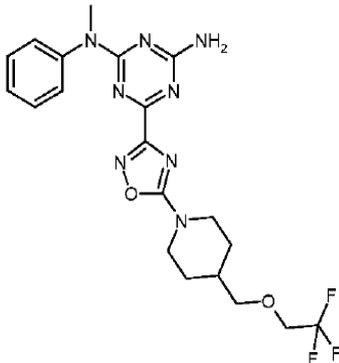
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
150	2-N-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	5	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=513 hallado: m/z=513, Rt=2,33 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,06 (1H, s. a.), 8,47 (1H, s. a.), 7,49 (2H, m), 7,39 (1H, m), 7,33 (2H, d), 7,05 (1H, d), 5,40 (2H, m), 4,87 (2H, q) y 4,80 (2H, s a).	222°
151	2-N-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	5	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=513 hallado: m/z=513, Rt=2,40 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,10 (1H, s), 8,50 (1H, d), 7,58 (3H, sa), 7,41 (2H, t), 7,18 (1H, t), 7,06 (1H, d), 5,96 (1H, s. a.), 4,88 (2H, q) y 4,21 (2H, m).	1480°
152	2-N-metil-6-[5-(3-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=361 hallado: m/z=361, Rt=3,86 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,69 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,43(3H, m), 7,37 (2H, d), 7,30 (1H, m), 5,41 (2H, s. a.), 3,64 (3H, s) y 2,79 (3H, s).	1622°

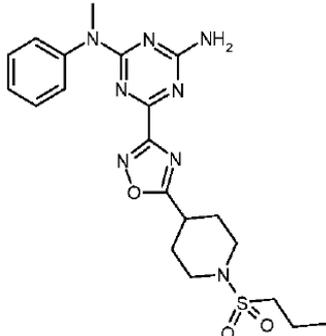
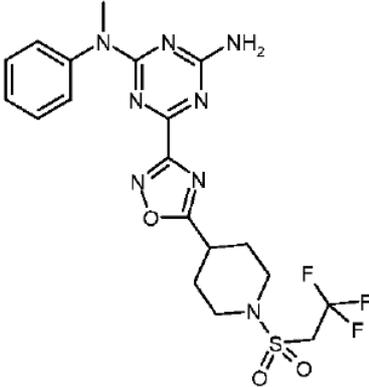
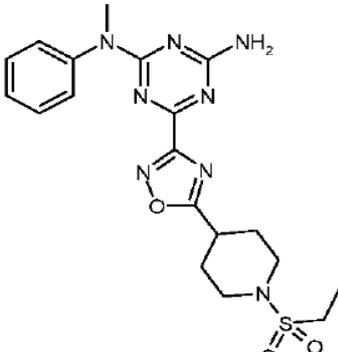
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
153	6-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=365 hallado: m/z=365, Rt=3,89 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,70 (1H, d), 8,45 (1H, dd), 7,64 (1H, td), 7,45 (2H, m), 7,34 (2H, m), 7,30 (1H, m), 5,45 (2H, m) y 3,64 (3H, s).	1387 ^c
154	6-[5-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=375 hallado: m/z=375, Rt=1,80 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 8 ppm 7,41 (5H, m), 7,27 (2H, m), 3,49 (3H, s), 2,65 (3H, s) y 2,54 (3H, s).	5060 ^c
155	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445 hallado: m/z=445, Rt=4,56 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,09 (1H, d), 7,87 (1H, t), 7,46 (2H, m), 7,35 (2H, d), 7,31 (1H, m), 7,13 (1H, d), 5,33 (2H, sa), 4,94 (2H, q) y 3,64 (3H, s).	4570 ^c

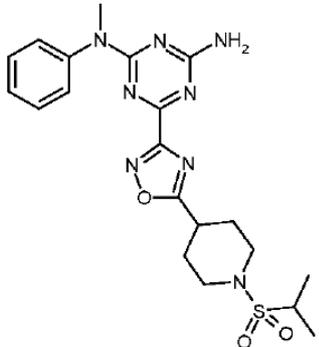
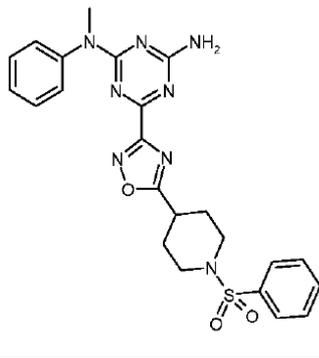
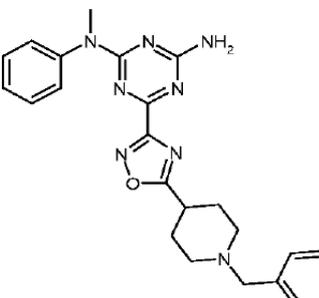
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
156	<p>2-N-(2-metoxietil)-2-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 		<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=489 hallado: m/z=489, Rt=4,91 min (97%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,06 (1H, s a), 8,47 (1H, s a), 7,45 (2H, m), 7,34 (3H, m), 7,04 (1H, d), 5,31 (2H, m), 4,87 (2H, q), 4,27 (2H, s a), 3,66 (2H, t) y 3,36 (3H, s).</p>	65 ^b
157	<p>2-N-(2-metoxietil)-4-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 		<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=489 hallado: m/z=489, Rt=5,08 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,10 (1H, m), 8,51 (1H, m), 7,65 (2H, m), 7,38 (3H, m), 7,13 (1H, m), 7,06 (1H, m), 6,13 (1H, m), 4,88 (2H, q), 3,74 (2H, m), 3,62 (2H, m) y 3,40 (3H, s).</p>	477 ^c
158	<p>6-[5-(6-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p>	1	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=365 hallado: m/z=365, Rt=4,26 min (95%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,15 (1H, s a), 8,64 (1H, t), 7,45 (2H, m), 7,32 (3H, m), 7,15 (1H, dd), 5,52 (2H, s a) y 3,62 (3H, s).</p>	3306 ^c

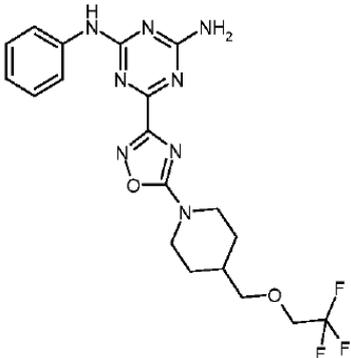
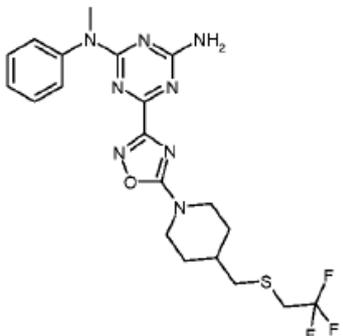
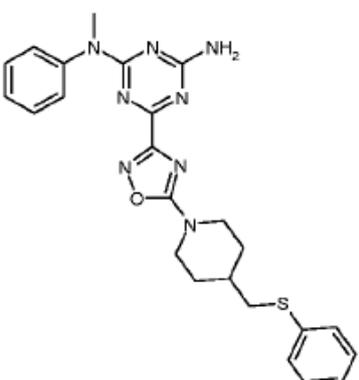
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
159	1-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona	9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=449 hallado: m/z=449, Rt=4,37 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,46 (2H, m), 7,34 (3H, m), 5,28 (2H, s a), 4,44 (1H, d), 4,08 (1H, d), 3,63 (3H, s), 3,41 (2H, m), 3,19 (1H, t), 2,29 (2H, d) y 2,08 (2H, m).	8674 ^c
160	6-[5-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=431 hallado: m/z=431, Rt=3,89 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,45 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,31 (2H, s a), 3,78 (2H, d), 3,62 (3H, s), 3,26 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,29 (2H, m) y 2,16 (2H, m).	2727 ^c
161	1-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=423 hallado: m/z=423, Rt=3,71 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,28 (2H, s a), 4,62 (1H, d), 4,02 (1H, d), 3,60 (3H, s), 3,32 (1H, m), 3,25 (1H, t), 2,84 (2H, m), 2,20 (2H, sa), 1,95 (2H, m) y 1,15 (6H, d).	8497 ^c

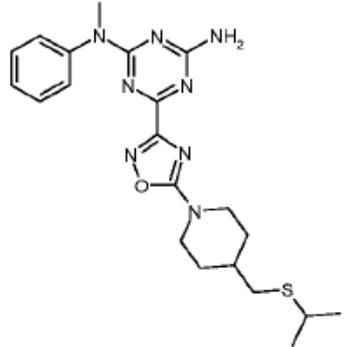
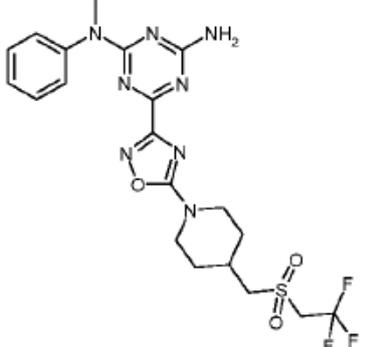
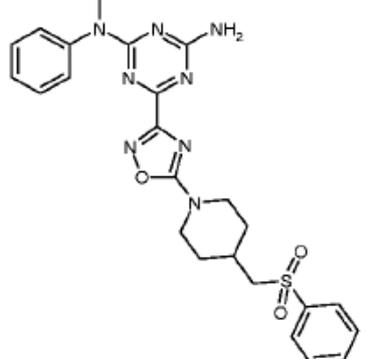
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
162	<p>1-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il]etan-1-ona</p> 	9	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=395 hallado: m/z=395, Rt=3,37 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,43 (2H, s a), 4,56 (1H, d), 3,90 (1H, d), 3,59 (3H, s), 3,28 (2H, m), 2,89 (1H, m), 2,18 (2H, m), 2,13 (3H, s) y 1,94 (2H, m).</p>	8982 ^c
163	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	8	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=449 hallado: m/z=449, Rt=2,82 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,36 (2H, s a), 3,60 (3H, s), 3,06 (1H, m), 2,95 (2H, d), 2,63 (2H, m), 2,32 (2H, m), 2,19 (4H, m) y 2,04 (2H, m).</p>	558,5 ^c
164	<p>1-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoropropan-1-ona</p> 	9	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=463 hallado: m/z=463, Rt=3,96 min (97%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,28 (2H, s a), 4,56 (1H, d), 3,88 (1H, d), 3,60 (3H, s), 3,35 (2H, m), 3,28 (2H, q), 3,01 (1H, m), 2,24</p>	9043 ^c

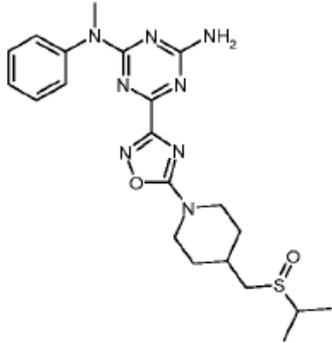
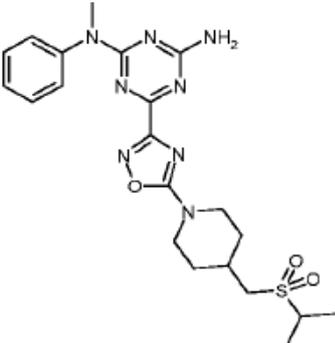
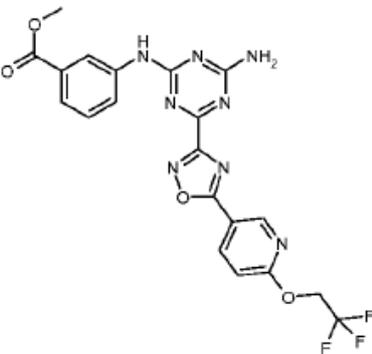
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
165	6-[5-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=397 hallado: m/z=397, Rt=1,85 min (84%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,42 (2H, m), 7,29 (3H, m), 5,38 (2H, s a), 4,30 (2H, d), 3,59 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,26 (2H, d), 3,12 (2H, m), 1,85 (3H, m) y 1,33 (2H, m).	7690 ^c
166	2-N-metil-6-{5-[4-(fenoximetil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459 hallado: m/z=459, Rt=2,18 min (94%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,31 (4H, m), 7,28 (1H, m), 6,96 (1H, t), 6,90 (2H, d), 5,29 (2H, s a), 4,37 (2H, d), 3,85 (2H, d), 3,61 (3H, s), 3,19 (2H, m), 2,09 (1H, dd), 1,99 (2H, d) y 1,48 (2H, m).	60 ^c
167	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-[4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=465 hallado: m/z=465, Rt=2,02 min (92%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,41 (2H, m), 7,28 (3H, m), 5,44 (2H, s a), 4,31 (1H, d), 3,81 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,49 (2H, d), 3,13 (1H, m), 2,01 (3H, m), 1,87 (2H, d) y 1,34 (2H, m).	235 ^d

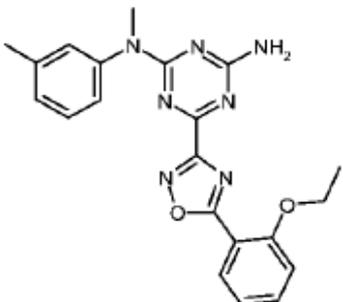
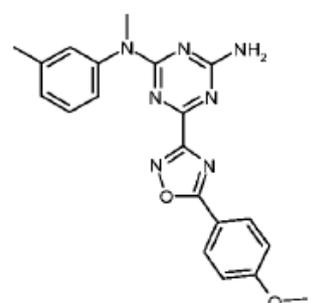
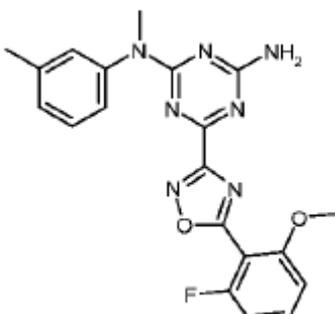
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
168	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-1-sulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459 hallado: m/z=459, Rt=1,91 min (96%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,31 (2H, s a), 3,80 (2H, d), 3,60 (3H, s), 3,23 (1H, m), 3,06 (2H, m), 2,91 (2H, m), 2,26 (2H, d), 2,10 (2H, m), 1,87 (2H, m) y 1,04 (3H, s a).	1466 ^c
169	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{1-(2,2,2-trifluoroetano)sulfonil]piperidin-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=499 hallado: m/z=499, Rt=1,93 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,32 (2H, s a), 3,89 (2H, d), 3,74 (2H, q), 3,60 (3H, s), 3,27 (1H, t), 3,15 (2H, t), 2,28 (2H, d) y 2,13 (2H, m).	1026 ^c
170	6-{5-[1-(etanosulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445 hallado: m/z=445, Rt=1,80 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,31 (2H, s a), 3,82 (2H, d), 3,60 (3H, s), 3,23 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,98 (2H, q), 2,26 (2H, d), 2,11 (2H, q) y 1,38 (3H, d).	1881 ^c

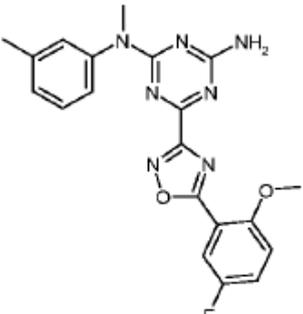
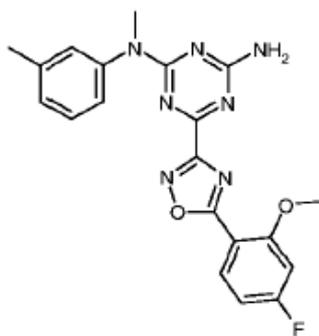
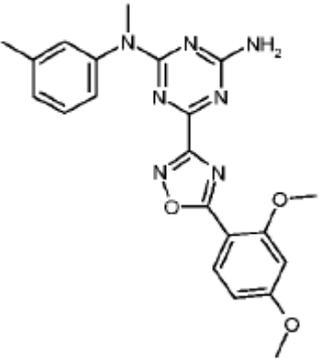
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
171	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-2-sulfonyl)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	9	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459 hallado: m/z=459, Rt=1,87 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,39 (2H, s a), 3,85 (2H, d), 3,60 (3H, s), 3,21 (2H, m), 3,13 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,08 (2H, q) y 1,36 (6H, d).</p>	254 ^o
172	<p>6-[5-[1-(bencenesulfonyl)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	9	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=493 hallado: m/z=493, Rt=1,99 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 8 ppm 7,76 (2H, m), 7,73 (1H, m), 7,67 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,25 (1H, t), 3,66 (5H, s a), 3,43 (3H, s), 3,17 (1H, m), 2,46 (1H, m), 2,15 (2H, d) y 1,78 (2H, m).</p>	1079 ^o
173	<p>6-[5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 		<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=443 hallado: m/z=443, Rt=1,60 min (82%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,36 (4H, m), 7,30 (4H, m), 5,33 (2H, s a), 3,70 (2H, s), 3,60 (3H, s), 3,14 (1H, s a), 3,04 (2H, d), 2,38 (2H, s a) y 2,16 (4H, m).</p>	1002 ^o

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
174	2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=451 hallado: m/z=451, Rt=2,13 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,60 (2H, m), 7,46 (1H, d), 7,35 (2H, m), 7,14 (1H, m), 5,97 (1H, s a), 5,51 (1H, s a), 4,75 (1H, m), 3,97 (1H, m), 3,82 (2H, m), 3,51 (2H, m), 3,24 (1H, m), 2,88 m) y 1,37 (2H, m).	340 ^c
175	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]metil]piperid en-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=481 hallado: m/z=481, Rt=2,09 min (100%). ¹ H-RMN (250 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,29 (3H, m), 5,30 (2H, s a), 4,33 (2H, d), 3,59 (3H, s), 3,15 (3H, m), 2,65 (2H, d), 1,97 (2H, d), 1,75 (2H, m) y 1,33 (2H, m).	20 ^c
176	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(fenilsulfanil)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=475 hallado: m/z=475, Rt=2,22 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,31 (7H, m), 7,21 (1H, m), 5,26 (2H, s a), 4,30 (2H, d), 3,59 (3H, s), 3,10 (2H, t), 2,89 (2H, d), 2,01 (3H, m) y 1,36 (2H, m).	223 ^c

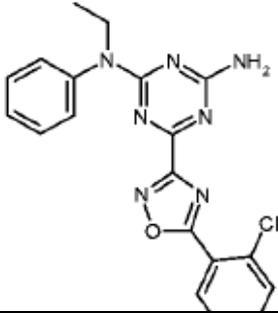
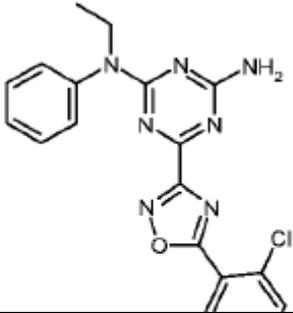
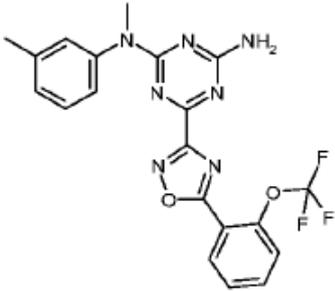
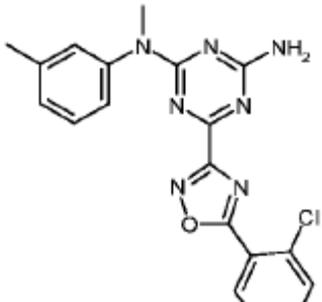
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
177	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(propan-2-ilsulfanil)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=441 hallado: m/z=441, Rt=2,16 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,42 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,31 (2H, s a), 4,30 (2H, d), 3,59 (3H, s), 3,11 (2H, m), 2,90 (1H, dt), 2,49 (2H, d), 1,97 (2H, d), 1,71 (1H, m), 1,34 (2H, m) y 1,27 (6H, m).</p>	306 ^o
178	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(4-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonil]metil]piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	10	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=513 hallado: m/z=513, Rt=1,90 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,42 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,27 (2H, s a), 4,33 (2H, d), 3,81 (2H, q), 3,59 (3H, s), 3,21 (2H, t), 3,14 (2H, d), 2,46 (1H, m), 2,10 (2H, d) y 1,53 (2H, m).</p>	2646 ^o
179	<p>6-(5-{4-[(ben^oenesulfonil)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	10	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=507 hallado: m/z=507, Rt=1,94 min (96%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,94 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,61 (2H, m), 7,42 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,26 (2H, s a), 4,28 (2H, d), 3,59 (3H, s), 3,17 (2H, t), 3,05 (2H, d), 2,34 (1H, m), 2,05 (2H, d) y 1,45 (2H, m).</p>	810 ^o

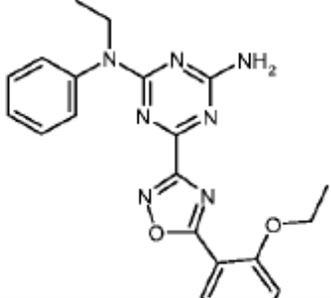
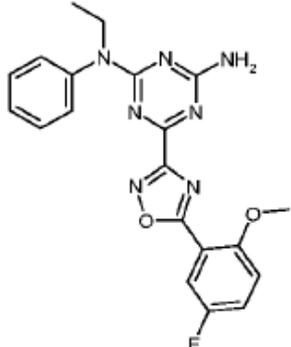
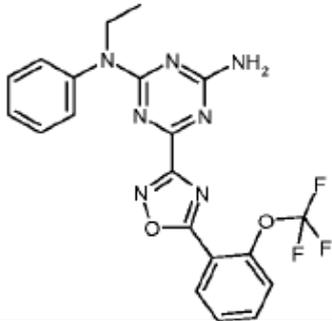
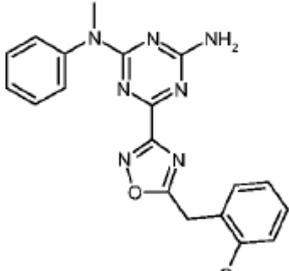
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
180	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(propano-2-sulfinil)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	10	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=457 hallado: m/z=457, Rt=1,65 min (99%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,42 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,34 (2H, s a), 4,33 (2H, d), 3,58 (3H, s), 3,19 (2H, t), 2,78 (1H, dt), 2,65 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,18 (1H, d), 1,89 (1H, d), 1,48 (1H, qd), 1,39 (1H, m), 1,33 (3H, d) y 1,27 (3H, m).</p>	>7709 ^c
181	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(propano-2-sulfonil)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	10	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=474 hallado: m/z=474, Rt=1,77 min (99%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,42 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,27 (2H, s a), 4,32 (2H, d), 3,59 (3H, s), 3,21 (2H, t), 3,10 (1H, dt), 2,86 (2H, d), 2,44 (1H, d), 2,12 (2H, d), 1,50 (2H, m) y 1,42 (6H, d).</p>	9081 ^c
182	<p>metilo 3-[(4-amino-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2-il)amino]benzoate</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=489 hallado: m/z=489, Rt=4,56 min (93%). ¹H-RMN (500MHZ, DMSO-d₆) 8 ppm 10,23 (1 H, s. a.), 9,01 (1 H, d), 8,50 (1 H, dd), 8,20-8,41 (2 H, m), 7,76 (1 H, s. a.), 7,61 (1 H, d), 7,42-7,53 (2 H, m), 7,29 (1 H, d), 5,15 (3 H, q) y 3,83-3,91 (3 H, m).</p>	8694 ^c

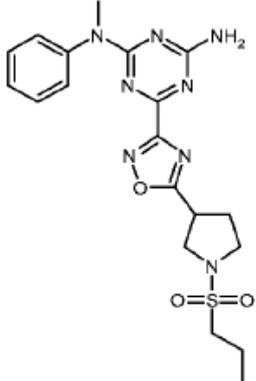
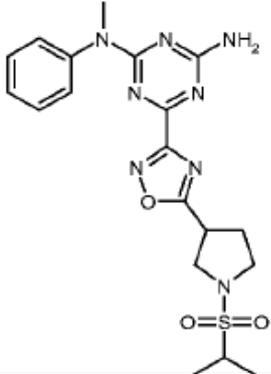
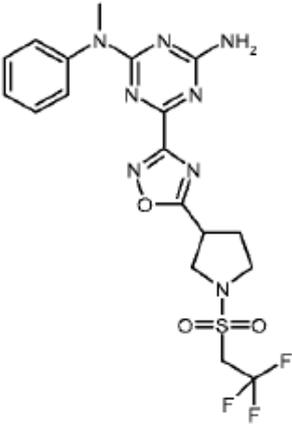
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
183	6-[5-(2-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=404 hallado: m/z=404, Rt=4,77 min (96%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 8,00 (1 H, d), 7,65 (1 H, t), 7,22 (9 H, m), 4,23 (2 H, q), 3,45 (3 H, s), 2,33 (3 H, s) y 1,39 (3 H, t).	67 ^c
184	6-[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=390 hallado: m/z=390, Rt=4,38 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 8,09 (2H, d), 7,22 (7H, m), 3,88 (3H, s), 3,45 (3 H, s), 3,32 (3H, s) y 2,33 (3H, s).	62 ^c
185	6-[5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=408 hallado: m/z=408, Rt=4,32 min (98%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 7,72 (1 H, m), 7,42 (1 H, s. a.), 7,19 (7 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,44 (3 H, s) y 2,33 (3 H, s).	144 ^c

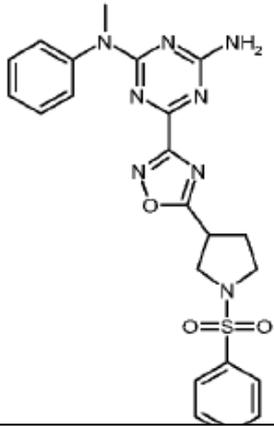
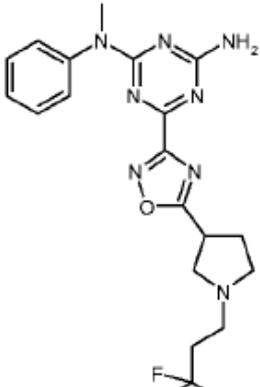
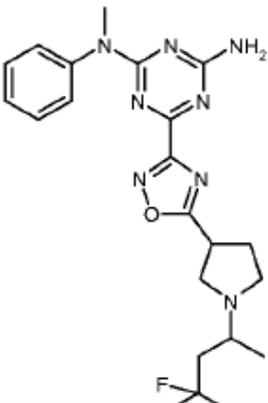
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
186	6-[5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=408 hallado: m/z=408, Rt=4,38 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 7,77 (1H, dd), 7,57 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,35 (1H, dd), 7,19 (3H, m), 7,08 (1H, d), 3,93 (3H, s), 3,45 (3H, s) y 2,33 (3H, s).	87 ^c
187	6-[5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=408 hallado: m/z=408, Rt=2,13 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 8,07 (1H, dd), 7,39 (1H, m), 7,24 (5H, m), 7,04 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,45 (3H, s) y 2,33 (3H, s).	458 ^c
188	6-[5-(2,4-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=420 hallado: m/z=420, Rt=4,56 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 7,98 (1H, d), 7,40 (1H, s. a.), 7,30 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,16 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,77 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,45 (3H, s) y 2,33 (3H, s).	7629 ^c

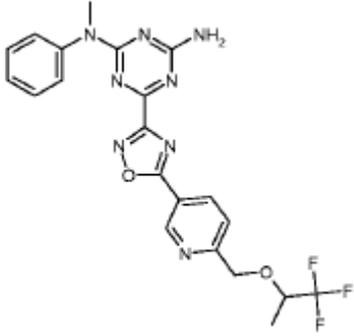
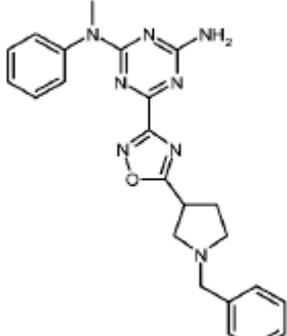
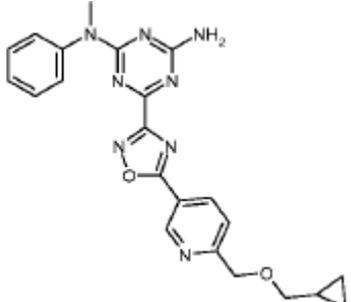
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
189	2-N-(3-metanosulfonilfenil)-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=508 hallado: m/z=508, Rt=4,21 min (98%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 9,02 (1H, d), 8,51 (2H, dd), 8,17 (1H, s. a.), 7,83 (1H, s. a.), 7,58 (3H, m), 7,29 (1H, d), 5,16 (2H, q) y 3,24 (3H, s).	287 ^c
190	2-N-etil-6-[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=390 hallado: m/z=390, Rt=4,39 min (95%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 8,08 (2H, d), 7,32 (9H, m), 4,00 (2H, q), 3,88 (3H, s) y 1,13 (3H, t).	106 ^c
191	2-N-etil-6-[5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=408 hallado: m/z=408, Rt=4,39 min (95%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 7,72 (1H, m), 7,25 (9H, m), 3,99 (2H, q), 3,88 (3H, s) y 1,12 (3H, t).	67 ^c

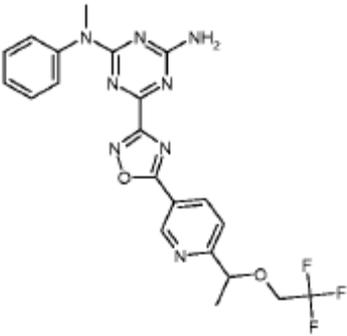
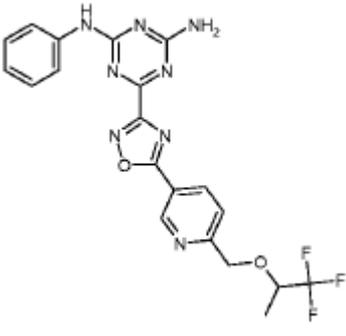
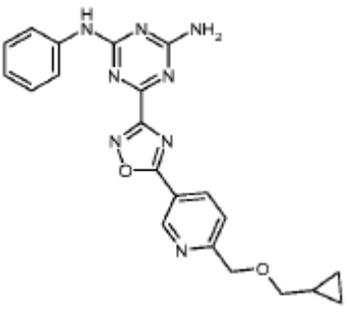
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
192	6-[5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-etil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=395 hallado: m/z=395, Rt=4,75 min (96%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 8,11 (1H, d), 7,74 (2H, m), 7,62 (1H, t), 7,43 (3H, m), 7,28 (4H, m), 4,00 (2H, q) y 1,13 (3H, t).	123 ^c
193	6-[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-etil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=412 hallado: m/z=412, Rt=4,91 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 8,19 (1H, dd), 7,81 (1H, dd), 7,52(1H, td), 7,33 (7H, m), 3,99 (2H, q) y 1,13 (3H, t).	83 ^c
194	2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-6-[5-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A PLC-EM: MH+ requiere m/z=444 hallado: m/z=444, Rt=4,94 min (96%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,46 (1H, d), 7,79 (1H, td), 7,61 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,25 (3H, m), 6,34 (1H, m), 5,85 (1H, m), 3,73 (3H, s) y 2,52 (3H, s).	843 ^c
195	6-[5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=395 hallado: m/z=395, Rt=4,76 min (96%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 8,12 (1H, dd), 7,74 (2H, m), 7,62(1 H, m), 7,44 (1H, s. a.), 7,30 (2H, m), 7,18 (2H, m), 7,08 (1H, d), 3,45 (3H, s) y 2,33 (3H, s).	431 ^c

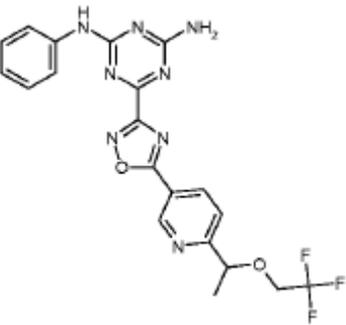
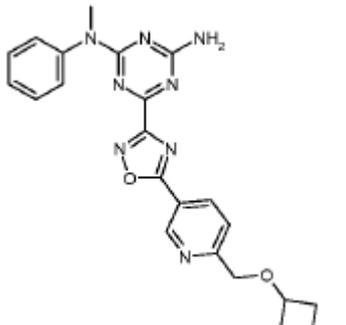
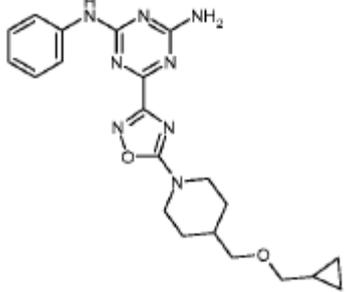
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
196	6-[5-(2-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-etil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=404 hallado: m/z=404, Rt=4,74 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 7,99 (1H, d), 7,65 (1H, m), 7,42 (3H, m), 7,25 (6H, m), 4,22 (2H, q), 4,00 (2H, q), 1,39 (3H, t) y 1,13 (3H, t).	764 ^c
197	2-N-etil-6-[5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=408 hallado: m/z=408, Rt=4,59 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 7,76 (1H, dd), 7,57 (1H, td), 7,36(7H, m), 7,20 (1H, s. a.), 3,99(2H, q), 3,93 (3H, s) y 1,13 (3H, t).	571 ^c
198	2-N-etil-2-N-fenil-6-[5-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=444 hallado: m/z=444, Rt=4,93 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d6) 8 ppm 8,25 (1H, d), 7,88 (1H, m), 7,70 (2H, m), 7,44 (3H, m), 7,29 (4H, m), 4,00 (2H, q) y 1,14 (3H, t).	777 ^c
199	6-[5-[(2-metoxifenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=390 hallado: m/z=390, Rt=4,39 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,45 (2H, m), 7,31 (3H, m), 7,22(1H, dd), 7,16 (1H, td), 6,85 (1H, td), 6,78 (1H, d), 4,27 (2H, s), 3,71 (3H, s) y 3,58 (3H, s).	8729 ^c

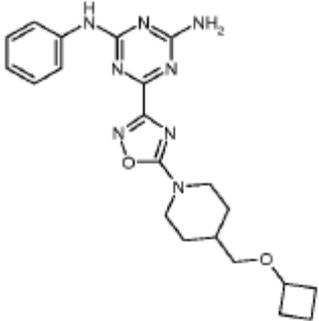
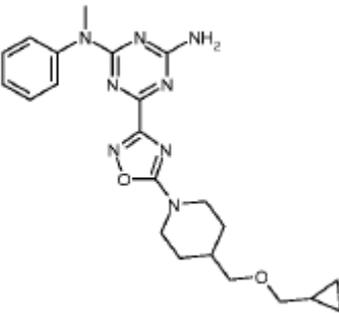
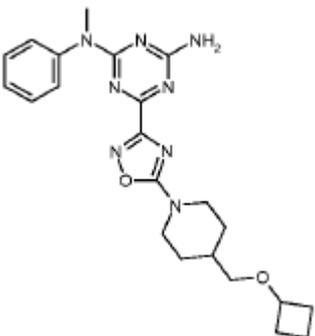
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
200	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-1-sulfonyl)pirrolidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445 hallado: m/z=445, Rt=3,88 min (98%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,28 (2H, m), 3,96 (1H, d), 3,88 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,61 (5H, m), 3,00 (2H, m), 2,50 (2H, m), 1,87 (2H, dq) y 1,06 (3H, t).	8595 ^c
201	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-2-sulfonyl)pirrolidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445 hallado: m/z=445, Rt=3,92 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,31 (2H, s a), 4,04 (1H, dd), 3,87(1H, t), 3,73 (2H, m), 3,60 (4H, s), 3,25 (1H, m), 2,49 (2H, m) y 1,38 (6H, dd).	3292 ^c
202	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-((2,2,2-trifluoroetano)sulfonyl)pirrolidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=485 hallado: m/z=485, Rt=4,11 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,45 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,28(2H, m), 3,94 (5H, m), 3,65 (5H, m) y 2,53 (2H, m).	1788 ^c

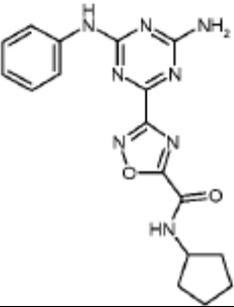
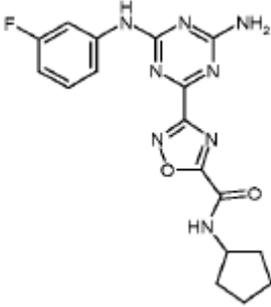
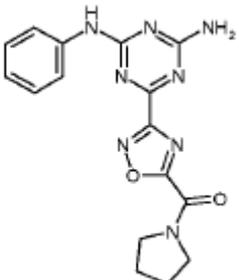
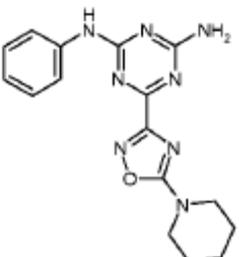
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
203	6-{5-[1-(bencenesulfonyl)pirrolidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=479 hallado: m/z=479, Rt=4,18 min (98%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,81 (2H, m), 7,68 (1H, m), 7,61 (2H, m), 7,39 (5H, m), 7,27 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,67 (1H, dd), 3,49 (1H, dd), 3,45 (3H, s), 3,33 (2H, m), 2,25 (1H, m) y 2,07 (1H, m).	4559 [°]
204	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	8	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=435 hallado: m/z=435, Rt=2,92 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,45 (2H, m), 3,76 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,10 (1H, t), 2,93 (1H, m), 2,74 (4H, m) y 2,36 (4H, m).	>7830 [°]
205	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)pirrolidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	8	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=449 hallado: m/z=449, Rt=3,32 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,36 (2H, m), 3,73 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,18 (1H, q), 2,88 (4H, m), 2,38 (3H, m), 2,10 (1H, m) y 1,22 (3H, t).	1526 [°]

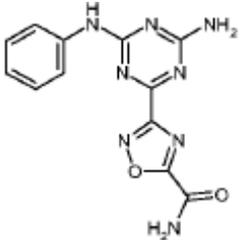
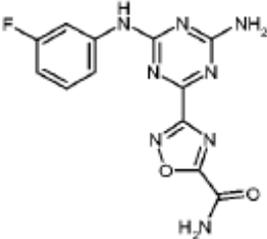
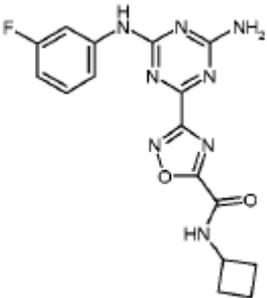
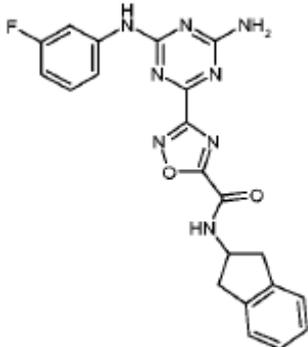
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
206	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(6-[[1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=473 hallado: m/z=473 Rt=4,77 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,41 (1H, s), 8,56 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,46 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,31 (2H, s. a.), 4,93 (2H, m), 4,01 (1H, dt), 3,64 (3H, s) y 1,45 (3H, m).	17 ^c
207	6-[5-(1-bencilpirrolidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	8	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=429 hallado: m/z=429, Rt=3,43 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,42 (2H, m), 7,29 (8H, m), 5,31 (2H, s), 3,69 (6H, m), 3,11 (1H, t), 2,82 (2H, m), 2,70 (1H, m) y 2,37 (2H, m).	97 ^b
208	6-(5-(6-[(ciclopropilmetoxi)metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=431 hallado: m/z=431, Rt=4,33 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,41 (1H, s), 8,54 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,46 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,31 (2H, s. a.), 4,77 (2H, s), 3,64 (3H, s), 3,48 (2H, d), 1,17 (1H, m), 0,60 (2H, m) y 0,28 (2H, m).	113 ^c

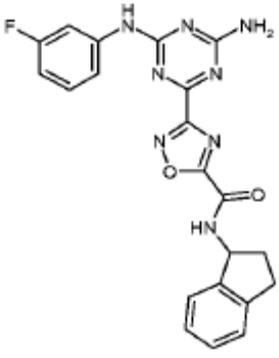
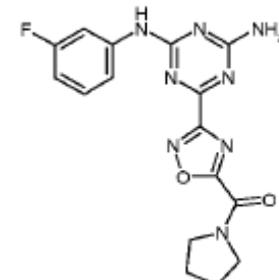
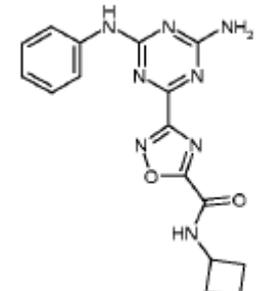
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
209	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=473 hallado: m/z=473, Rt=4,49 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,42 (1H, s), 8,58 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,35 (2H, s. a.), 4,80 (1H, q), 3,87 (2H, m), 3,64 (3H, s) y 1,60 (3H, d).</p>	74 ^c
210	<p>2-N-fenil-6-[5-(6-[[1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=459 hallado: m/z=459 Rt=4,34 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,45 (1H, d), 8,60 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,63 (2H, d), 7,41 (3H, m), 7,16 (1H, m), 5,56 (2H, m), 4,94 (2H, m), 4,02 (1H, dt) y 1,46 (3H, d).</p>	33 ^c
211	<p>6-(5-{6-[(ciclopropilmetoxi)metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=417 hallado: m/z=417 Rt=4,16 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,44 (1H, d), 8,57 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,63 (2H, d), 7,42 (3H, m), 7,16 (1H, t), 5,60 (2H, m), 4,78 (2H, s), 3,49 (2H, d), 1,17 (1H, m), 0,61 (2H, m) y 0,29 (2H, m).</p>	44 ^c

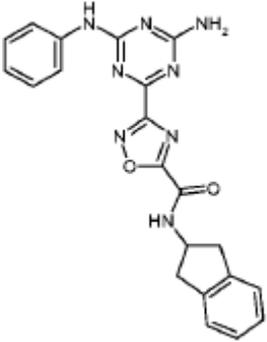
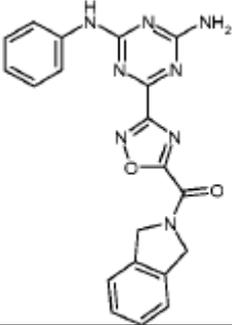
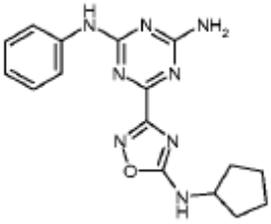
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
212	<p>2-N-fenil-6-(5-{6-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459 hallado: m/z=459, Rt=4,34 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,46 (1H, m), 8,61 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,63 (2H, d), 7,41 (3H, m), 7,16 (1H, t), 5,63 (2H, m), 4,82 (1H, q), 3,88 (2H, m) y 1,60 (3H, d).</p>	211 ^c
213	<p>6-{5-[6-(ciclobutoximetil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=417 hallado: m/z=417, Rt=4,25 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,44 (1H, d), 8,57 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,63 (2H, d), 7,39 (3H, t), 7,16 (1H, t), 5,59 (2H, m), 4,65 (2H, s), 4,13 (1H, m), 2,29 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,77 (1H, q) y 1,56 (1H, m).</p>	67 ^c
214	<p>6-(5-{4-[(ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH- requiere m/z=421 hallado: m/z=421, Rt=4,23 min (93%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,60 (2H, d), 7,36 (3H, t), 7,13 (1H, m), 5,50 (2H, m), 4,35 (2H, d), 3,33 (2H, d), 3,27 (2H, d), 3,15 (2H, m), 1,89 (3H, m), 1,33 (2H, m), 1,06 (1H, m), 0,55 (2H, m) y 0,21 (2H, m).</p>	233 ^c

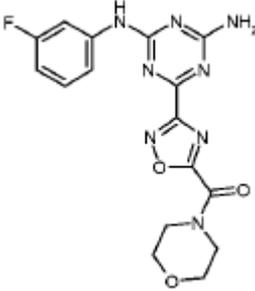
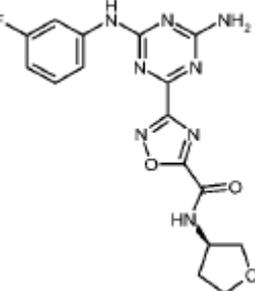
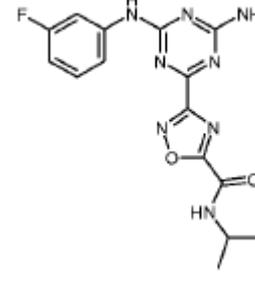
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
215	<p>6-{5-[4-(ciclobutoximetil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH-requiere m/z=421 hallado: m/z=421, Rt=4,32 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,60 (2H, d), 7,36 (3H, t), 7,13 (1H, m), 5,51 (2H, m), 4,34 (2H, d), 3,90 (1H, quin), 3,16 (4H, m), 2,20 (2H, m), 1,86 (5H, m), 1,70 (1H, q), 1,51 (1H, m) y 1,32 (2H, m).</p>	280 ^c
216	<p>6-(5-{4-[(ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=437 hallado: m/z=437, Rt=4,35 min (100%).</p>	283 ^b
217	<p>6-{5-[4-(ciclobutoximetil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH-requiere m/z=437 hallado: m/z=437, Rt=4,48 min (100%).</p>	415 ^c

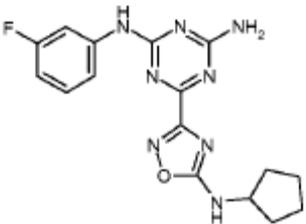
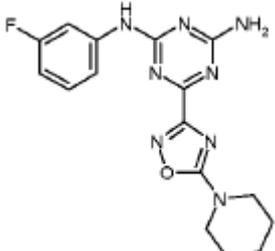
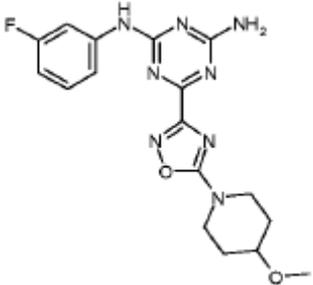
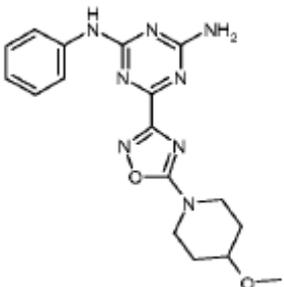
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
218	3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=367 hallado: m/z=367, Rt=2,68 min (100%).	2512 ^c
219	3-[4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-N-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=385 hallado: m/z=385, Rt=2,74 min (100%).	1961 ^c
220	2-N-fenil-6-[5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=353 hallado: m/z=353, Rt=2,42 min (100%).	833 ^c
221	2-N-fenil-6-[5-(piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	11	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=339 hallado: m/z=339, Rt=2,60 min (100%).	729 ^c

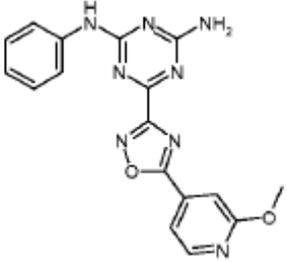
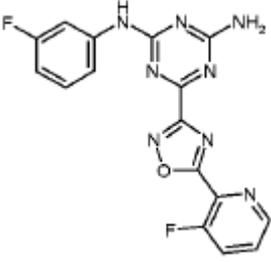
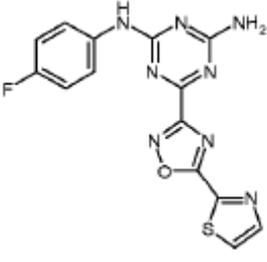
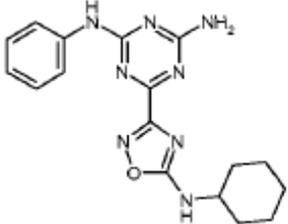
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
222	3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 	6	Método E HPLC-EM: MH+ requiere m/z=299 hallado: m/z=299, Rt=1,53 min (100%).	7706 ^c
223	3-[4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=317 hallado: m/z=317, Rt=2,14 min (88%).	6502+
224	3-[4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-N-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=371 hallado: m/z=371, Rt=2,63 min (97%).	1524 ^c
225	3-[4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=433 hallado: m/z=433, Rt=2,99 min (98%).	776 ^c

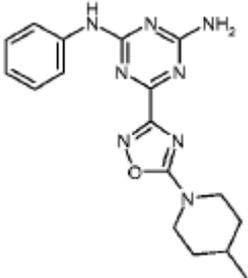
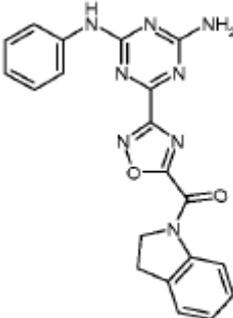
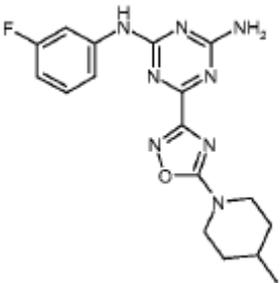
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
226	<p>3-[4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida</p> 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=433 hallado: m/z=433, Rt= 2,96 min (100%).	3425 ^c
227	<p>2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=371 hallado: m/z=371, Rt= 2,53 min (92%).	241 ^c
228	<p>3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida</p> 	6	Método E HPLC-EM: MH+ requiere m/z=353 hallado: m/z=353, Rt=2,49 min (100%).	401 ^c

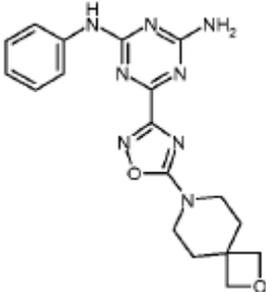
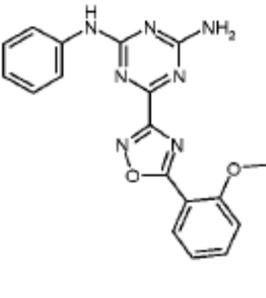
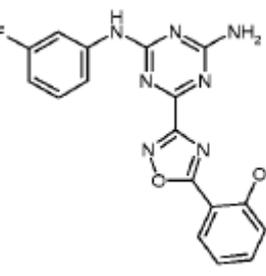
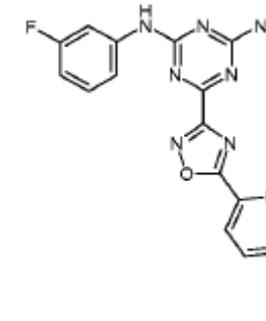
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
229	<p>3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida</p> 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=415 hallado: m/z=415, Rt=2,90 min (97%).	9191 ^c
230	<p>6-[5-[(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=401 hallado: m/z=401, Rt=2,78 min (96%).	9252 ^c
231	<p>6-[5-(ciclopentilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	11	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=339 hallado: m/z=339, Rt=2,56 min (96%).	3212 ^c

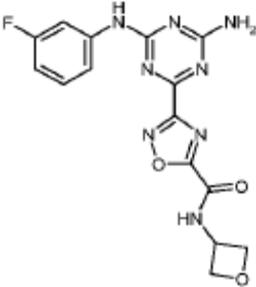
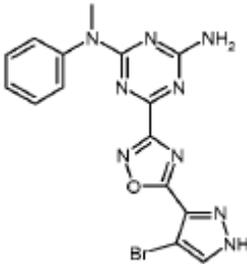
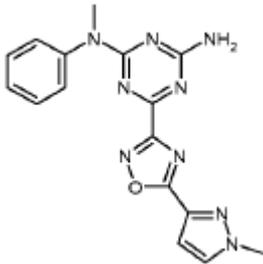
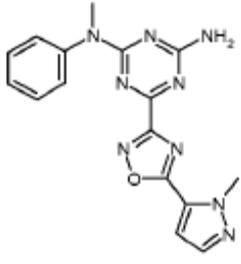
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
232	<p>2-N-(3-fluorofenil)-6-{5-[(morfolin-4-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=387 hallado: m/z=387, Rt= 2,37 min (90%).	9333 ^c
233	<p>3-{4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-[(3R)-oxolan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida</p> 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=387 hallado: m/z=387, Rt=2,32 min (100%).	5663 ^c
234	<p>3-{4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida</p> 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=359 hallado: m/z=359, Rt=2,54 min (97%).	1270 ^c

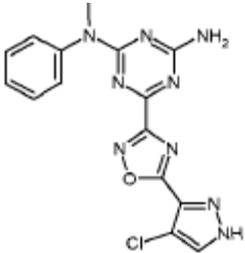
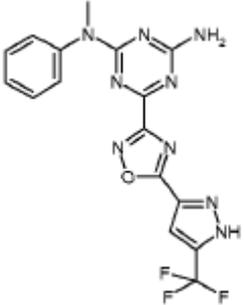
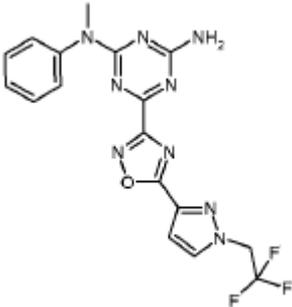
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
235	6-[5-(ciclopentilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-(3-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	11	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=357 hallado: m/z=357, Rt=2,67 min (97%).	1695 ^c
236	2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	11	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=357 hallado: m/z=357, Rt=2,67 min (96%).	406 ^c
237	2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	11	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=387 hallado: m/z=387, Rt=2,57 min (100%).	3991 ^c
238	6-[5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	11	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=369 hallado: m/z=369, Rt=2,36 min (100%).	761 ^b

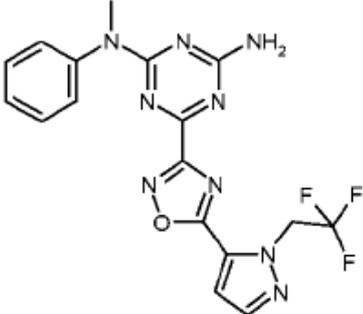
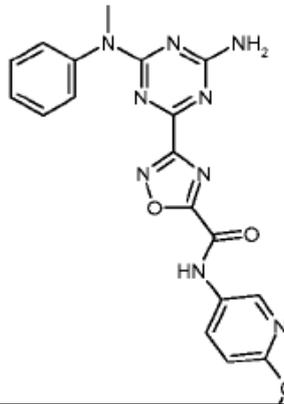
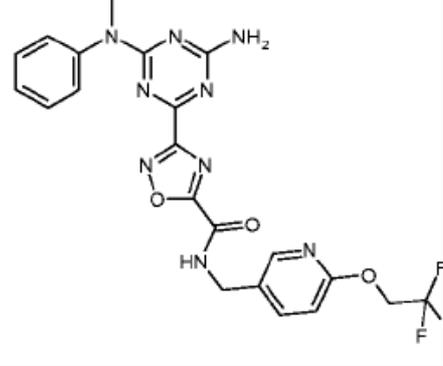
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
239	6-[5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=369 hallado: m/z=369, Rt=2,72 min (98%).	5866 ^c
240	2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=369 hallado: m/z=369, Rt=2,56 min (94%).	172 ^c
241	2-N-(4-fluorofenil)-6-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=357 hallado: m/z=357, Rt=2,47 min (100%).	89 ^c
242	6-[5-(ciclohexilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	11	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=353 hallado: m/z=353, Rt=2,70 min (97%).	5372 ^c

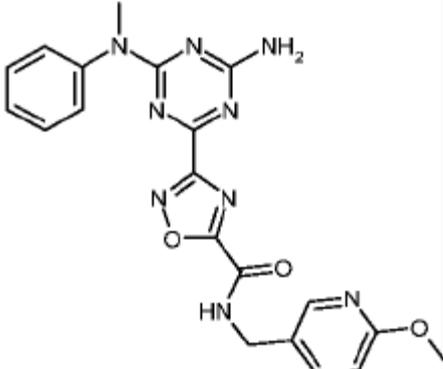
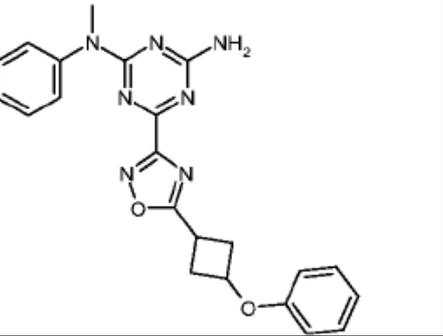
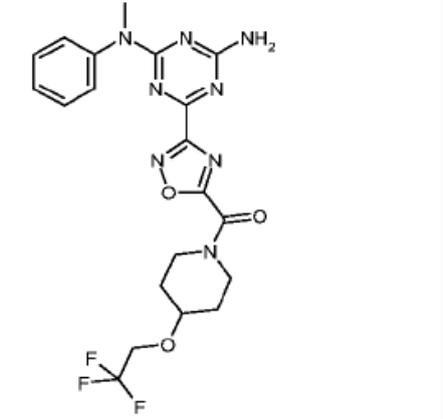
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
243	6-[5-(4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	11	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=353 hallado: m/z=353, Rt=2,75 min (100%).	7949 ^c
244	3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=415 hallado: m/z=4153, Rt=2,85 min (94%).	2966 ^c
245	2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(4-metilpiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	11	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=371 hallado: m/z=371, Rt=2,86 min (100%).	3087 ^c

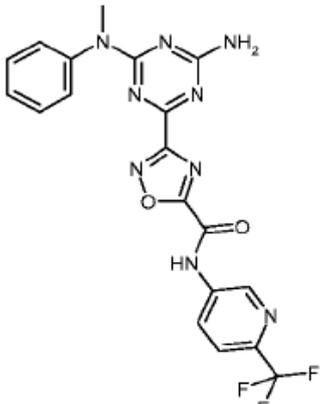
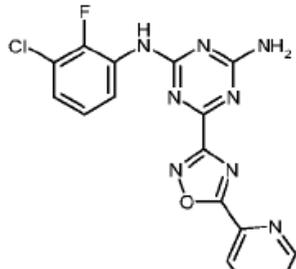
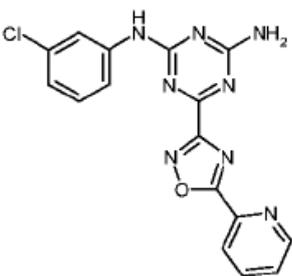
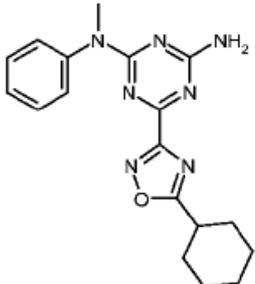
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
246	<p>6-[5-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	11	<p>Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=381 hallado: m/z=381, Rt=2,28 min (98%).</p>	9363 ^c
247	<p>6-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=362 hallado: m/z=362, Rt=2,74 min (95%).</p>	40 ^c
248	<p>2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=380 hallado: m/z=380, Rt=2,86 min (97%).</p>	376 ^c
249'	<p>6-[5-(5-aminopiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-(3-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=366 hallado: m/z=366, Rt=2,34 min (96%).</p>	9027 ^c

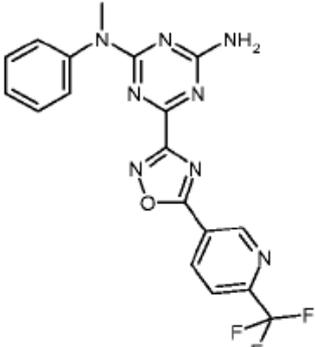
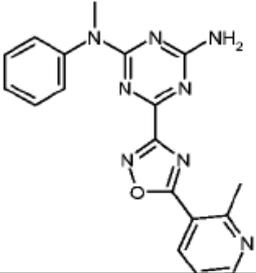
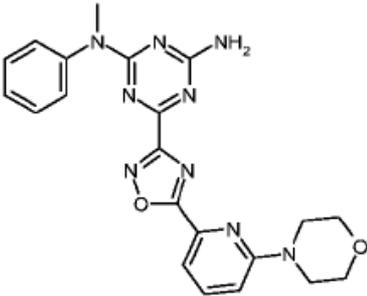
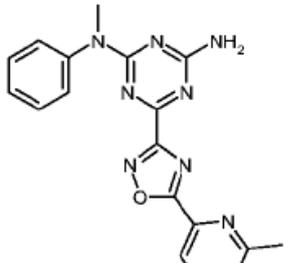
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
250	3-{4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-(oxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 	6	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=373 hallado: m/z=373, Rt=2,23 min (92%).	9854 ^c
251	6-[5-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=414/416 hallado: m/z=414/416, Rt=3,74 min (92%).	2533 ^c
252	2-N-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=350 hallado: m/z=350, Rt=3,63 min (98%).	2384 ^c
253	2-N-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=350 hallado: m/z=350, Rt=3,81 min (91%).	4562 ^c

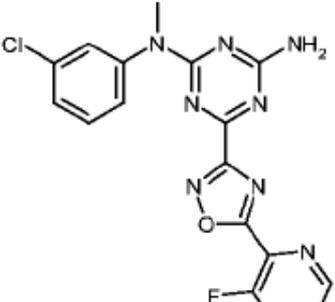
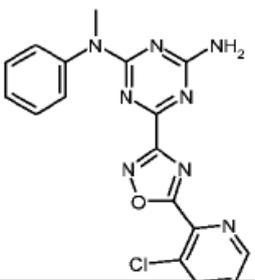
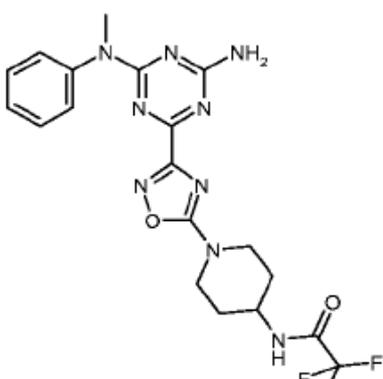
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
254	<p>6-[5-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=370 hallado: m/z=370, Rt=3,71 min (99%).	548 ^c
255	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=404 hallado: m/z=404, Rt=4,10 min (96%).	6447 ^c
256	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	12	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=418 hallado: m/z=418, Rt=4,12 min (100%).	815 ^b

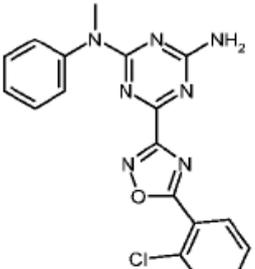
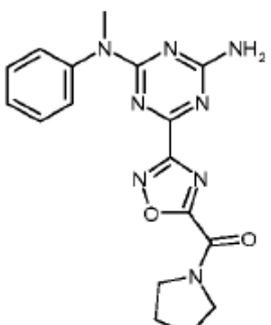
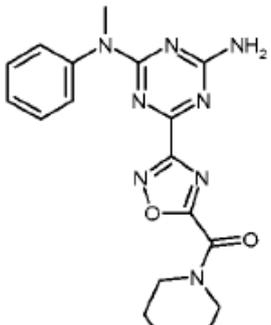
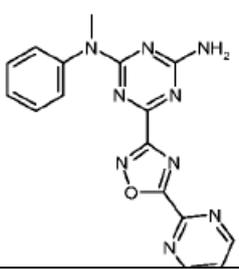
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
257	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	12	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=418 hallado: m/z=418, Rt=4,22 min (100%).	3252 [°]
258	<p>3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida</p> 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=420 hallado: m/z=420, Rt=4,15 min (100%).	1847 [°]
259	<p>3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-N-{{6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il}metil}-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida</p> 	6	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=502 hallado: m/z=502, Rt=4,52 min (100%).	422 [°]

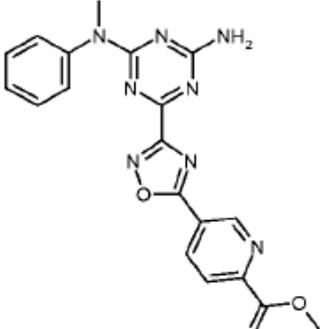
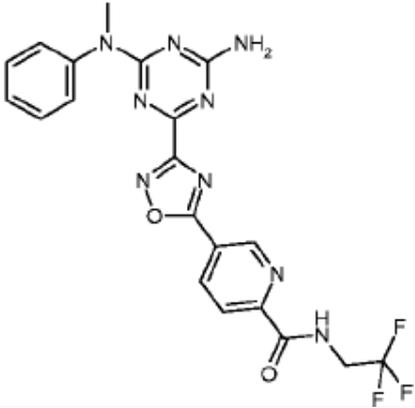
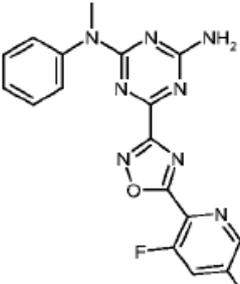
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
260	<p>3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida</p> 	6	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=434 hallado: m/z=434, Rt=4,00 min (98%).	1203 ^c
261	<p>2-N-metil-6-[5-(3-fenoxiciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=416 hallado: m/z=416, Rt=4,77 min (100%).	1393 ^c
262	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidin-1-il]carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	6	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=479 hallado: m/z=479, Rt=4,17 min (97%).	400 ^b

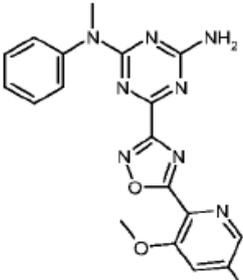
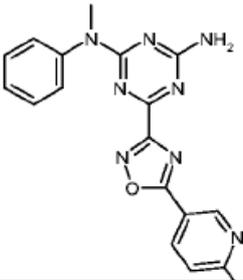
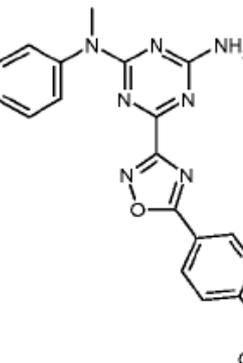
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
263	3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida 	13	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=458 hallado: m/z=458, Rt=4,19 min (96%).	6010 ^c
264	2-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	14	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=385 hallado: m/z=385, Rt=1,82 min (100%).	774 ^c
265	2-N-(3-clorofenil)-6-[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	14	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=367 hallado: m/z=367, Rt=1,51 min (95%).	386 ^c
266	6-(5-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=352 hallado: m/z=352, Rt=4,36 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,27 (2H, s. a.), 3,61 (3H, s), 3,07 (1H, m), 2,14 (2H, d), 1,87 (2H, m), 1,73 (3H, m) y 1,35 (3H, m).	4372 ^c

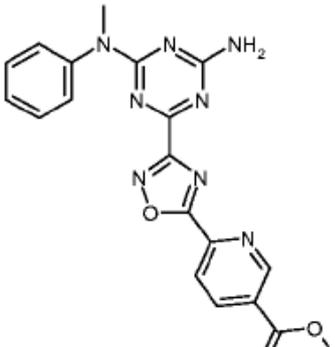
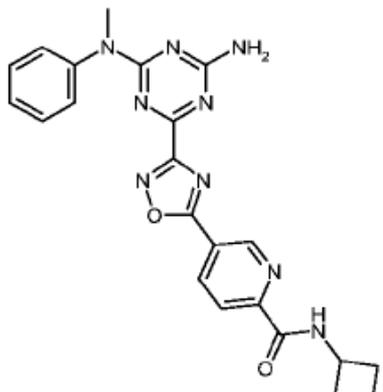
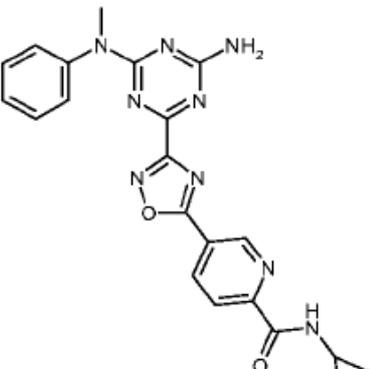
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
267	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=415 hallado: m/z=415, Rt=4,32 min (94%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,59 (1H, s a), 8,74 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,46 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,40 (2H, s a) y 3,64 (3H, s).	>8256 ^c
268	2-N-metil-6-[5-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=361 hallado: m/z=361, Rt=3,75 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,72 (1H, d), 8,48 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,33 (4H, m), 5,40 (2H, m), 3,63 (3H, s) y 3,00 (3H, s).	1361 ^c
270	2-N-metil-6-{5-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=432 hallado: m/z=432, Rt=4,17 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,73 (1H, m), 7,67 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,35 (2H, d), 7,30 (1H, m), 6,84 (1H, d), 5,52 (2H, m), 3,85 (4H, m) y 3,66 (7H, m).	3647 ^c
271	2-N-metil-6-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=361 hallado: m/z=361, Rt=3,86 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,17 (1H, d), 7,80 (1H, t), 7,44 (2H, m), 7,37 (3H, m), 7,30 (1H, m), 5,91 (2H, m), 3,64 (3H, s) y 2,66 (3H, s). 2,66 (3H, s). 5,5 2,66 (3H, s).	945 ^b

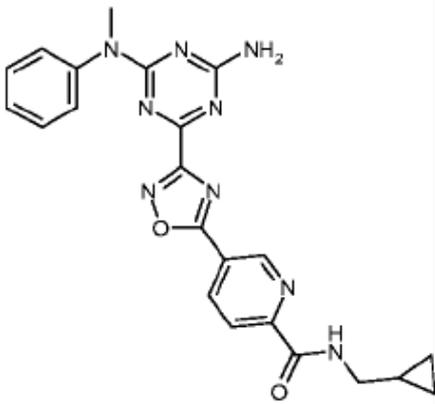
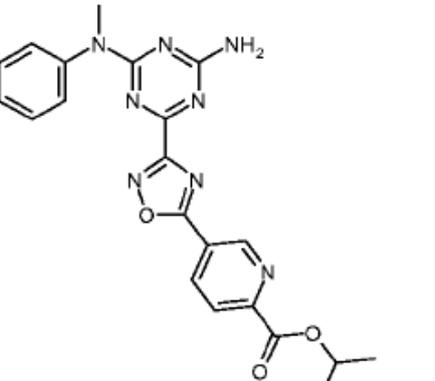
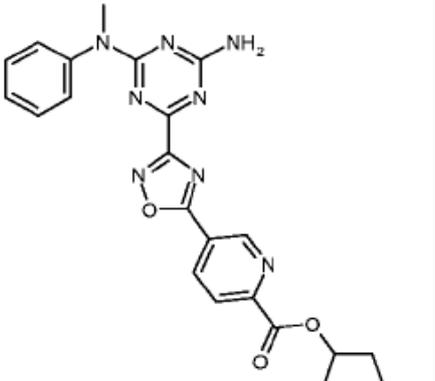
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
272	<p>2-N-(3-clorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=399 hallado: m/z=399, Rt=4,11 min (95%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) 8 ppm 8,69 (1H, d), 7,72 (1H, m), 7,62 (1H, dt), 7,38 (2H, m), 7,28 (3H, m), 6,34 (1H, s a), 5,52 (1H, s a) y 3,63 (3H, s).</p>	478 ^c
273	<p>6-[5-(3-cloropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=381 hallado: m/z=381, Rt=3,95 min (96%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) 8 ppm 8,75 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 7,46 (2H, s), 7,34 (3H, m), 5,44 (2H, s. a.) y 3,64 (3H, s).</p>	253 ^c
274	<p>N-[1-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]-2,2,2-trifluoroacetamida</p> 	9	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=464 hallado: m/z=464 Rt=3,99 min (97%).</p>	8584 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
275	6-[5-(2-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=381 hallado: m/z=381 Rt=3,95 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,64 (1H, dd), 8,57 (1H, d), 7,47 (3H, m), 7,34 (3H, m) y 3,65 (3H, s).	3485 ^c
276	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[(pirrolidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	6	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=367 hallado: m/z=367, Rt=3,87 min (99%). ¹ H-RMN (250MHZ, CDCl ₃) 8 ppm 7,35 (2H, t), 7,30-7,18 (3H, m), 3,85 (2H, t), 3,65 (2H, t), 3,51 (3H, s) y 2,01-1,81 (4H, m).	1679 ^c
277	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[(piperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	6	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=381 hallado: m/z=381, Rt=4,19 min (99%). ¹ H-RMN (250MHZ, CDCl ₃) 8 ppm 7,42 (2H, t), 7,36-7,22 (3H, m), 3,76 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,57 (2H, t), y 1,80-1,52 (6H, m).	3258 ^c
278	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(pirimidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=348; hallado: m/z=348, Rt=1,16 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) □ ppm 9,11 (2H, d), 7,81 (1H, t), 7,41 (5H, dt), 7,26 (2H, dd) y 3,48 (3H, s).	1063 ^b

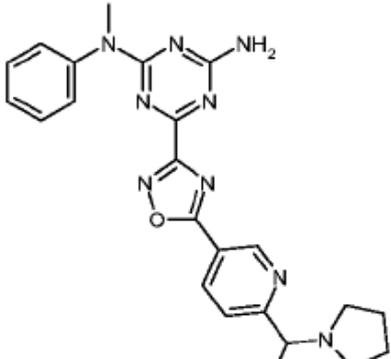
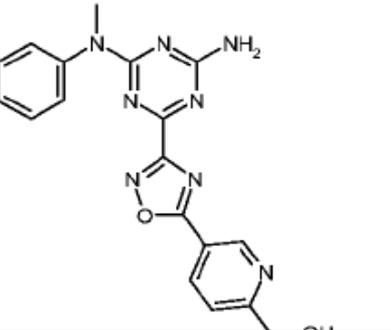
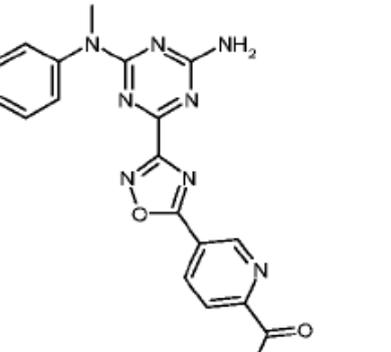
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
279	5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de metilo 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=405; hallado: m/z=405,1, Rt=3,72 min (96%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 9,39 (1H, s), 8,69 (1H, d), 8,29 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,42 (4H, m), 7,28 (2H, d), 3,94 (3H, s) y 3,48 (3H, s).	444 ^o
280	5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=472; hallado: m/z=472,5, Rt=4,04 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 9,44 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,36 (1H, t), 7,44 (2H, t), 4,15 (2H, m) y 3,63 (3H, s).	513 ^o
281	6-[5-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método 8 HPLC-EM: MH+ requiere m/z=383; hallado: m/z=383, Rt=1,78 min (96%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 8,82 (1H, d), 8,33 (1H, ddd), 7,49 (1H, s), 7,41 (4H, dt), 7,27 (2H, dd) y 3,48 (3H, s)	1805 ^o

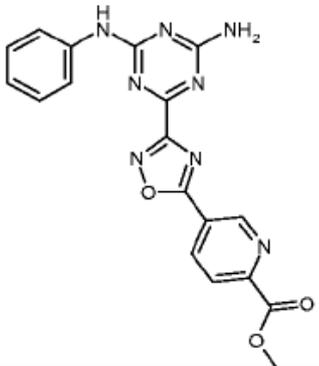
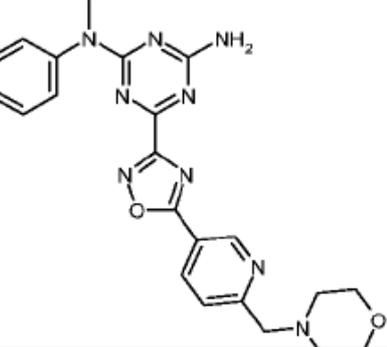
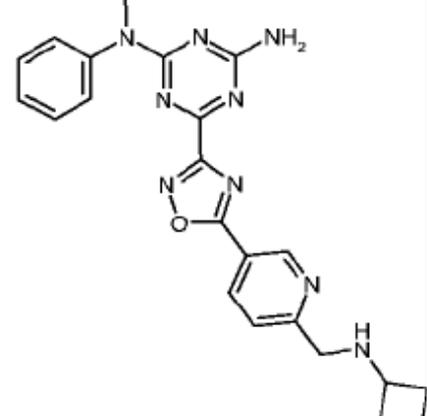
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
282	<p>6-[5-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 		<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=407; hallado: m/z=407, Rt=1,74 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 8,12 (1H, d), 7,40 (5H, dt), 7,32 (1H, d), 7,25 (1H, dd), 7,22 (1H, s), 3,98 (6H, s) y 3,47 (3H, s).</p>	308 ^b
283	<p>2-N-metil-6-[5-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=361; hallado: m/z=361, Rt=1,83 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 9,16 (1H, d), 8,38 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,42 (5H, dt), 7,27 (2H, t), 3,48 (3H, s) y 2,61 (3H, s).</p>	1377 ^c
284	<p>5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxamida</p> 		<p>Método e HPLC-EM: MH+ requiere m/z=390; hallado: m/z=389,9, Rt=1,23 min (92%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 9,30 (1H, d), 8,67 (1H, dd), 8,33 (1H, s), 8,27 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,41 (4H, dt), 7,27 (2H, t) y 3,49 (3H, s).</p>	711 ^c

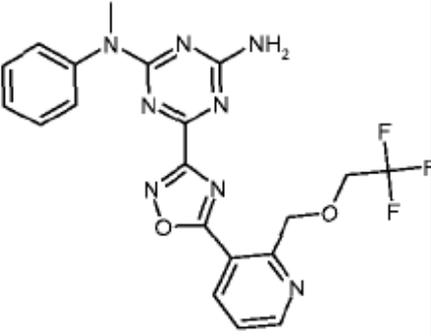
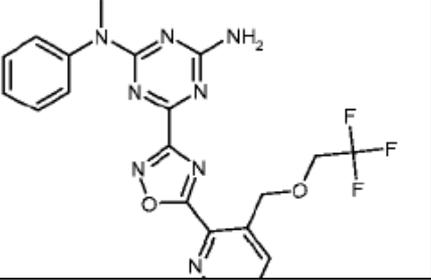
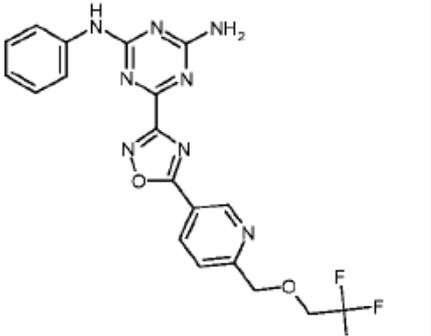
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
285	6-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-carboxilato de metilo 	1	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=405,5; hallado: m/z=405,5, Rt=1,36 min (94%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 9,29 (1H, s), 8,58 (1H, d), 8,40 (1H, d), 7,42 (5H, dt), 7,28 (2H, d), 3,95 (3H, s) y 3,49 (3H, s).	308 [°]
286	5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclobutilpiridin-2-carboxamida 	15	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=444; hallado: m/z=444,5, Rt=2,04 min (96%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 9,30 (1H, d), 9,18 (1H, d), 8,68 (1H, dd), 8,25 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,42 (4H, dt), 7,27 (2H, m), 4,49 (1H, dd), 3,49 (3H, s), 2,21 (4H, m) y 1,69 (2H, m).	1070 [°]
287	5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclopropilpiridin-2-carboxamida 	15	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=430; hallado: m/z=430, Rt=1,90 min (96%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 9,26 (1H, d), 8,99 (1H, d), 8,67 (1H, dd), 8,25 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,41 (4H, m), 7,27 (2H, t), 3,48 (3H, s), 2,95 (1H, m) y 0,72 (4H, d).	1894 [°]

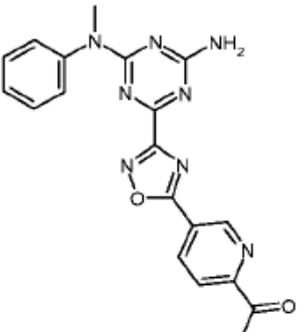
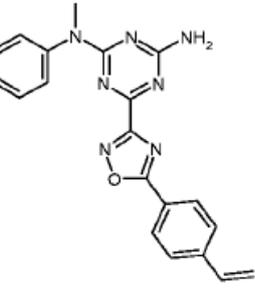
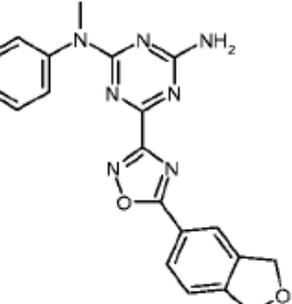
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
288	5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(ciclopropilmetil)piridin-2-carboxamida 	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=444,5; hallado: m/z=444,5, Rt=4,20 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 9,31 (1H, s), 9,07 (1H, t), 8,68 (1H, d), 8,27 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,41 (4H, dt), 7,27 (2H, t), 3,48 (3H, s), 3,20 (2H, t), 1,09 (1H, m), 0,43 (2H, d) y 0,27 (2H, d).	1143 ^c
289	5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de propan-2-ilo 	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=433; hallado: m/z=433, Rt=4,19 min (94%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 9,50 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,38 (2H, m), 7,24 (3H, m), 5,46 (2H, a. s), 5,30 (1H, m), 3,54 (3H, s) y 1,36 (6H, d).	390 ^c
290	5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de ciclopentilo 	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459,5; hallado: m/z=459,5, Rt=4,49 min (92%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 9,58 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,44 (2H, t), 7,32 (3H, dd), 5,51 (3H, m), 3,63 (3H, s), 2,05 (2H, m), 1,89 (4H, m) y 1,69 (2H, m).	59 ^c

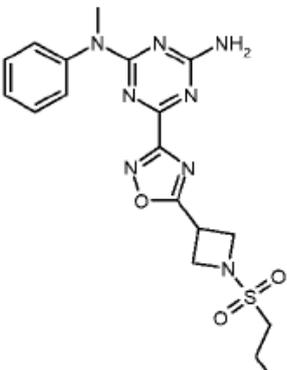
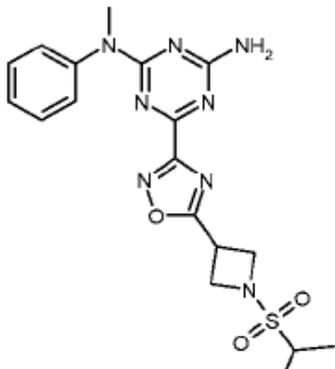
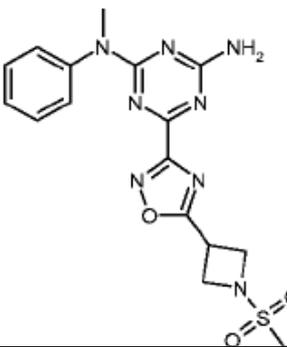
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
291	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina		Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459,5; hallado: m/z=459,5, Rt=2,07 min (91%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 9,41 (1H, s), 8,56 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,44 (2H, t), 7,32 (3H, m), 5,40 (2H, a. s), 4,90 (2H, s), 4,03 (2H, q) y 3,63 (3H, s).	73
292	6-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-carboxamida	15	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=472; hallado: m/z=472, Rt=1,33 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) □ ppm 9,57 (1H, t), 9,24 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 7,43 (5H, m), 7,27 (2H, t), 4,18 (2H, dd) y 3,49 (3H, s).	2714 ^c
293	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-[6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	16	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=430; hallado: m/z=430, Rt=3,03 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, MeOD) □ ppm 9,32 (1H, s), 8,57 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,43 (2H, q), 7,35 (2H, d), 7,30 (1H, t), 3,96 (2H, s), 3,56 (3H, s), 2,71 (4H, s) y 1,87 (4H, s).	1354 ^c

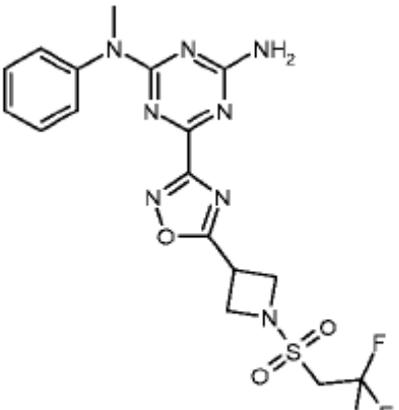
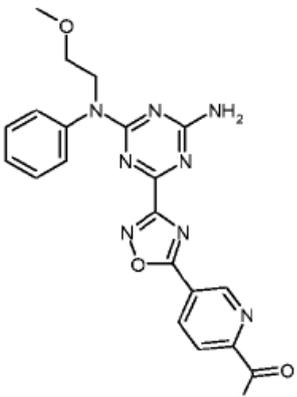
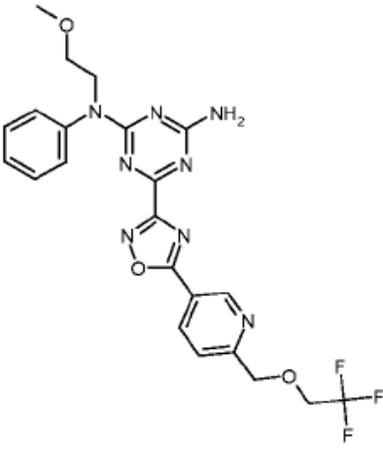
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
294	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{5-[1-(pirrolidin-1-il)etil]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 		<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=444; hallado: m/z=444, Rt=1,46 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 8,76 (1H, s), 8,35 (1H, d), 7,94 (1H, s), 7,43 (2H, t), 7,34 (2H, d), 7,29 (1H, t), 5,41 (2H, a. s), 3,63 (3H, s), 3,51 -3,27 (1H, m), 2,58 (2H, s), 2,41 (2H, s), 1,80 (4H, s) y 0,84 (3H, d).</p>	3975 ^c
295	<p>[5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]metanol</p> 		<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=377; hallado: m/z=377, Rt=3,72 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 9,43 (1H, s), 8,53 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,45 (2H, t), 7,32 (3H, dd), 5,42 (2H, a. s), 4,89 (2H, s), 3,64 (3H, s) y 3,49 (1H, a. s).</p>	5190 ^c
296	<p>1-[6-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]etan-1-ona</p> 	1	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=389; hallado: m/z=389, Rt=3,74 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO) □ ppm 9,33 (1H, d), 8,57 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 7,47 (5H, m), 7,27 (2H, t), 3,49 (3H, s) y 2,72 (3H, s).</p>	274 ^c

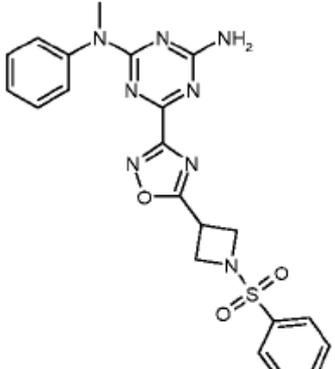
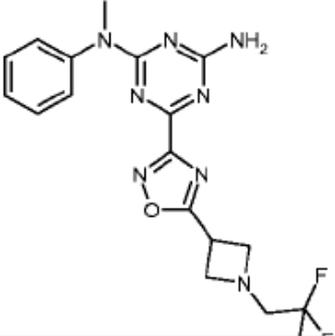
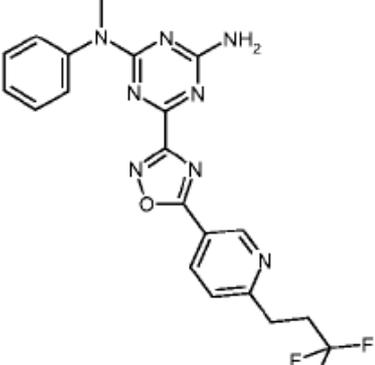
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
297	5-{3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piridin-2-carboxilato de metilo 	1	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=391; hallado: m/z=391, Rt=1,19 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO) □ ppm 10,03 (1H, s), 9,42 (1H, d), 8,71 d), 7,71 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,31 (2H, t), 7,03 (1H, t) y 3,95 (3H,	210 ^c
299	2-N-metil-6-{5-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	16	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=446; hallado: m/z=446, Rt= 2,79 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 9,41 (1H, s), 8,49 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,44 (2H, dd), 7,34 (3H, m), 5,38 (2H, a. s), 3,76 (6H, t), 3,62 (3H, s) y 2,53 (m, 4H).	1111 ^c
300	6-(5-{6-[(ciclobutilamino)metil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	16	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=430; hallado: m/z=430, Rt= 2,89 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCb) o ppm 9,40 (1H, s), 8,46 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,44 (2H, t), 7,32 (3H, m), 5,34 (2H, a. s), 3,94 (2H, s), 3,63 (3H, s), 3,32 (1H, m), 2,22 (2H, m), 1,74 (3H, m) y 1,64 (2H, m).	619 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
301	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	7	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459; hallado: m/z=459, Rt= 4,16 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) o ppm 8,81 (1H, d), 8,51 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,44 (2H, t), 7,32(3H, m), 5,48 (2H, a. s), 5,28 (2H, a. s), 4,02 (2H, a. s) y 3,60 (3H, s).	338 ^c
302	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	7	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459; hallado: m/z=459, Rt= 4,26 min (93%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) o ppm 8,79 (1H, d), 8,12 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,44 (2H, t), 7,35 (2H, d), 7,30 (1H, t), 5,56 (2H, a. s), 5,26 (2H a. s), 4,01 (2H, a.s) y 3,60 (3H, s).	406 ^c
303	2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	16	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445; hallado: m/z=445, Rt= 4,18 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 9,45 (1H, d), 8,59 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,61 (2H, t), 7,48 (1H, d), 7,38 (2H, t), 7,15 (1H, t), 5,66 (2H, a. d), 4,91 (2H, s) y 4,04 (2H, q).	24 ^b

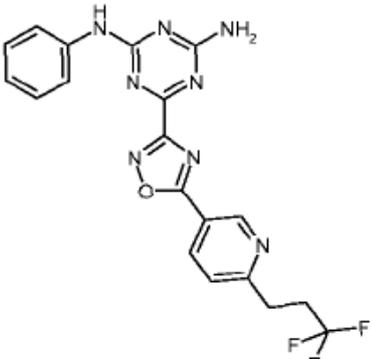
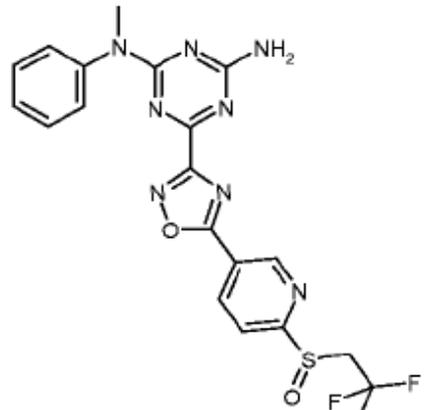
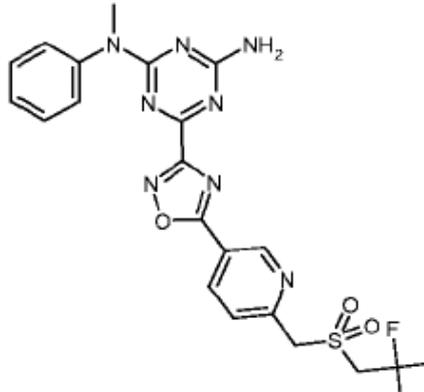
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
304	<p>1-[5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il)etan-1-ona</p> 		<p>Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=389; hallado: m/z=389, Rt= 1,31 min (97%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 9,52 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,21 (1H, d), 7,45 (2H, t), 7,33 (3H, m), 5,41 (2H, a. s), 3,63 (3H, s) y 2,79 (3H, s).</p>	746 ^c
305	<p>6-[5-(4-etenilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=372; hallado: m/z=372, Rt= 2,16 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 8,22 (2H, d), 7,56 (2H, d), 7,44 (2H, t), 7,34 (2H, d), 7,30 (1H, t), 6,77 (1H, dd), 5,91 (1H, d), 5,43 (1H, d), 5,44 (2H, a. s) y 3,63 (s, 3H).</p>	804 ^c
306	<p>6-[5-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=388; hallado: m/z=388, Rt= 4,03 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 8,19 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,43 (3H, dd), 7,32 (3H, m), 5,38 (2H, a. s), 5,18 (4H, s) y 3,63 (3H, s).</p>	2666 ^c

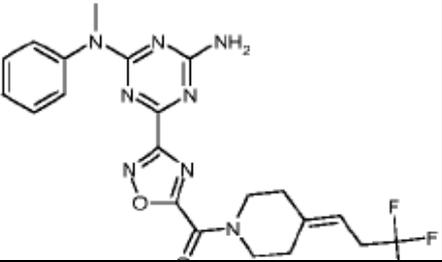
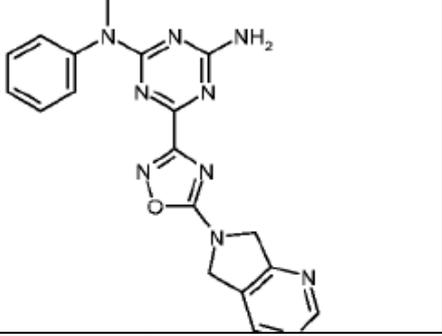
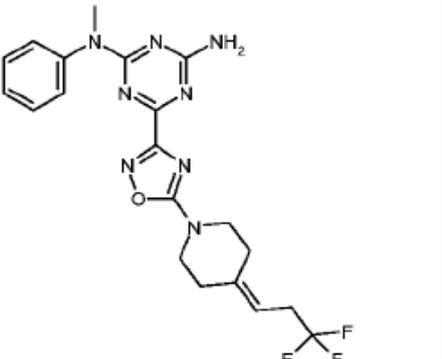
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
307	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-1-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método A HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=431; hallado: m/z=431, Rt= 3,82 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,43 (2H, t), 7,30 (3H, dd), 5,43 (2H, a d), 4,41 (2H, t), 4,32 (2H, t), 4,14 (1H, m), 3,59 (3H, s), 2,96 (2H, m), 1,85 (2H, m) y 1,06 (3H, t).	8047 ^c
308	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-2-sulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método A HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=431; hallado: m/z=431, Rt= 3,82 min (95%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,43 (2H, t), 7,30 (3H, dd), 5,30 (2H, a. s), 4,42 (2H, t), 4,36 (2H, d), 4,17 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,14 (1H, dt) y 1,35 (6H, t).	8774 ^c
309	6-{5-[1-(etanosulfonil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método A HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=417; hallado: m/z=417, Rt= 3,70 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ 7,43 (2H, t), 7,30 (3H, dd), 5,41 (2H, a. s), 4,42 (2H, t), 4,34 (2H, t), 4,17 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,01 (2H, q) y 1,37 (3H, t).	1727 ^c

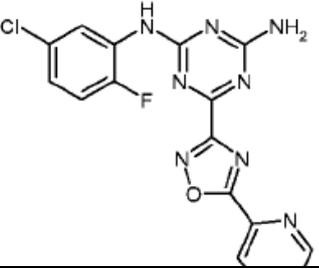
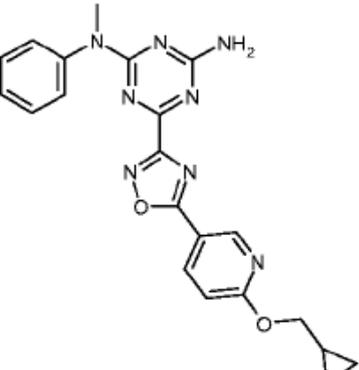
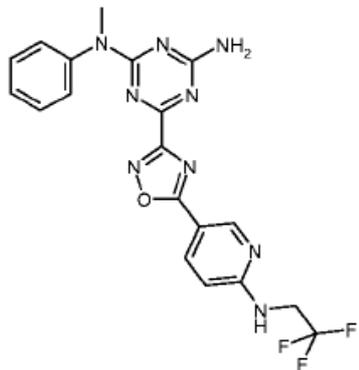
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
310	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{1-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonyl]azetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	9	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=471; hallado: m/z=471, Rt= 4,02 min (100%). ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) □ ppm 7,46 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,20 (2H, a. s), 4,50 (4H, m), 4,20 (1H, m), 3,85 (2H, q) y 3,61 (3H, s).</p>	968 ^c
311	<p>5-(3-(4-amino-6-[(2-metoxietil)(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de metilo</p> 	1	<p>Método B HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=449; hallado: m/z=449, Rt= 1,79 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO) □ ppm 9,38 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,28 (1H, d), 7,36 (7H, m), 4,13 (2H, t), 3,94 (3H, s), 3,52 (2H, t) y 3,24 (3H, s).</p>	451 ^c
312	<p>2-N-(2-metoxietil)-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	17	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=503; hallado: m/z=503, Rt= 4,25 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 9,39 (1H, s), 8,54 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,43 (2H, t), 7,32 (3H, m), 5,49 (2H, a. s), 4,89 (2H, a. s), 4,25 (2H, s), 4,02 (2H, q), 3,63 (2H, t) y 3,34 (3H, s).</p>	139 ^c

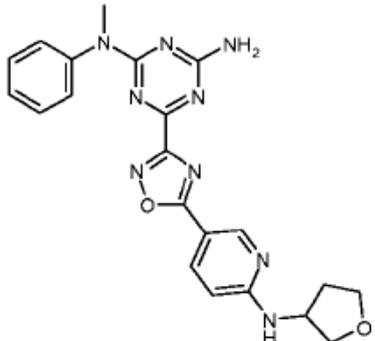
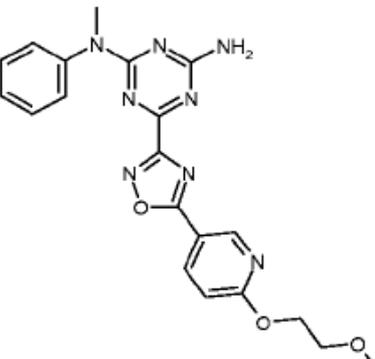
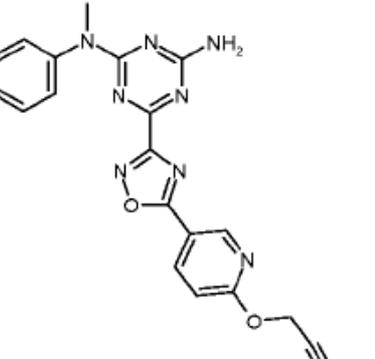
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
313	<p>6-{5-[1-(bencenesulfonyl)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	9	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=465; hallado: m/z=465, Rt= 4,01 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 7,87 (2H, d), 7,67 (1H, t), 7,60 (2H, t), 7,42 (2H, m), 7,30 (3H, d), 5,30 (2H, a. s), 4,28 (2H, t), 4,15 (2H, t), 4,05 (1H, dd) y 3,57 (3H, s).</p>	4864 ^c
314	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 		<p>Método B HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=407; hallado: m/z=407, Rt= 1,86 min (99%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 7,43 (2H, t), 7,30 (3H, m), 5,34 (2H, a. s), 4,17 (1H, m), 3,98 (2H, t), 3,72 (2H, m), 3,60 (3H, s) y 3,09 (2H, q).</p>	3066 ^c
315	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=443; hallado: m/z=443, Rt= 4,56 min (100%). ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) □ ppm 9,39 (1H, s), 8,45 (1H, d), 7,40 (6H, m), 5,40 (2H, s a), 3,63 (3H, s), 3,15 (2H, m) y 2,70 (2H, m).</p>	170 ^c

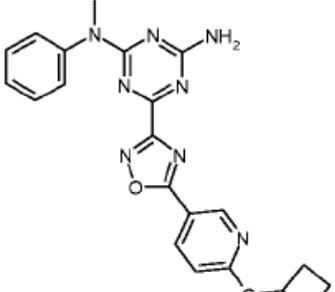
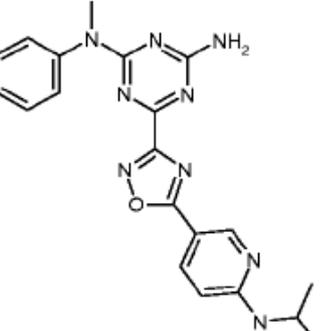
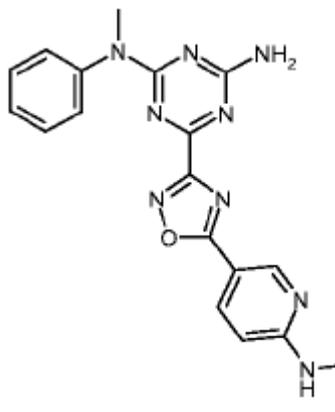
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
316	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(6-((2,2,2-trifluoroetil)sulfanil)metil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina	17	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=475; hallado: m/z=475, Rt= 2,21 min (89%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) o ppm 9,41 (1H, s), 8,51 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,44 (2H, t), 7,34 (3H, m), 5,41 (2H, a. s), 4,03 (2H, s), 3,62 (3H, s) y 3,16 (2H, q).	13 ^c
317	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(6-((2,2,2-trifluoroetano)sulfonil)metil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina	18	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=491; hallado: m/z=491, Rt= 3,69 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) o ppm 9,49 (1H, s), 8,57 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,44 (2H, t), 7,32 (3H, m), 5,42 (2H, a. s), 4,50 (1H, d), 4,25 (1H, d), 3,94 (1H, dq), 3,62 (3H, s) y 3,29 (1H, dq).	2767 ^c
318	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-(6-((2,2,2-trifluoroetil)sulfanil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=461; hallado: m/z=461, Rt= 4,61 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) o ppm 9,28 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,43 (3H, m), 7,32 (3H, m), 5,37 (2H, a. s), 4,12 (2H, q) y 3,60 (3H, s).	1886 ^c

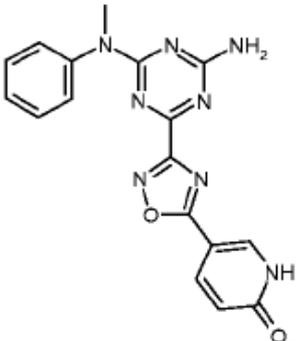
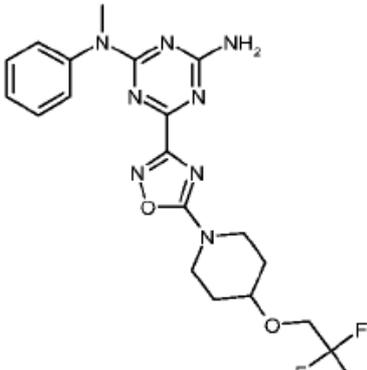
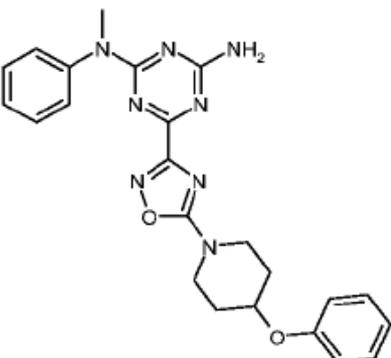
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
319-	<p>2-N-fenil-6-[5-[6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=429; hallado: m/z=429, Rt= 4,16 min (99%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO) □ ppm 10,02 (1H, a. s), 9,25 (1H, d), 8,47 (1H, dd), 7,87 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,31 (2H, t), 7,03 (1H, t), 3,16 (2H, m) y 2,81 (2H, m).</p>	150 ^c
320	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-[6-((2,2,2-trifluoroetano)sulfinil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	18	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=477; hallado: m/z=477, Rt= 4,09 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 9,49 (1H, s), 8,81 (1H, d), 8,29 (1H, d), 7,44 (2H, t), 7,32 (3H, dd), 5,51 (2H, a. s), 4,04 (1H, dq) y 3,61 (4H, m).</p>	276 ^b
321	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(6-((2,2,2-trifluoroetano)sulfonyl)metil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	10	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=507; hallado: m/z=507, Rt= 3,95 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 9,49 (1H, s), 8,62 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,45 (2H, t), 7,32 (3H, dd), 5,35 (2H, a. s), 4,65 (2H, s), 4,09 (2H, q) y 3,63 (3H, s).</p>	149 ^c

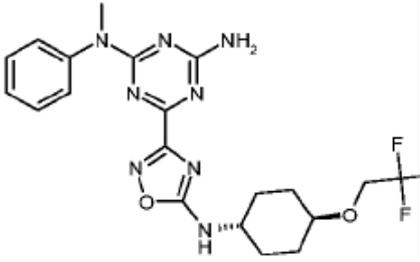
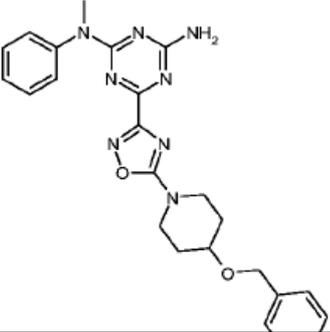
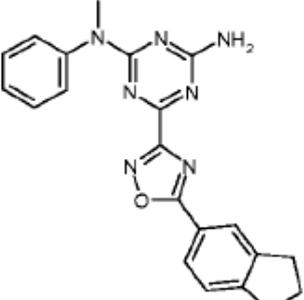
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
322	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-([4-(3,3,3-trifluoropropilidene)piperidin-1-il]carbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=475; hallado: m/z=475, Rt= 4,35 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,43 (2H, t), 7,31 (3H, m), 5,36 (1H, m), 5,32 (2H, a. s), 3,80 (2H, dt), 3,66 (2H, a. s), 3,59 (3H, s), 2,86 (2H, ddd) y 2,37 (4H, d).	3268 ^c
323	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-(5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=389; hallado: m/z=389, Rt= 3,21 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 9,21 (1H, s), 8,78 (1H, s), 7,43 (2H, t), 7,30 (3H, dd), 5,30 (2H, a. s), 5,12 (2H, s), 5,05 (2H, s) y 3,60 (3H, s).	6450 ^c
324e	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-[4-(3,3,3-trifluoropropilidene)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=447; hallado: m/z=447, Rt= 4,34 min (94%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,44 (2H, t), 7,32 (3H, dd), 5,38 (1H, t), 5,34 (2H, a. s), 3,76 (4H, dd), 3,61 (3H, s), 2,99-2,79 (2H, m) y 2,40 (4H, t).	2360 ^c

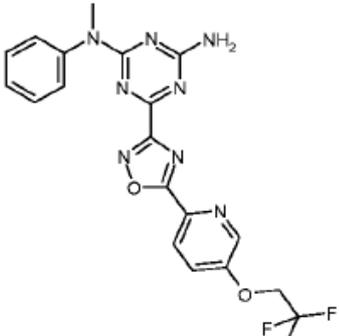
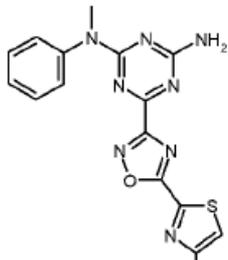
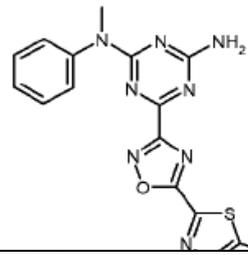
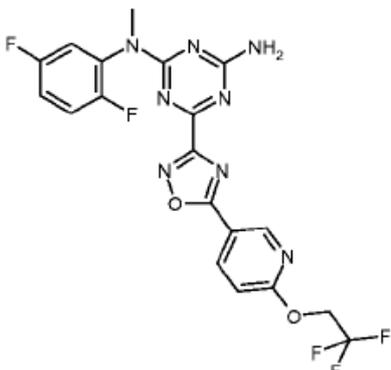
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
325	2-N-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	14	Método 8 HPLC-EM: MH+ requiere m/z=385 hallado: m/z=385, Rt=1,75 min (95%).	435°
326	6-{5-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=417; hallado: m/z=417, Rt=1,99 min (87%).	293°
327	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	19	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=444; hallado: m/z=444, Rt=2,00 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, MeOD) □ ppm 8,90 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 7,44 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,29 (1H, m), 6,77 (1H, d), 4,25 (2H, q) y 3,57 (3H, s).	1855°

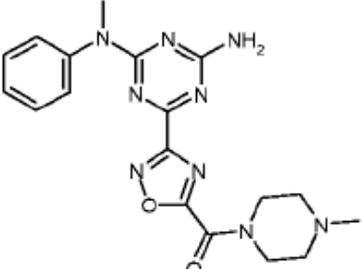
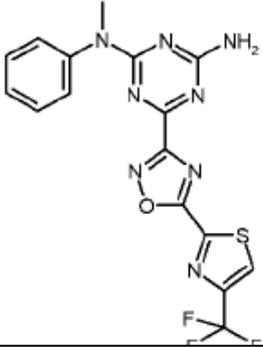
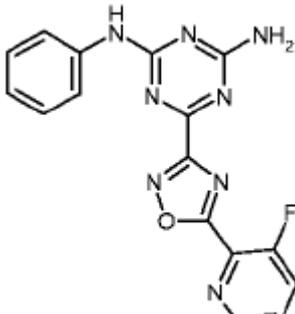
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
328	2-N-metil-6-(5-{6-[(oxolan-3-il)amino]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	19	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=432; hallado: m/z=432, Rt=1,79 min (98%).	7957 ^c
				
329	6-{5-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=421; hallado: m/z=421, Rt=4,08 min (96%).	894 ^c
				
330	2-[[5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il)oxi]acetonitrilo		Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=402; hallado: m/z=402, Rt=1,66 min (100%).	9214 ^c
				

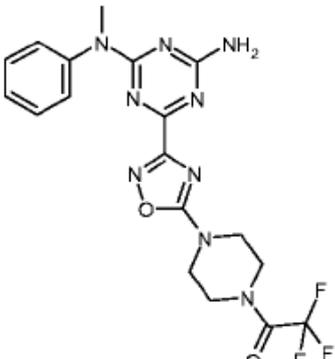
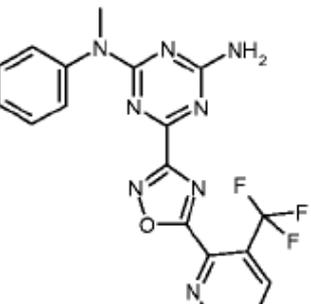
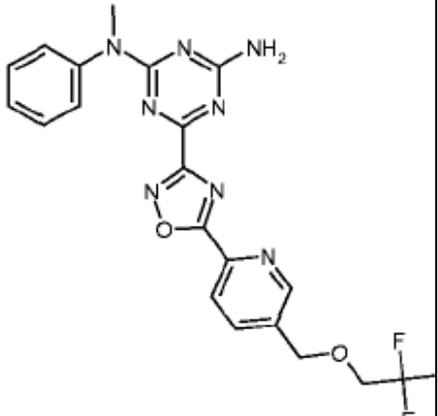
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
331	<p>6-[5-(6-ciclobutoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=417; hallado: m/z=417, Rt=4,73 min (99%).	140 ^c
332	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(propan-2-il)amino]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	20	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=404; hallado: m/z=404, Rt=1,79 min (99%).	1107 ^c
333	<p>6-(5-{6-[(ciclopropilmetil)amino]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	20	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=416; hallado: m/z=416, Rt=3,95 min (96%).	126 ^c

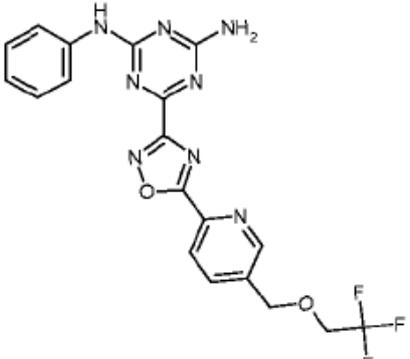
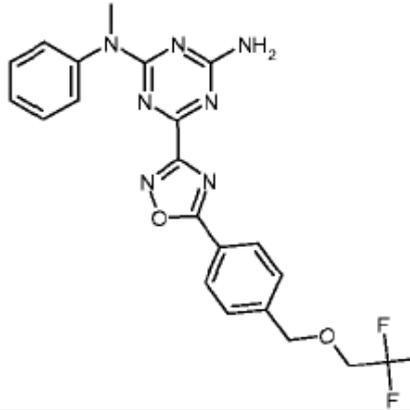
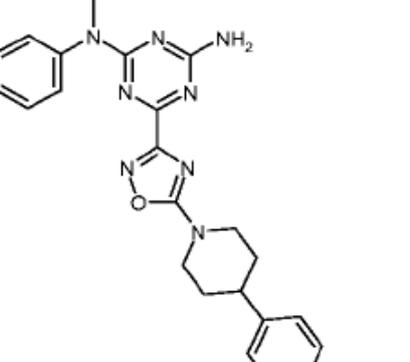
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
334	5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	1	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=363; hallado: m/z=363, Rt=1,52 min (87%).	8449 ^c
				
335	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=451; hallado: m/z=451, Rt=4,10 min (96%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 7,31 (7H, m), 4,12 (2H, q), 3,76 (3H, m), 3,42 (5H, m), 1,95 (2H, ddd) y 1,60 (2H, dtd).	701 ^b
				
336	2-N-metil-6-[5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445; hallado: m/z=445, Rt=4,48 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 7,19 (12H, m), 4,67 (1H, s. a.), 3,82 (2H, d), 3,55 (2H, s. a.), 3,43 (3H, s. a.), 2,04 (2H, s. a.), 1,74 (2H, s. a.).	255 ^c
				

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
337	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=465; hallado: m/z=4655, Rt=2,01 min (99%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 8,47 (1H, d), 7,31 (7H, m), 4,02 (2H, m), 3,64 (1H, s. a.), 3,55 (1H, m), 3,42 (3H, s), 1,82 (2H, m) y 1,63 (6H, m).</p>	7803 ^c
338	<p>6-[5-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459; hallado: m/z=459, Rt=2,11 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 7,30 (12H, m), 4,55 (2H, s), 3,77 (2H, m), 3,67 (1H, s. a.), 3,44 (5H, m), 1,95 (2H, ddd) y 1,64 (2H, td).</p>	597 ^c
339	<p>6-[5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=388; hallado: m/z=388, Rt=2,02 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 7,99 (1H, s), 7,93 (1H, m), 7,41 (5H, m), 7,26 (2H, t), 7,00 (1H, d), 4,68 (2H, t), 3,47 (3H, s) y 3,30 (4H, m).</p>	107 ^c

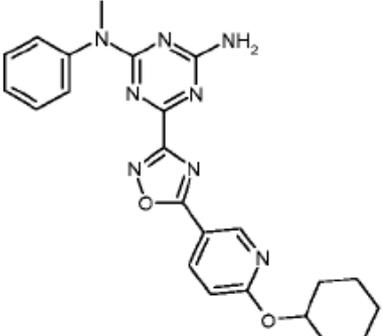
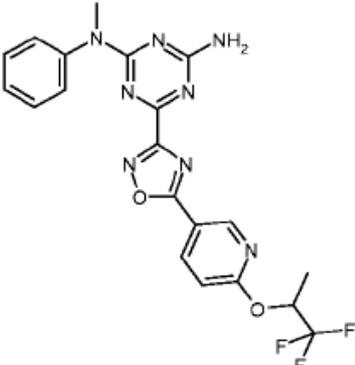
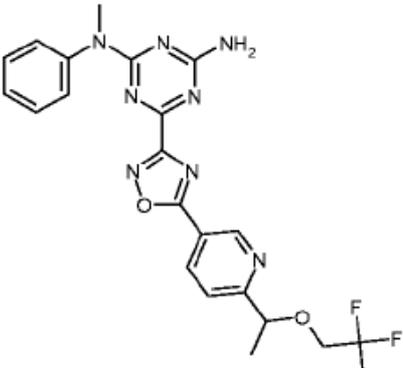
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
340	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445 hallado: m/z=445, Rt=4,28 min (98%). ¹ H-RMN (500MHZ, DMSO-d6) 8 ppm 8,66 (1H, d), 8,29 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,43 (5H, m), 7,27 (2H, t), 5,07 (2H, q) y 3,49 (3H, s).	818 ^c
341	2-N-metil-6-[5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=367 hallado: m/z=367, Rt=3,91 min (98%). ¹ H-RMN (500MHZ, DMSO-d6) 8 ppm 7,95 (1H, s), 7,55 (1H, s a), 7,47 (4H, m), 7,33 (2H, t), 3,54 (3H, s) y 2,57 (3H, s).	1492 ^b
342	2-N-metil-6-[5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=367 hallado: m/z=367, Rt=3,94 min (100%). ¹ H-RMN (500MHZ, CDCl ₃) 8 ppm 7,83 (1H, s), 7,47 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,29 (2H, s a), 3,65 (3H, s) y 2,65 (3H, s).	2025 ^c
343	2-N-(2,5-difluorofenil)-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=467 hallado: m/z=467, Rt=4,50 min (100%). ¹ H-RMN (500MHZ, DMSO-d6) 8 ppm 9,67 (1H, s a), 9,00 (1H, d), 8,48 (1H, dd), 7,82 (1H, m), 7,73 (1H, s a), 7,51 (1H, s a), 7,28 (2H, m), 7,02 (1H, m) y 5,16 (2H, q).	195 ^c

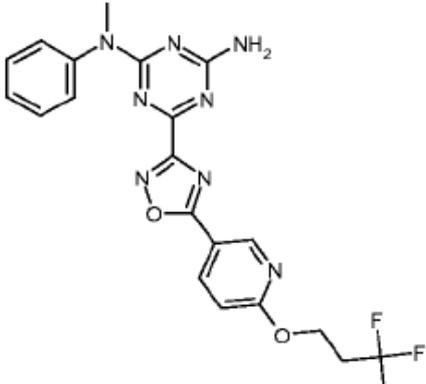
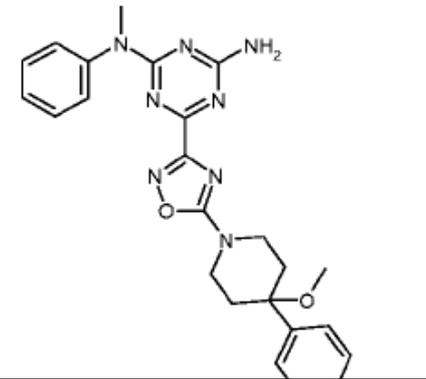
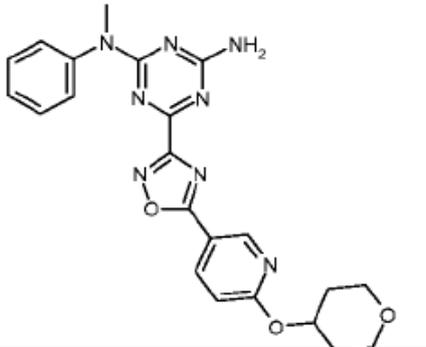
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
344	2-N-metil-6-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=396 hallado: m/z=396, Rt=2,82 min (97%). ¹ H-RMN (500MHZ, CDCl ₃) 8 ppm 7,24 (2H, t), 7,12 (3H, m), 5,11 (2H, s a), 3,51 (4H, s a), 3,15 (3H, s) y 2,27 (7H, a m).	5760 ^c
345	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=421 hallado: m/z=421, Rt=4,67 min (97%). ¹ H-RMN (500MHZ, DMSO-d ₆) 8 ppm 9,03 (1H, s), 7,52 (1H, sa), 7,41 (4H, m), 7,29 (2H, m) y 3,49 (3H, s).	1974 ^c
346	6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=351 hallado: m/z=351, Rt=3,56 min (99%). ¹ H-RMN (500MHZ, DMSO-d ₆) 8 ppm 10,04 (1H, s a), 8,73 (1H, d), 8,12 (1H, m), 7,88 (3H, m), 7,68 (1H, s a), 7,49 (1H, s a), 7,31 (2H, t) y 7,03 (1H, t).	337 ^b

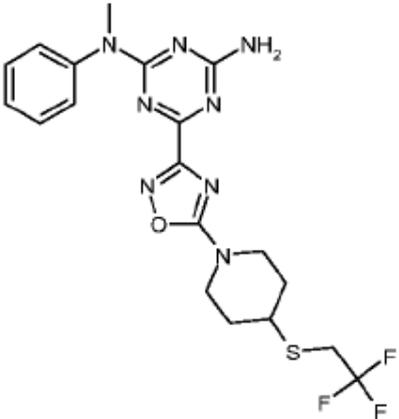
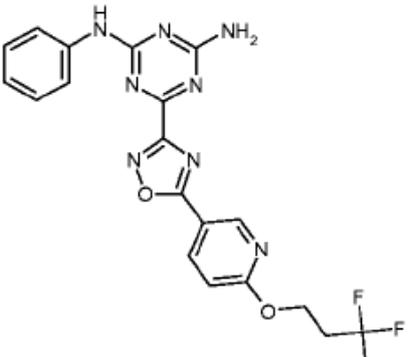
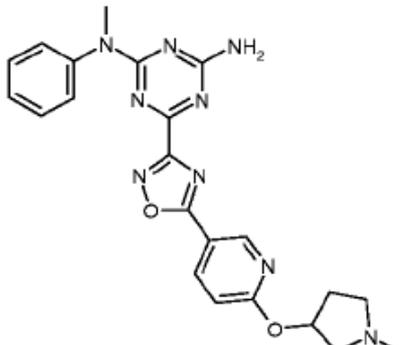
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
347	<p>1-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperazin-1-il]-2,2,2-trifluoroetan-1-ona</p> 	9	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=450 hallado: m/z=450, Rt=3,98 min (97%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,05 (2H, s a), 3,83 (6H, s a), 3,75 (2H, s a) y 3,63 (3H, s).</p>	5811 ^c
348	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=415 hallado: m/z=415, Rt=4,30 min (100%). ¹H-RMN (500MHZ, MeOH-d₄) 8 ppm 9,05 (1H, d), 8,48 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,45 (2H, t), 7,38 (2H, m), 7,31 (1H, t) y 3,58 (3H, s).</p>	328 ^c
349	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459 hallado: m/z=459, Rt=4,27 min (100%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 8,79 (1H, s), 8,43 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,30 (2H, s a), 4,83 (2H, s), 3,97 (2H, q) y 3,64 (3H, s).</p>	2,5 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
350	<p>2-N-fenil-6-(5-{5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445 hallado: m/z=445, Rt=4,13 min (100%). ¹H-RMN (500MHZ, DMSO-d6) 8 ppm 10,06 (1H, s a), 8,83 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,08 (1H, d), 7,87 (2H, d), 7,70 (1H, s), 7,51 (1H, s a), 7,30 (2H, t), 7,03 (1H, t), 4,88 (2H, s) y 4,24 (2H, q).</p>	4 ^c
351	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=458 hallado: m/z=458, Rt=4,60 min (90%). ¹H-RMN (500MHZ, DMSO-d6) 8 ppm 8,16 (2H, d), 7,61 (2H, d), 7,43 (5H, m), 7,27 (2H, t), 4,80 (2H, s), 4,19 (2H, q) y 3,49 (3H, s).</p>	11 ^c
352	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(4-fenilpiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=429 hallado: m/z=429, Rt=4,45 min (97%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 7,42 (2H, t), 7,32 (5H, m), 7,22 (3H, m), 5,07 (2H, s a), 4,41 (2H, d), 3,60 (3H, s), 3,25 (2H, t), 2,77 (1H, t), 1,98 (2H, d) y 1,81 (2H, m).</p>	1278 ^c

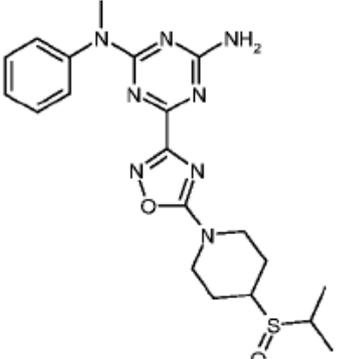
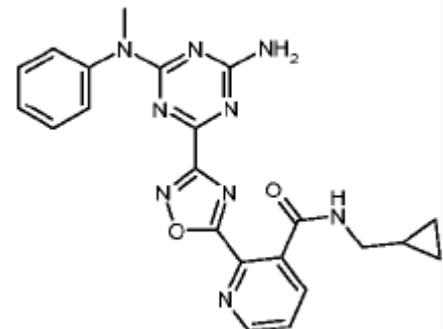
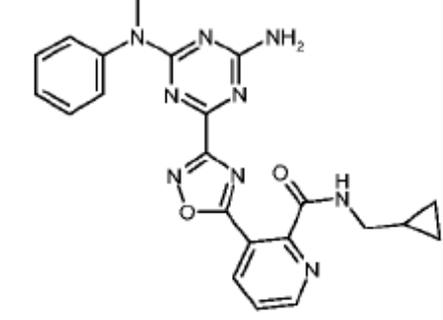
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
353	(2R)-2-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=439 hallado: m/z=439, Rt=4,22 min (98%). ¹ H-RMN (500MHZ, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, t), 7,35 (3H, m), 5,27 (2H, s a), 5,16 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,47 (3H, s) y	893 ^o
354	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina	4	¹ H-RMN (500MHZ, CDCl ₃) 8 ppm 8,12 (1H, d), 7,59 (1H, t), 7,41 (2H, t), 7,29 (3H, m), 6,88 (1H, t), 6,74 (1H, d), 5,35 (1H, m), 5,25 (2H, s a), 3,97 (2H, m), 3,74 (2H, m), 3,59 (3H, s), 2,09 (2H, m) y 1,94 (2H, m).	1202 ^o
355	1-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-fenilpiperidin-4-ol	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445 hallado: m/z=445, Rt=3,94 min (95%). ¹ H-RMN (500MHZ, CDCl ₃) 8 ppm 7,41 (2H, m), 7,34 (4H, m), 7,24 (4H, m), 5,23 (2H, s a), 4,17 (2H, d), 3,61 (2H, td), 3,53 (3H, s), 2,09 (2H, td), 1,82 (2H, d) y 1,57 (1H, s).	2621 ^o

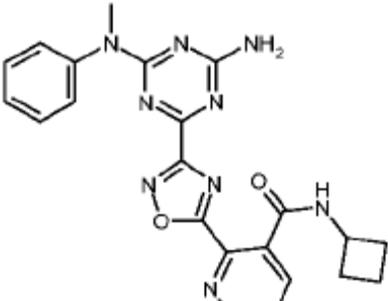
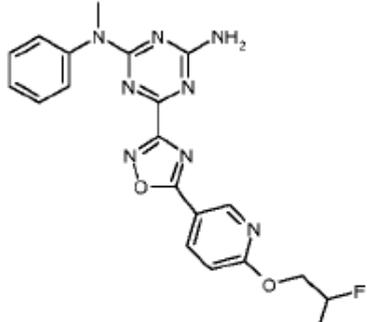
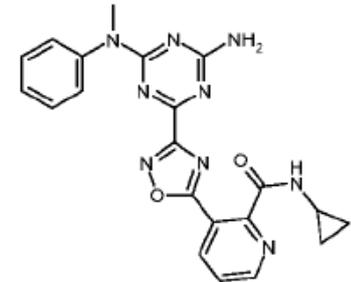
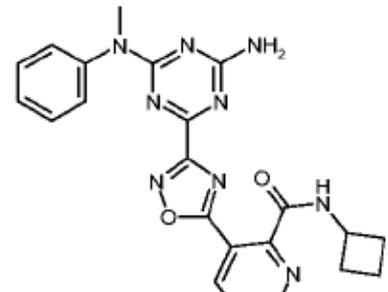
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
356	<p>6-{5-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445 hallado: m/z=445, Rt=5,25 min (93%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 8,95 (1H, s), 8,26 (1H, d), 7,36 (2H, t), 7,25 (3H, m), 6,74 (1H, d), 5,42 (2H, s a), 5,10 (1H, m), 3,55 (3H, s), 1,96 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,50 (3H, m), 1,38 (2H, m) y 1,24 (1H, m).</p>	20 ^o
357	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459 hallado: m/z=459, Rt=4,86 min (96%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 9,03 (1H, s), 8,43 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,31 (3H, m), 6,97 (1H, d), 5,87 (1H, m), 5,46 (2H, s a), 3,62 (3H, s) y 1,54 (3H, d).</p>	55e
358	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{5-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 		<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=473 hallado: m/z=473, Rt=4,45 min (89%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 8,76 (1H, s), 8,42 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,18 (2H, sa), 4,73 (1H, q), 3,78 (2H, q), 3,64 (3H, s) y 1,57 (3H, d).</p>	56e

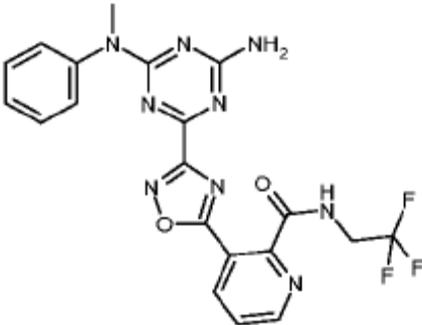
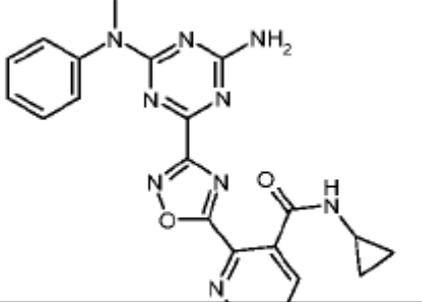
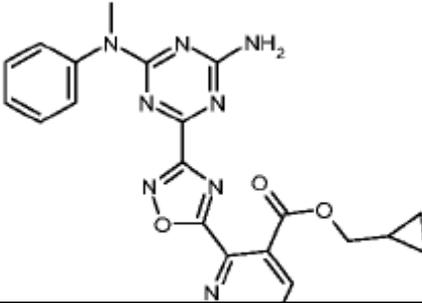
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
359	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459 hallado: m/z=459, Rt=4,65 min (97%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 9,06 (1H, s), 8,41 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,34 (3H, m), 6,91 (1H, d), 5,19 (2H, s a), 4,68 (2H, t), 3,65 (3H, s) y 2,68 (2H, m).</p>	24 ^c
360	<p>6-[5-(4-metoxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459,5 hallado: m/z=459,5, Rt=4,49 min (96%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 7,33 (7H, m), 7,23 (3H, m), 5,09 (2H, s a), 4,12 (2H, d), 3,53 (5H, m), 2,95 (3H, s), 2,09 (2H, d) y 1,93 (2H, td).</p>	2136 ^c
361	<p>2-N-metil-6-{5-[6-(oxan-4-iloxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=447 hallado: m/z=447, Rt=4,30 min (100%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 8,96 (1H, s), 8,28 (1H, d), 7,38 (2H, m), 7,25 (3H, m), 6,79 (1H, d), 5,31 (1H, m), 5,23 (2H, s a), 3,93 (2H, m), 3,58 (5H, m), 2,01 (2H, d) y 1,76 (2H, m).</p>	273 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
362	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=467 hallado: m/z=467, Rt=4,36 min (99%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 7,44 (2H, t), 7,32 (3H, m), 5,26 (2H, s a), 4,21 (2H, d), 3,61 (3H, s), 3,38 (2H, t), 3,16 (2H, q), 3,10 (1H, m), 2,13 (2H, m) y 1,71 (2H, m).</p>	711 [°]
363	<p>2-N-fenil-6-(5-[6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445 hallado: m/z=445, Rt=4,43 min (90%). ¹H-RMN (500MHZ, DMSO-d₆) 8 ppm 9,95 (1H, s a), 8,99 (1H, s), 8,42 (1H, d), 7,86 (2H, d), 7,73 (1H, s), 7,52 (1H, sa), 7,31 (2H, t), 7,12 (1H, d), 7,03 (1H, t), 4,63 (2H, t) y 2,87 (2H, m).</p>	7 [°]
364	<p>2-N-metil-6-(5-{6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=446 hallado: m/z=446, Rt=3,06 min (100%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 9,01 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,34 (3H, m), 6,87 (1H, d), 5,57 (1H, m), 5,21 (2H, s a), 3,65 (3H, s), 2,93 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,40 (5H, m) y 2,02 (1H, m).</p>	1615 [°]

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
365	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonyl]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	10	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=499 hallado: m/z=499, Rt=3,74 min (99%). ¹ H-RMN (500MHZ, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, t), 7,32 (3H, m), 5,28 (2H, s a), 4,52 (2H, d), 3,83 (2H, q), 3,61 (3H, s), 3,36 (1H, t), 3,27 (2H, t), 2,27 (2H, d) y 2,04 (3H, m).	>8461 [°]
366	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=489 hallado: m/z=489, Rt=4,58 min (100%). ¹ H-RMN (500MHZ, CDCl ₃) 8 ppm 9,06 (1H, s), 8,41 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,34 (3H, m), 6,96 (1H, d), 5,34 (2H, s a), 4,64 (2H, t), 4,04 (2H, t), 3,97 (2H, q) y 3,65 (3H, s).	52,5 [°]
367	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-[4-(propan-2-ilsulfanil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=427 hallado: m/z=427, Rt=4,47 min (100%). ¹ H-RMN (500MHZ, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, t), 7,32 (3H, m), 5,32 (2H, s a), 4,13 (2H, d), 3,61 (3H, s), 3,42 (2H, t), 3,05 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,06 (2H, d), 1,70 (2H, m) y 1,30 (6H, d).	2056,5 [°]

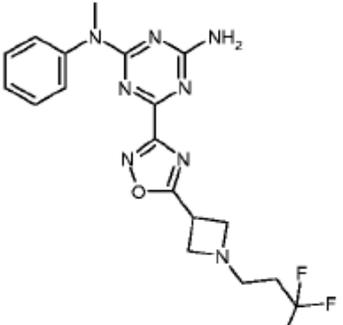
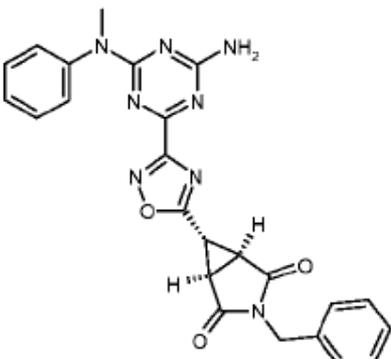
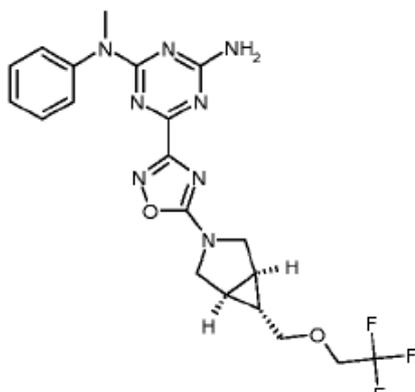
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
368	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(propano-2-sulfinil)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=443 hallado: m/z=443, Rt=3,28 min (88%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 7,44 (2H, t), 7,32 (3H, m), 5,28 (2H, s a), 4,39 (2H, dt), 3,61 (3H), 3,32 (2H, t), 2,85 (2H, m), 2,18 (1H, d), 1,94 (3H, m) y 1,36 (6H, d).</p>	6700 ^c
369	<p>2-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(ciclopropilmetil)piridin-3-carboxamida</p> 	15	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=444; hallado: m/z=444, Rt=3,92 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 8,98 (1H, t), 8,91 (1H, dd), 8,32 (1H, dd), 7,81 (1H, dd), 7,40 (5H, m), 7,25 (2H, t), 3,47 (3H, s), 3,11 (2H, t), 1,01 (1H, m), 0,41 (2H, m) y 0,21 (2H, m).</p>	1323 ^c
370	<p>3-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(ciclopropilmetil)piridin-2-carboxamida</p> 	15	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=444; hallado: m/z=444, Rt=3,68 min (99%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 8,86 (1H, dd), 8,73 (1H, t), 8,11 (1H, dd), 7,78 (1H, dd), 7,40 (5H, m), 7,26 (2H, t), 3,47 (3H, s), 3,07 (2H, t), 0,97 (1H, m), 0,37 (2H, m) y 0,15 (2H, m).</p>	3511 ^c

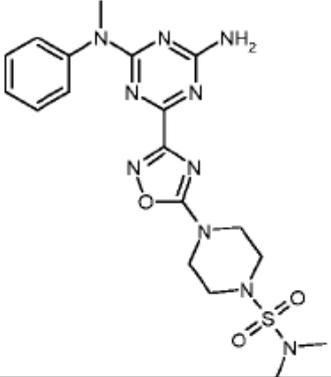
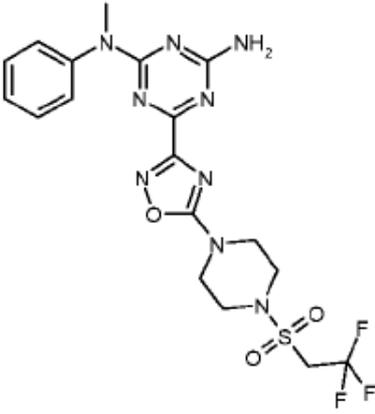
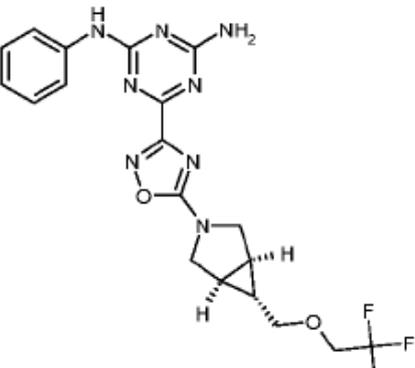
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
371	2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclobutilpiridin-3-carboxamida 	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=444; hallado: m/z=444, Rt=3,70 min (95%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 8,84 (2H, m), 8,12 (1H, d), 7,79 (1H, m), 7,41 (5H, m), 7,23 (2H, m), 4,29 (1H, m), 3,47 (3H, s), 2,17 (2H, m), 1,92 (2H, m) y 1,63 (2H, m).	7302 ^c
372	6-{5-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=427; hallado: m/z=427, Rt=4,29 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 9,06 (1H, s), 8,44 (1H, dd), 7,45 (2H, m), 7,32 (3H, m), 6,99 (1H, d), 6,16 (1H, m), 5,53 (2H, m), 4,65 (2H, td) y 3,63 (3H, s).	155 ^c
373	3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclopropilpiridin-2-carboxamida 	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=430; hallado: m/z=430, Rt=3,71 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 8,09 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 6,97 (1H, dd), 6,59 (5H, m), 6,44 (2H, m), 2,66 (3H, s) y 1,98 (1H, m) y -0,18 (4H, m).	4882 ^c
374	3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclobutilpiridin-2-carboxamida 	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=444; hallado: m/z=444, Rt=3,99 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 9,10 (1H, d), 8,90 (1H, dd), 8,32 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 7,40 (5H, m), 7,25 (2H, m), 4,32 (1H, sxt), 3,47 (3H, s), 2,14 (5H, m) y 1,65 (1H, m).	2076 ^c

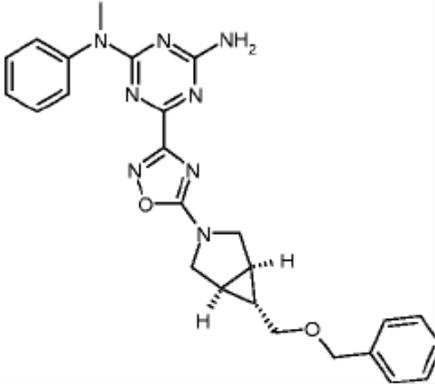
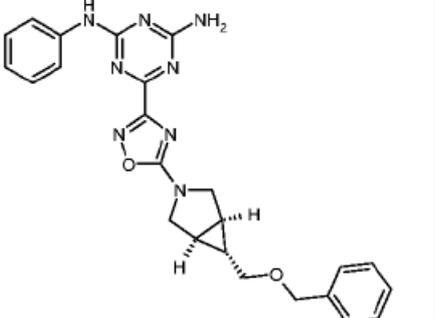
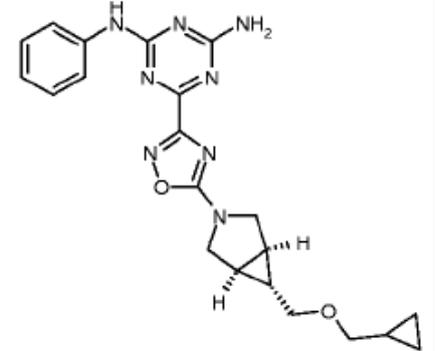
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
375	3-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida 	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=472; hallado: m/z=472, Rt=3,99 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 9,54 (1H, t), 8,95 (1H, dd), 8,38 (1H, dd), 7,87 (1H, dd), 7,40 (5H, m), 7,24 (2H, m), 4,04 (2H, m) y 3,47 (3H, s).	1511 [°]
376	2-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-ciclopropilpiridin-3-carboxamida 	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=430; hallado: m/z=430, Rt=3,44 min (95%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 8,03 (1H, s a), 7,84 (1H, s a), 7,27 (1H, m), 6,94 (1H, m), 6,47 (7H, m), 2,66 (3H, s a), 1,84 (1H, m) y -0,24 (4H, m).	9502 [°]
377	2-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-carboxilato de ciclopropilmetilo 	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445; hallado: m/z=445, Rt=4,29 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 8,83 (1H, dd), 8,26 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,36 (2H, m), 7,23 (3H, m), 5,49 (2H, m), 3,97 (2H, d), 3,53 (3H, s), 0,96 (1H, s a), 0,44 (2H, d) y 0,14 (2H, d).	232 [°]

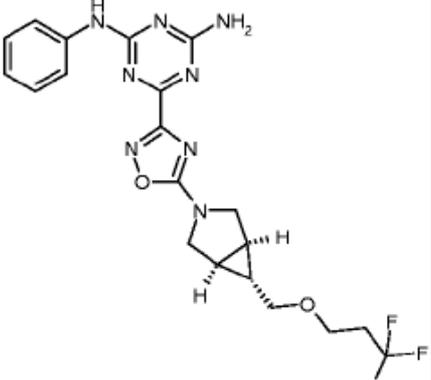
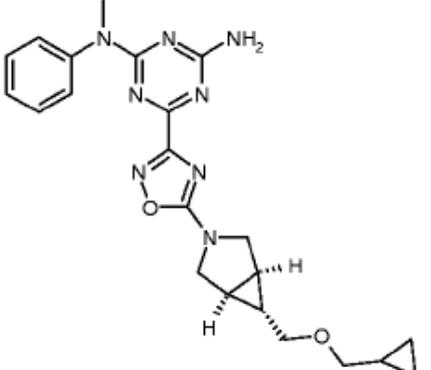
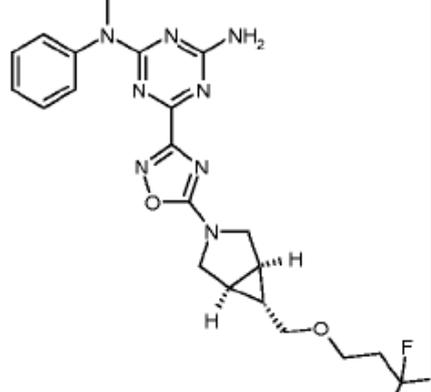
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
378	3-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de ciclopropilmetilo	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445; hallado: m/z=445, Rt=4,14 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, MeOH-d4) □ ppm 8,90 (1H, dd), 8,51 (1H, dd), 7,83 (1H, dd), 7,44 (2H, m), 7,35 (2H, d), 7,30 (1H, m), 3,32 (2 H, m), 4,13 (2H, d), 3,57 (3H, s), 1,12 (1H, m), 0,53 (2H, m) y 0,27 (2H, m).	399c
379	2-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-carboxilato de ciclopentilo	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459; hallado: m/z=459, Rt=4,41 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, MeOH-d4) □ ppm 8,92 (1H, dd), 8,45 (1H, dd), 7,82 (1H, dd), 7,43 (2H, m), 7,36 (2H, d), 7,29 (1H, m), 5,31 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,31 (2H, m), 1,85	386 ^c
380	3-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de ciclopentilo	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459; hallado: m/z=459, Rt=4,31 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, MeOH-d4) □ ppm 8,89 (1H, dd), 8,48 (1H, dd), 7,81 (1H, dd), 7,44 (2H, m), 7,36 (2H, s), 7,29 (1H, m), 5,38 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,31 (2H, m), 1,89 (2H, m), 1,78 (2H, m) y 1,58 (4H, m).	83 ^c
381	2-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-carboxamida	15	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=472; hallado: m/z=472, Rt=3,77 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, MeOH-d4) □ ppm 8,88 (1H, d), 8,11 (1H, d), 7,78 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,35 (2H, d), 7,29 (1H, m), 4,00 (2H, m), 3,56 (3H, d), 3,31 (2H, m) y 2,03 (1H, d).	4927 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
382	3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=425 hallado: m/z=425, Rt=4,24 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,34 (2H, m), 4,36 (4H, d), 4,14 (1H, m), 3,61 (3H, s) y 1,46 (9H, s).	4807 ^c
383	6-[5-(1-bencilazetidina-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=415 hallado: m/z=415, Rt=2,98 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,27 (10H, m), 6,06 (2H, m), 3,98 (1H, t), 3,69 (2H, t), 3,61 (2H, s) y 3,52 (5H, m).	1543 ^c
384	1-[3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidina-1-il]etan-1-ona		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=367 hallado: m/z=367, Rt=3,30 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,38 (2H, m), 7,25 (3H, m), 5,49 (2H, m), 4,51 (2H, m), 4,41 (1H, m), 4,31 (1H, m), 4,13 (1H, m), 3,54 (3H, s) y 1,86 (3H, s).	>8589 ^c

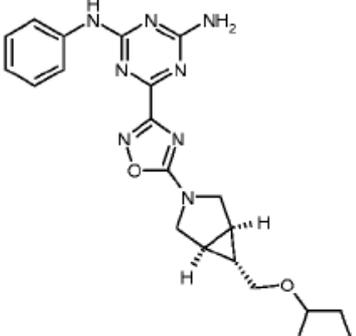
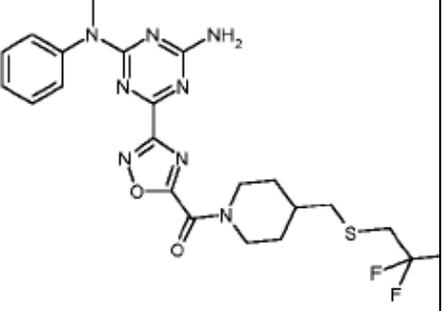
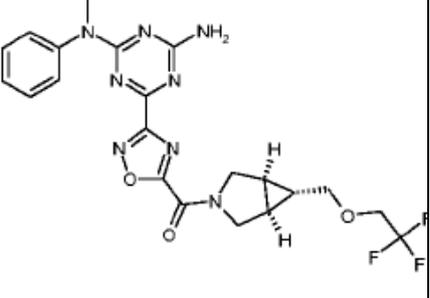
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
385	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(3,3,3-trifluoropropil)azetidín-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	8	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=421 hallado: m/z=421, Rt=2,92 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, MeOH-d4) □ ppm 7,43 (2H, m), 7,34 (2H, m), 7,29 (1H, m), 4,90 (2H, s), 4,08 (1H, quin), 3,82 (2H, t), 3,59 (2H, t), 3,55 (3H, s), 2,78 (2H, m) y 2,28 (2H, m).	2215 ^c
386	6-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-bencil-3-azabicyclo[3,1,0]hexane-2,4-dione 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=469 hallado: m/z=469, Rt=4,34 min (99%).	>9976 ^c
387	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=463 hallado: m/z=463, Rt=4,22 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,42 (2 H, m), 7,30 (3 H, m), 5,20 (2 H, s. a.), 3,95 (2 H, d), 3,83 (2 H, q), 3,73 (2 H, d), 3,58 (5 H, m), 1,71 (2 H, s. a.) y 1,02 (1 H, m).	1419 ^c

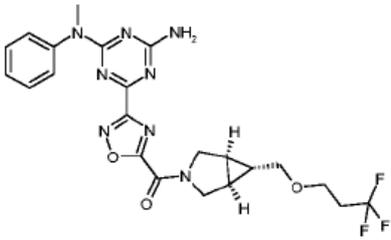
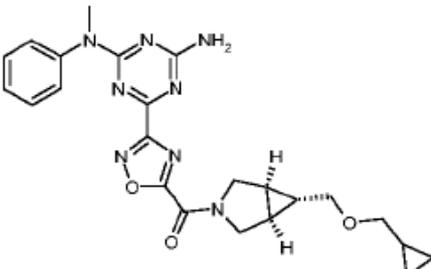
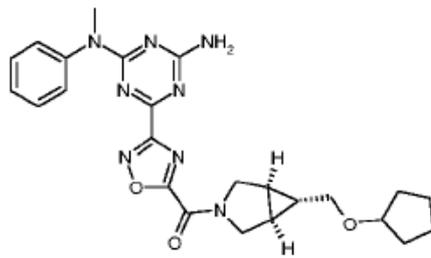
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
388	<p>4-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N,N-dimetilpiperazine-1-sulfonamida</p> 	9	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=461 hallado: m/z=461, Rt=3,77 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,42 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,27 (2H, s. a.), 3,81 (4H, m), 3,59 (3H, s), 3,38 (4H, m) y 2,86 (6H, s).</p>	2814 ^c
389	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-(4-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonyl]piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	9	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=500 hallado: m/z=500, Rt=3,73 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,43 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,44 (2H, s a), 3,85 (4H, s a), 3,78 (2H, q), 3,60 (3H, s) y 3,52 (4H, s a).</p>	5986 ^c
390	<p>2-N-fenil-6-(5-[6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=449 hallado: m/z=449, Rt=4,07 min (99%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,58 (2H, d), 7,44 (1H, s a), 7,35 (2H, t), 7,12 (1H, t), 5,76 (2H, m), 3,96 (2H, d), 3,83 (2H, q), 3,74 (2H, d), 3,58 (2H, d), 1,72 (2H, s a) y 1,03 (1H, m).</p>	702 ^c

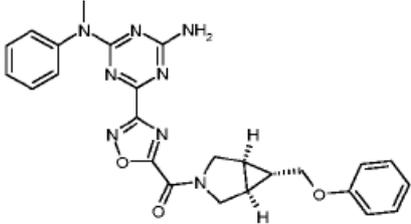
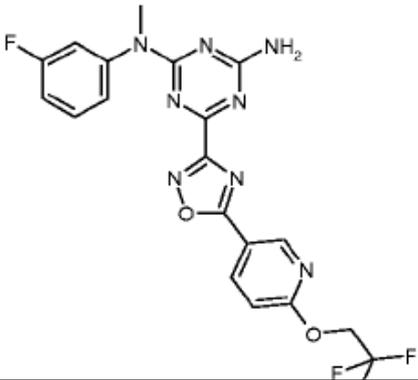
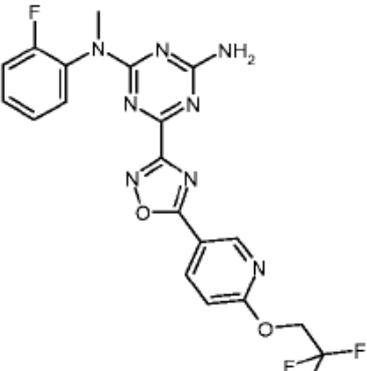
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
391	<p>2-N-metil-6-{5-[6-(fenoximetil)-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=457 hallado: m/z=457, Rt=4,49 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,46 (2H, m), 7,32 (5H, m), 6,96 (1H, t), 6,88 (2H, d), 4,90 (2H, s a), 3,96 (4H, m), 3,77 (2H, d), 3,64 (3H, s a), 1,81 (2H, s a) y 1,19 (1H, sa).</p>	539 ^c
392	<p>6-{5-[6-(fenoximetil)-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=443 hallado: m/z=443, Rt=4,30 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,58 (2H, d), 7,49 (1H, s. a.), 7,35 (2H, t), 7,29 (2H, m), 7,11 (1H, m), 6,96 (1H, t), 6,88 (2H, d), 5,86 (2H, m), 4,00 (2H, d), 3,93 (2H, d), 3,77 (2H, d), 1,79 (2H, s a) y 1,19 (1H, tt).</p>	433 ^c
393	<p>6-{5-[6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=421 hallado: m/z=421, Rt=4,00 min (99%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,59 (2H, d), 7,38 (3H, m), 7,12 (1H, m), 5,51 (2H, m), 3,97 (2H, d), 3,75 (2H, d), 3,40 (2H, d), 3,27 (2H, d), 1,68 (2H, s a), 1,04 (2H, m), 0,55 (2H, m) y 0,21 (2H, q).</p>	884 ^c

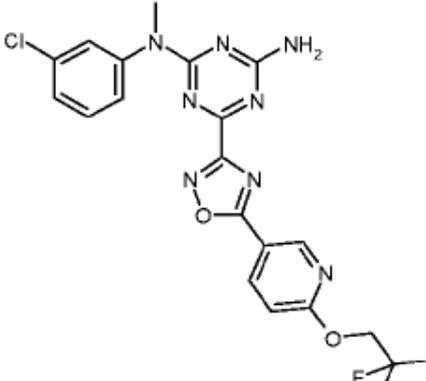
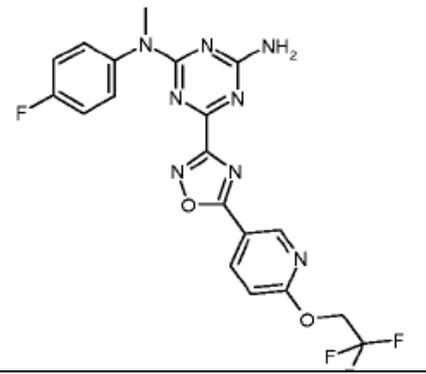
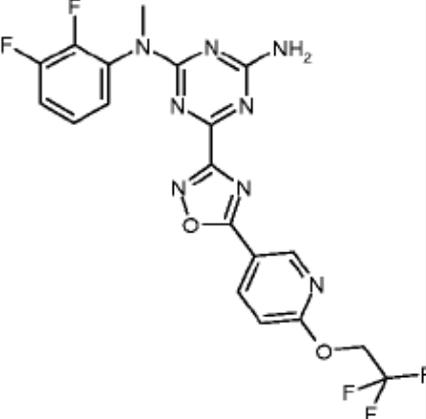
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
394	<p>2-N-fenil-6-{5-[6-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=463 hallado: m/z=463, Rt=4,11 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,58 (2H, d), 7,45 (1H, s. a.), 7,35 (2H, t), 7,12 (1H, m), 5,79 (2H, m), 3,95 (2H, d), 3,74 (2H, d), 3,65 (2H, t), 3,42 (2H, d), 2,40 (2H, m), 1,68 (2H, s a) y 0,98 (1H, m).</p>	664 [°]
395	<p>6-{5-[6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=435 hallado: m/z=435, Rt=4,03 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,41 (2H, m), 7,28 (3H, m), 5,47 (2H, a. s), 3,92 (2H, d), 3,71 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,38 (2H, d), 3,26 (2H, d), 1,65 (2H, s a), 1,03 (2H, m), 0,54 (2H, m) y 0,20 (2H, m).</p>	2658,5 [°]
396	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=477 hallado: m/z=477, Rt=4,13 min (99%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,42 (2H, m), 7,28 (3H, m), 5,40 (2H, m), 3,93 (2H, d), 3,72 (2H, d), 3,64 (2H, t), 3,58 (3H, s), 3,41 (2H, d), 2,40 (2H, m), 1,66 (2H, s a) y 0,97 (1H, m).</p>	1130 [°]

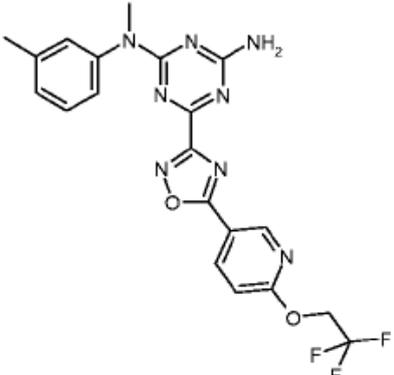
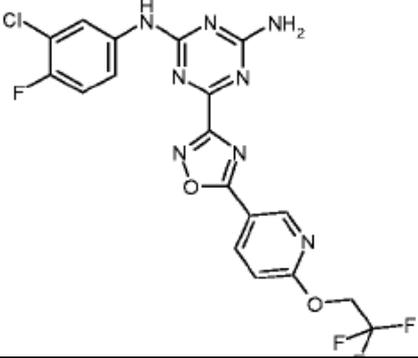
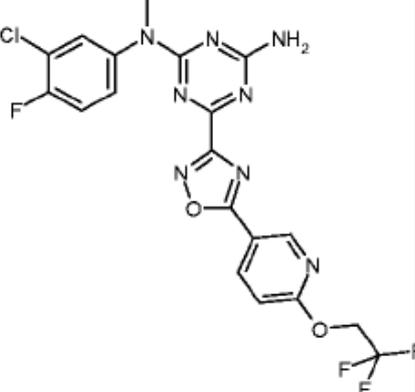
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
397	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-[(propan-2-iloxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=423 hallado: m/z=423, Rt=4,06 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,42 (2 H, m), 7,30 (3 H, m), 5,20 (2H, s a), 3,94 (2 H, d), 3,71 (2 H, d), 3,59 (3 H, s), 3,57 (1 H, m), 3,37 (2 H, d), 1,64 (2 H, s a), 1,15 (6 H, d) y 0,97 (1 H, m).	3936 ^c
398	2-N-fenil-6-{5-[(1R,5S,6S)-6-[(propan-2-iloxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=409 hallado: m/z=409, Rt=3,97 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,59 (2 H, d), 7,36 (3 H, t), 7,12 (1 H, m), 5,50 (2 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,74 (2 H, d), 3,58 (1 H, m), 3,38 (2 H, d), 1,66 (2 H, s a), 1,16 (6 H, d) y 0,98 (1 H, m).	691 ^c
399	6-{5-[6-[(ciclopentiloxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=450 hallado: m/z=450, Rt=4,40 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,42 (2 H, m), 7,30 (3 H, m), 5,19 (2 H, s a), 3,94 (2 H, d), 3,88 (1 H, m), 3,71 (2 H, d), 3,59 (3 H, s), 3,33 (2 H, d), 1,72 (4 H, m), 1,62 (4 H, m), 1,51 (2 H, m) y 0,95 (1 H, m).	620 ^c

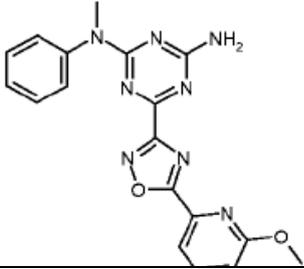
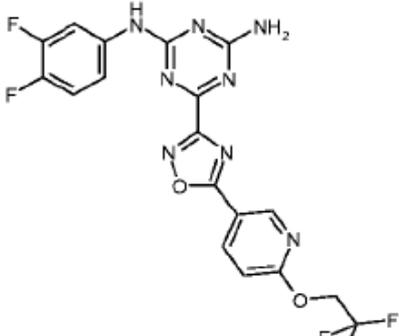
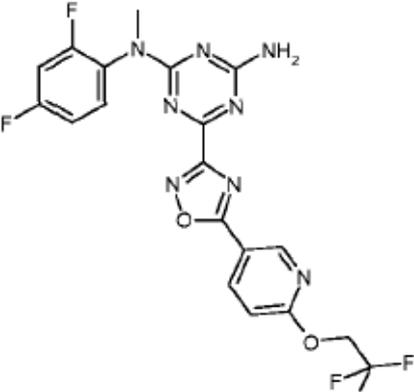
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
400	<p>6-{5-[6-[(ciclopentiloxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	4	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=435 hallado: m/z=435, Rt=4,28 min (99%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,59 (2 H, d), 7,37 (3 H, d), 7,12 (1 H, m), 5,48 (2 H, m), 3,96 (2 H, d), 3,89 (1 H, m), 3,74 (2 H, d), 3,35 (2 H, d), 1,73 (4 H, m), 1,65 (4 H, s. a.), 1,51 (2 H, m) y 0,97 (1 H, m).</p>	292,5 ^c
401	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[[4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]metil]piperid en-1-il]carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	21	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=509 hallado: m/z=509, Rt=4,56 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): □ ppm 7,43 (2 H, m), 7,30 (3 H, m), 5,60 (2 H, m), 4,73 (1 H, d), 4,05 (1 H, d), 3,59 (3 H, s), 3,18 (1 H, t), 3,08 (2 H, q), 2,85 (1 H, td), 2,65 (2 H, dd), 1,93 (1 H, d), 1,82 (2 H, m) y 1,33 (2 H, m).</p>	1044 ^c
402	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{[6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	21	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=491 hallado: m/z=491, Rt=4,28 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): □ ppm 7,44 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,35 (2H, m), 4,25 (1H, d), 4,12 (1H, d), 3,98 (1H, m), 3,83 (2H, q), 3,66 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,50 (1H, dd), 1,72 (1H, m), 1,68 (1H, m) y 1,03 (1H, m).</p>	3965 ^c

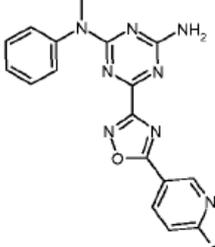
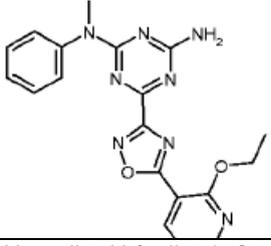
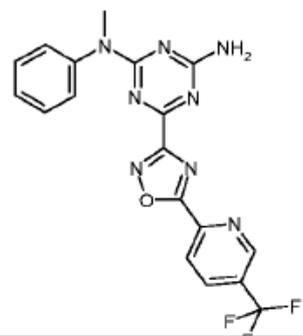
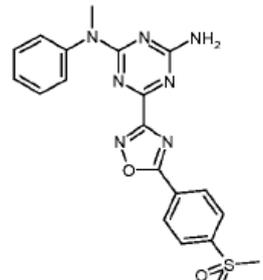
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
403	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{-[6-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]carbonil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	21	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=505 hallado: m/z=505, Rt=4,32 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,44 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,40 (2H, m), 4,22 (1H, d), 4,11 (1H, d), 3,96 (1H, d), 3,68 (1H, m), 3,64 (2H, t), 3,60 (3H, s), 3,46 (1H, dd), 3,35 (1H, dd), 2,40 (2H, m), 1,67 (2H, m) y 0,98 (1H, s a).</p>	1288 ^c
404	<p>6-(5-{-[6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]carbonil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	21	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=463 hallado: m/z=463, Rt=4,24 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,44 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,32 (2H, m), 4,22 (1H, d), 4,11 (1H, d), 3,96 (1H, d), 3,67 (1H, dd), 3,61 (3H, s), 3,44 (1H, dd), 3,34 (1H, dd), 3,27 (2H, d), 1,65 (2H, m), 1,03 (2H, m), 0,55 (2H, m) y 0,21 (2H, m).</p>	3459 ^c
405	<p>6-(5-{-[6-[(ciclopentiloxi)metil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]carbonil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	21	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=477 hallado: m/z=477, Rt=4,52 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) □ ppm 7,44 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,30 (2H, m), 4,21 (1H, d), 4,11 (1H, d), 3,96 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,66 (1H, dd), 3,61 (3H, s), 3,39 (1H, dd), 3,26 (1H, dd), 1,70 (4H, m), 1,63 (4H, m), 1,52 (2H, m) y 0,97 (1H, m).</p>	1278 ^c

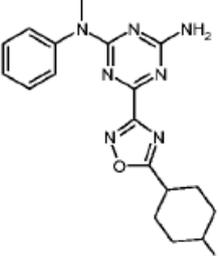
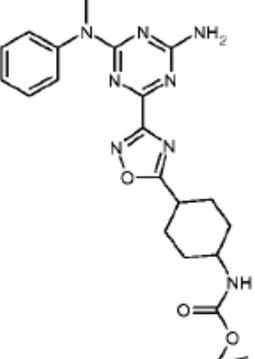
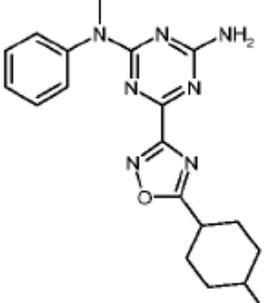
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
406	2-N-metil-6-(5-[[6-(fenoximetil)-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-3-il]carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	21	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=485 hallado: m/z=485, Rt=4,56 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,44 (2H, m), 7,32 (5H, m), 6,96 (1H, m), 6,89 (2H, m), 5,38 (2H, m), 4,30 (1H, d), 4,16 (1H, d), 3,99 (2H, dd), 3,85 (1H, dd), 3,72 (1H, dd), 3,61 (3H, s), 1,79 (2H, m) y 1,19 (1H, d).	623,5 ^c
407	2-N-(3-fluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=463 hallado: m/z=463, Rt=4,55 min (91%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,07 (1H, s), 8,48 (1H, d), 7,40 (1H, m), 7,14 (2H, m), 7,02 (2H, m), 5,35 (2H, s a), 4,87 (2H, q) y 3,63 (3H, s).	201 ^c
408	2-N-(2-fluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=463 hallado: m/z=463, Rt=4,47 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 8 ppm 8,98 (1H, s a), 8,45 (1H, s a), 7,39 (7H, m), 5,14 (2H, q) y 3,43 (3H, s a).	139 ^c

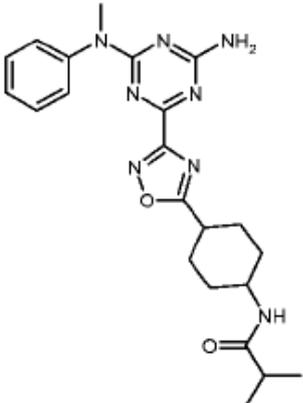
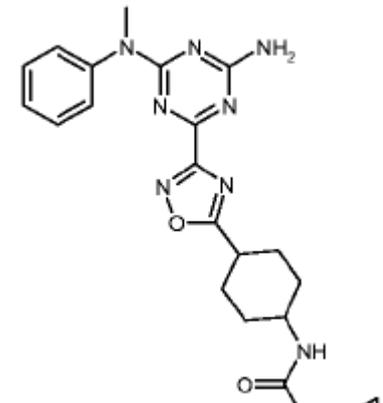
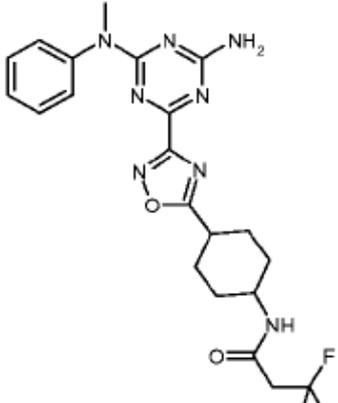
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
409	<p>2-N-(3-clorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=480 hallado: m/z=480, Rt=4,74 min (95%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) 8 ppm 8,97 (1H, m), 8,46 (1H, m), 7,55 (2H, sa), 7,36 (5H, m), 5,13 (2H, q) y 3,48 (3H, s).</p>	261 ^c
410	<p>2-N-(4-fluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=463 hallado: m/z=463, Rt=4,50 min (94%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) 8 ppm 9,01 (1H, m), 8,45 (1H, m), 7,46 (3H, m), 7,25 (4H, m), 5,13 (2H, q) y 3,46 (3H, s).</p>	1146 ^c
411	<p>2-N-(2,3-difluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	1	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=481 hallado: m/z=481, Rt=4,66 min (89%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,05 (1H, m), 8,42 (1H, m), 7,16 (3H, m), 7,05 (1H, m), 5,38 (2H, s a), 4,87 (2H, q) y 3,58 (3H, s).</p>	17 ^b

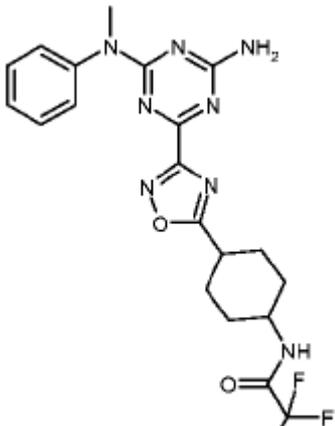
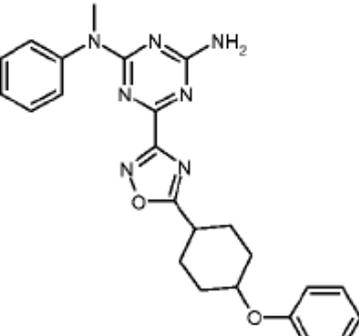
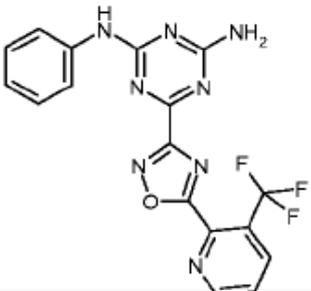
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
412	2-N-metil-2-N-(3-metilfenil)-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459 hallado: m/z=459, Rt=4,72 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,07 (1H, s), 8,48 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,14 (3H, m), 7,05 (1H, d), 5,29 (2H, s a), 4,87 (2H, q), 3,62 (3H, s) y 2,41 (3H, s).	82 ^c
413	2-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=482 hallado: m/z=482, Rt=4,73 min (95%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,11 (1H, d), 8,50 (1H, d), 7,88 (1H, m), 7,37 (2H, m), 7,15 (1H, t), 7,07 (1H, t), 5,73 (1H, s a), 5,50 (1H, s a) y 4,89 (2H, q).	9019 ^c
414	2-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=497 hallado: m/z=497, Rt=4,86 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,07 (1H, s), 8,47 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,21 (2H, m), 7,05 (1H, d), 5,36 (2H, s a), 4,87 (2H, q) y 3,62 (3H, s).	410 ^c

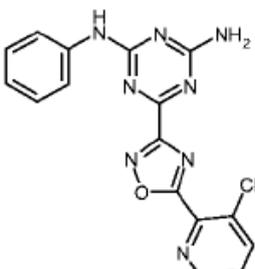
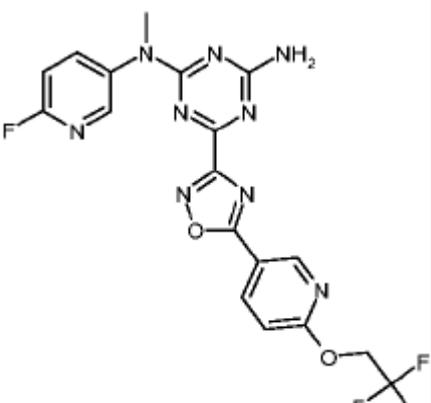
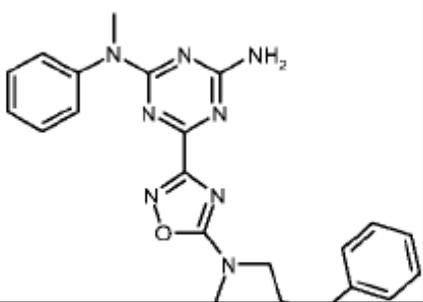
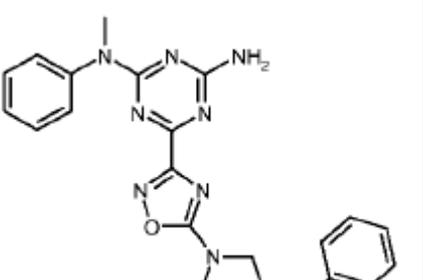
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
415	6-[5-(6-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=377 hallado: m/z=377, Rt=4,23 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,98 (1H, d), 7,76 (1H, t), 7,45 (2H, m), 7,34 (3H, m), 6,98 (1H, d), 5,55 (2H, s a), 4,06 (3H, s) y 3,64 (3H, s).	567 ^c
416	2-N-(3,4-difluorofenil)-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=467 hallado: m/z=467, Rt=4,59 min (92%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,10 1H, s), 8,50 (1H, d), 7,82 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,10 (3H, m), 5,75 (1H, s a), 5,50 (1H, s a) y 4,88 (2H, q).	1501 ^c
417	2-N-(2,4-difluorofenil)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=481 hallado: m/z=481, Rt=4,64 min (95%). ¹ H-RMN (250 MHz, DMSO-d ₆) 8 ppm 8,92 (1H, s a), 8,44 (1H, s a), 7,40 (6H, m), 5,16 (2H, q) y 3,40 (3H, s).	28 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
418	6-[5-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=381 hallado: m/z=381, Rt=4,08 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,30 (1H, s), 8,47 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,45 (2H, t), 7,35 (3H, m), 5,30 (2H, s a) y 3,64 (3H, s).	1638 ^c
419	6-[5-(2-etoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=391 hallado: m/z=391, Rt=4,32 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,53 (1H, d), 8,38 (1H, d), 7,45 (2H, t), 7,33 (3H, m), 7,04 (1H, t), 5,55 (2H, s a), 4,57 (2H, q), 3,64 (3H, s) y 1,47 (3H, t).	1453 ^c
420	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=415 hallado: m/z=415, Rt=3,86 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 8 ppm 9,23 (1H, s), 8,49 (2H, m), 7,38 (7H, m) y 3,49 (3H, s).	2297 ^c
421	6-[5-(4-metanosulfonilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=424 hallado: m/z=424, Rt=3,86 min (94%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 8 ppm 8,40 (2H, d), 8,14 (2H, d), 7,49 (1H, m), 7,40 (4H, m), 7,25 (2H, m), 3,49 (3H, s) y 3,31 (3H, s).	1426 ^c

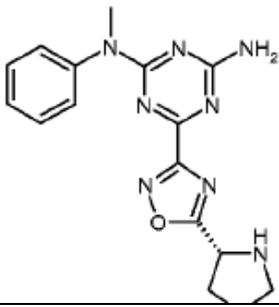
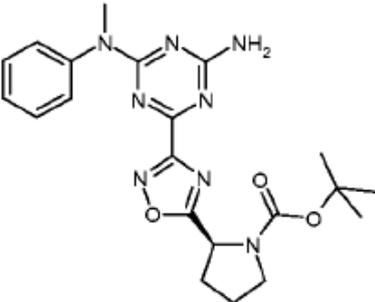
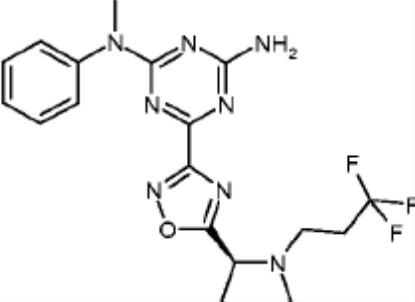
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
422	6-[5-(4-aminociclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	23	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=367 hallado: m/z=367, Rt=2,88 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) 8 ppm 7,39 (5H, m), 7,24 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,09 (2H, m), 2,17 (2H, m), 1,82 (4H, m) y 1,45 (2H, m).	9426 ^c
423	N-[4-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=467 hallado: m/z=467, Rt=4,40 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,34 (2H, s a), 4,67 (1H, s a), 3,76 (1H, s a), 3,61 (3H, s), 3,23 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,78 (4H, m) y 1,46 (9H, s).	684 ^c
424	4-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexan-1-ol 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=368 hallado: m/z=368, Rt=3,72 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,45 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,31 (2H, s a), 3,72 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,04 (1H, m), 2,25 (2H, d), 2,14 (2H, d), 1,81 (2H, q) y 1,45 (2H, q).	2811 ^c

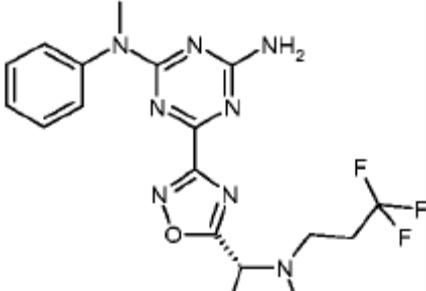
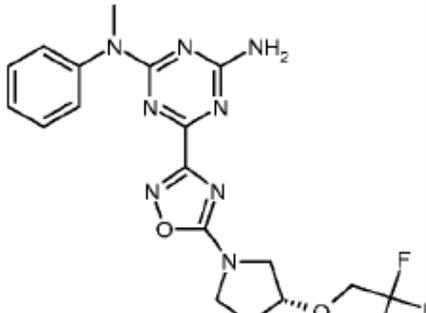
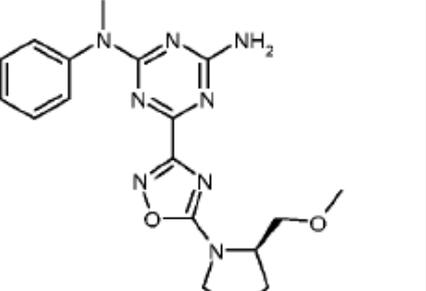
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
425	<p>N-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-2-metilpropanamida</p> 	22	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=437 hallado: m/z=437, Rt=3,95 min (94%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,45 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,37 (1H, s a), 5,23 (2H, s a), 4,05 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,28 (1H, m), 2,33 (1H, m), 2,15 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,70 (2H, m) y 1,07 (6H, d).</p>	2447 ^c
426	<p>N-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-2-ciclopropilacetamida</p> 	22	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=449 hallado: m/z=449, Rt=3,98 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 7,46 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,96 (1H, s a), 5,31 (2H, s a), 4,08 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,29 (1H, m), 2,17 (4H, m), 2,02 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,69 (2H, s a), 0,95 (1H, m), 0,60 (2H, m) y 0,20 (2H, m).</p>	6682 ^c
427	<p>N-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-3,3,3-trifluoropropanamida</p> 	9	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=477 hallado: m/z=477, Rt=3,95 min (96%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) 8 ppm 7,38 (2H, m), 7,25 (3H, m), 5,90 (1H, s a), 5,13 (2H, s a), 4,00 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,24 (1H, m), 2,99 (2H, q), 2,05 (2H, m), 1,91 (2H, m), 1,77 (2H, m) y 1,69 (2H, m).</p>	4915 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
428	N-[4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-2,2,2-trifluoroacetamida 	9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=463 hallado: m/z=463, Rt=4,22 min (88%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,32 (3H, m), 6,34 (1H, s a), 5,42 (2H, s a), 4,08 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,31 (1H, m), 2,23 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,91 (2H, m) y 1,72 (2H, m).	5948 ^c
429	2-N-metil-6-[5-(4-fenoxiciclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=444 hallado: m/z=444, Rt=4,95 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,32 (5H, m), 6,94 (3H, m), 5,38 (2H, s a), 4,60 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,17 (1H, m), 2,26 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,00 (2H, m) y 1,73 (2H, m).	289 ^c
430	2-N-fenil-6-[5-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=401 hallado: m/z=401, Rt=3,94 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,02 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,73 (1H, m), 7,64 (2H, m), 7,39 (3H, t), 7,15 (1H, t) y 5,58 (2H, sa).	146 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
431	6-[5-(3-cloropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=366 hallado: m/z=366, Rt=3,75 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,77 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,64 (2H, m), 7,53 (1H, dd), 7,46 (1H, sa), 7,38 (2H, t), 7,15 (1H, t) y 5,72 (2H, s a).	142 ^c
432	2-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-N-metil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=464 hallado: m/z=464, Rt=4,39 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,07 (1H, s), 8,47 (1H, m), 8,25 (1H, d), 7,82 (1H, m), 7,03 (2H, m), 5,34 (2H, s a), 4,88 (2H, q) y 3,64 (3H, s).	6294 ^c
433	2-N-metil-6-{5-[(38)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=431 hallado: m/z=431, Rt=4,35 min (91%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,42 (2H, m), 7,31 (5H, m), 7,00 (1H, t), 6,89 (2H, m), 5,28 (2H, s a), 5,04 (1H, m), 4,19 (1H, m), 3,92 (3H, m), 3,60 (3H, s), 2,41 (1H, m) y 2,24 (1H, m).	161e
434	2-N-metil-6-{5-[(3R)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=431 hallado: m/z=431, Rt=4,21 min (92%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,32 (5H, m), 7,00 (1H, t), 6,88 (2H, m), 5,21 (2H, a), 3,60 (3H, s), 2,40 (1H, m) y 2,27 (1H, m).	140 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
436	2-N-(2-metoxietil)-6-[5-(3-fenoxiazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina		Método A HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=461 hallado: m/z=461, Rt=4,33 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,42 (2H, m), 7,32 (5H, m), 7,0 (1H, t), 6,77 (2H, d), 5,23 (2H, s a), 5,15 (1H, m), 4,70 (2H, m), 4,42 (2H, m), 4,22 (2H, m), 3,63 (2H, t) y 3,33 (3H).	171 ^e
437	6-[5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-(2-metoxietil)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=438 hallado: m/z=438, Rt=4,28 min (88%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,52 (1H, m), 7,43 (2H, m), 7,34 (3H, m), 6,84 (2H, m), 6,17 (1H, a d), 5,52 (1H, s a), 4,25 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,66 (2H, t) y 3,35 (3H, s).	167 ^c
438	clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[(28)-pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina	23	Método A HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=339 hallado: m/z=339, Rt=2,68 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, MeOH-d ₄) 8 ppm 7,49 (2H, m), 7,39 (3H, m), 5,26 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,55 (2H, m), 2,69 (1H, m), 2,44 (1H, m) y 2,27 (2H, m).	2088 ^c

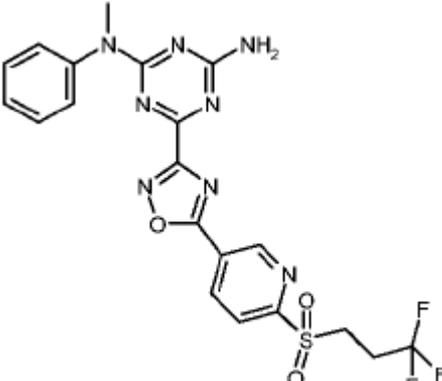
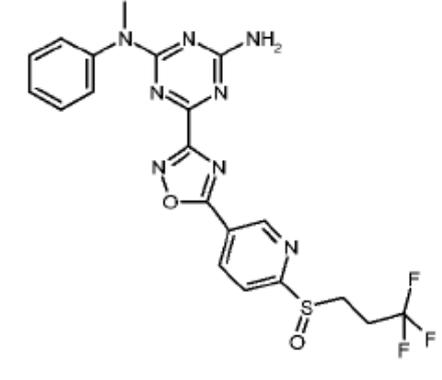
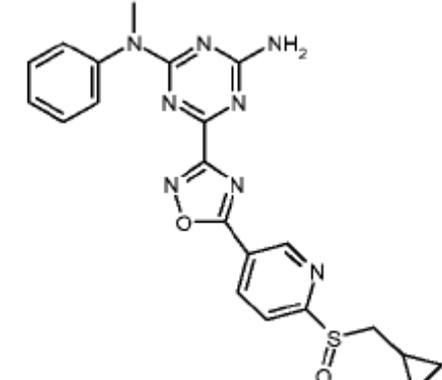
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
439	clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(2R)-pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	23	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=339 hallado: m/z=339, Rt=2,66 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, MeOH-d4) 8 ppm 7,50 (2H, m), 7,38 (3H, m), 5,25 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,55 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,42 (1H, m) y 2,27 (2H, m).	4059 ^c
440	terc-butilo (28)-2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidino-1-carboxilato de 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=439 hallado: m/z=439, Rt=4,28 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (m, 2 H), 7,32 (3H, m), 5,33 (2H, s a), 5,13 (1H, m), 3,70 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,49 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,45 (3H, s) y 1,32 (6H, s).	1297 ^c
441	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(28)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	24	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=435 hallado: m/z=435, Rt=4,19 min (95%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,28 (2H, s a), 4,14 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,22 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,72 (1H, m), 2,59 (1H, q), 2,31 (3H, m), 2,15 (2H, m) y 1,99 (1H, m).	1449 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
442	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(2R)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	24	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=435 hallado: m/z=435, Rt=4,20 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,28 (2H, s a), 4,14 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,22 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,72 (1H, m), 2,60 (1H, q), 2,31 (3H, m), 2,15 (2H, m) y 1,97 (1H, m).	7178 ^c
443	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(3R)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=437 hallado: m/z=437, Rt=4,07 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,35 (2H, s a), 4,38 (1H, m), 3,82 (6H, m), 3,59 (3H, s), 2,27 (1H, m) y 2,13(1H, m).	7290 ^c
444	6-{5-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=383 hallado: m/z=383, Rt=4,08 min (99%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,42 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,32 (2H, s a), 4,23 (1H, m), 3,70 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,57 (2H, m), 3,35 (3H, s), 2,10 (3H, m) y 1,98 (1H, m).	7999 ^c

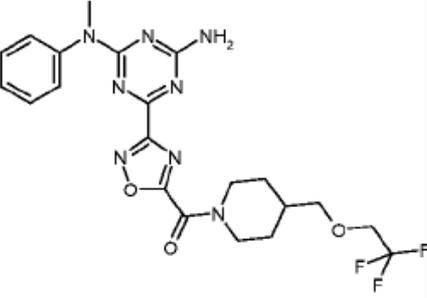
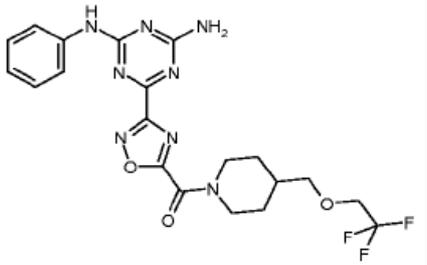
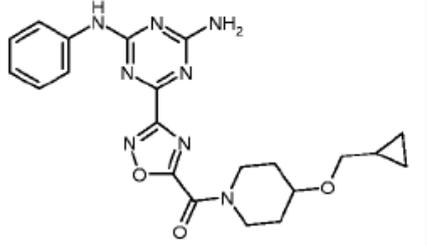
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
445	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(38)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=437 hallado: m/z=437, Rt=4,08 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,48 (2H, s a), 4,38 (1H, m), 3,83 (6H, m), 3,59 (3H, s), 2,27 (1H, m) y 2,14 (1H, m).	3301 ^c
446	6-{5-[(28)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=383 hallado: m/z=383, Rt=3,92 min (95%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,43 (2H, s a), 4,23 (1H, m), 3,70 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,57 (2H, m), 3,35 (3H, s), 2,10 (3H, m) y 1,97 (1H, m).	3616 ^c
447	2-N-metil-6-{5-[(2R)-1-[(2-metilpropano)sulfonyl]pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=459 hallado: m/z=459, Rt=4,11 min (98%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,50 (2H, s a), 5,33 (1H, m), 3,71 (1H, q), 3,59 (3H, s), 3,54 (1H, m), 2,99 (2H, m), 2,46 (1H, m), 2,29 (2H, m), 2,15 (2H, m) y 1,10 (6H, m).	1089 ^c

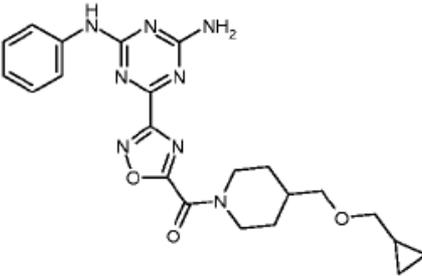
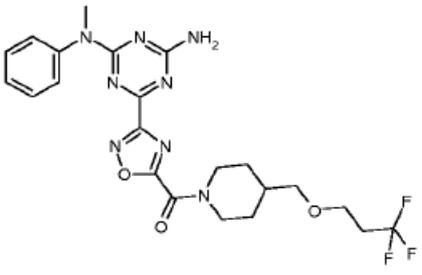
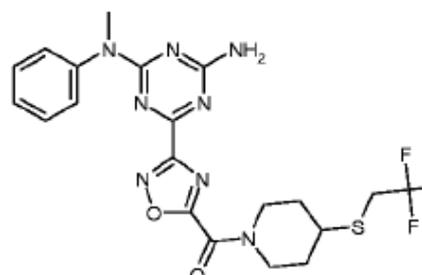
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
448	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(2R)-1-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonyl]pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina	9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=485 hallado: m/z=485, Rt=4,04 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,42 (1H, m), 5,31 (2H, s a), 4,27 (1H, s a), 4,05 (1H, s a), 3,75 (1H, m), 3,63 (1H, s a), 3,57 (3H, s), 2,54 (1H, m), 2,37 (1H, m) y 2,14 (2H, m).	287 ^c
449	1-[(2R)-2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il})pirrolidin-1-il]-2-ciclopropiletan-1-ona	22	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=421 hallado: m/z=421, Rt=3,73 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,42 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,43 (1H, m), 5,30 (2H, s a), 3,78 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,53 (1H, m), 2,25 (6H, m), 1,07 (1H, m), 0,55 (2H, d) y 0,17 (2H, d).	2574 ^c
450	1-[(2S)-2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il})pirrolidin-1-il]-2-ciclopropiletan-1-ona	22	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=421 hallado: m/z=421, Rt=3,88 min (95%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,45 (1H, m), 5,35 (2H, s a), 3,78 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,54 (1H, m), 2,2 (2H, m) y 0,14 (2H, m).	9529 ^c

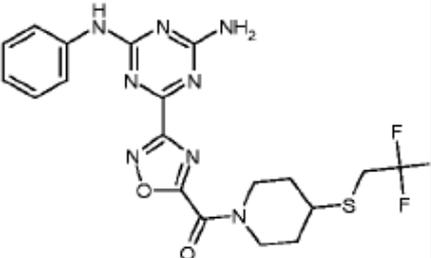
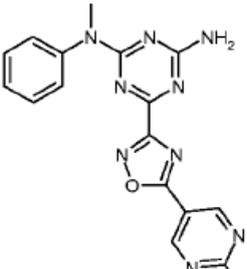
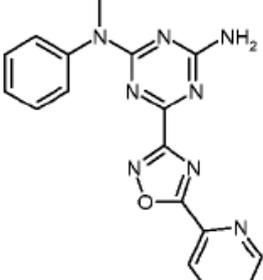
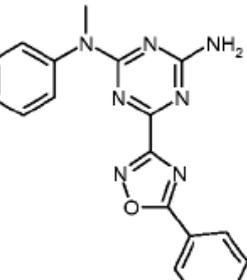
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
451	1-[(28)-2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}pirrolidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona	22	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=449 hallado: m/z=449, Rt=3,81 min (96%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,43 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,55 (2H, s a), 5,48 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,25 (2H, q), 2,42 (1H, m) y 2,19 (3H, m).	7952 ^c
452	6-(5-{6-[(ciclopropilmetil)sulfanil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=432 hallado: m/z=432, Rt=4,90 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,23 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 7,44 (2H, t), 7,35 (4H, m), 5,33 (2H, s a), 3,64 (3H, s), 3,22 (2H, d), 1,18 (1H, m), 0,64 (2H, m) y 0,36 (2H, m).	61e
453	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfanil]piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=474 hallado: m/z=474, Rt=4,88 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm 9,29 (1H, d), 8,30 (1H, d), 7,45 (2H, t), 7,35 (4H, m), 5,31 (2H, s a), 3,64 (3H, s), 3,43 (2H, m) y 2,61 (2H, m).	121 ^c

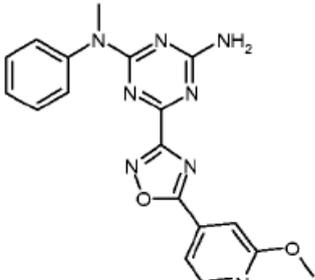
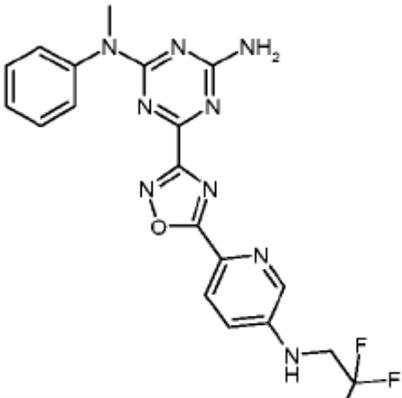
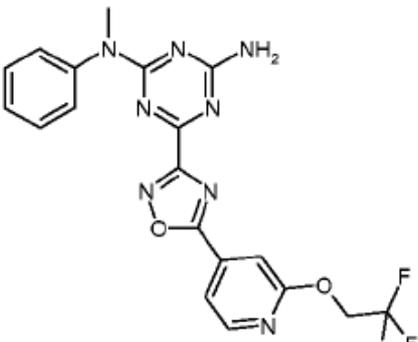
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
454	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(3,3,3-trifluoropropano)sulfonyl]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	18	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=507 hallado: m/z=507, Rt=4,17 min (99%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,59 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,31 (1H, d), 7,46 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,31 (2H, s a), 3,74 (2H, m), 3,64 (3H, m) y 2,76 (2H, m).</p>	290 ^c
455	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(3,3,3-trifluoropropano)sulfinil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	18	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=491 hallado: m/z=491, Rt=4,01 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,50 (1H, s), 8,78 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,45 (2H, t), 7,36 (3H, m), 5,28 (2H, s a), 3,64 (3H, s), 3,47 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,18 (1H, m).</p>	57e
456	<p>6-{5-[6-(ciclopropilmetano)sulfinil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	18	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=449 hallado: m/z=449, Rt=3,82 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 8 ppm 9,45 (1H, s), 8,77 (1H, d), 8,26 (1H, d), 7,48 (2H, t), 7,34 (3H, m), 5,31 (2H, s a), 3,64 (3H, s), 3,04 (2H, m), 1,26 (1H, m), 0,72 (1H, m), 0,59 (1H, m), 0,41 (1H, m) y 0,16 (1H, m).</p>	310 ^c

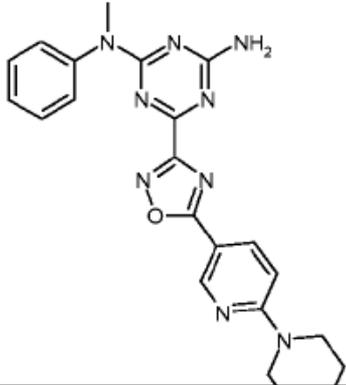
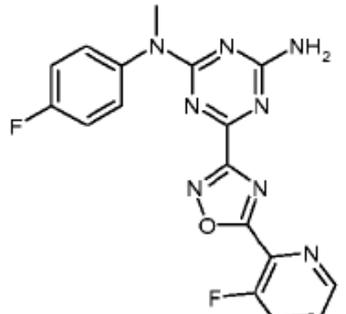
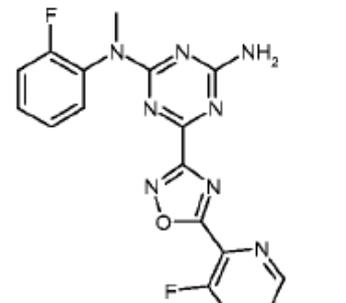
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
457	2-N-fenil-6-(5-{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidin-1-il]carbonil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	6	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=465 hallado: m/z=465, Rt=4,03 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,59 (2H, d), 7,39 (3H, m), 7,13 (1H, t), 5,84 (1H, s), 5,47 (1H, s), 3,85 (6H, m), 3,58 (1H, t), 1,87 (4H, m).	1299 ^c
458	6-{5-[(4-etoxipiperidin-1-il)carbonil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	21	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=465 hallado: m/z=465, Rt=4,03 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 9,78 (2H, t), 9,69 (2H), 9,64 (1H, t), 6,33 (2H, m), 5,98 (8H, m), 4,32 (2H, td), 4,04 (2H, m) y 3,58 (4H, dt)	4717 ^c
459	6-[5-({4-[(ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-il}carbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	21	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=465 hallado: m/z=465, Rt=4,44 min (100%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,44 (2H, dd), 7,30 (3H, dd), 5,30 (2H, s), 4,71 (1H, d), 3,96 (1H, d), 3,59 (3H, s), 3,30 (4H, m), 3,19 (1H, t), 2,85 (1H, t), 1,88 (3H, dd), 1,29 (2H, dd), 1,05 (1H, m), 0,53 (2H, m) y 0,20 (2H, m).	3250 ^c

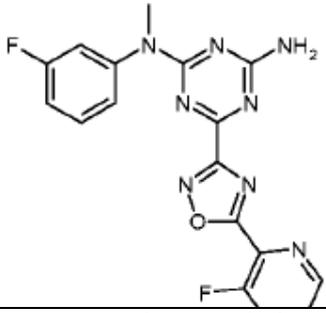
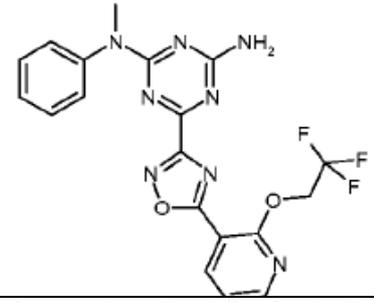
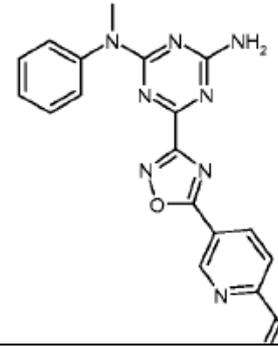
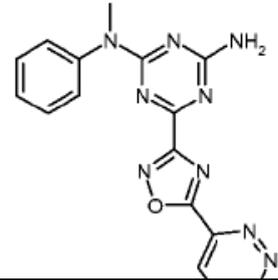
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
460	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-({4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidin-1-il}carbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	21	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=494 hallado: m/z=494, Rt=4,42 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 7,43 (2H, t), 7,30 (3H, dd), 5,30 (2H, s), 4,73 (1H, d), 4,02 (1H, d), 3,82 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,49 (2H, m), 3,19 (1H, t), 2,85 (1H, dd), 1,90 (3H, m) y 1,34 (2H, dt).</p>	3027 ^c
461	<p>2-N-fenil-6-[5-({4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidin-1-il}carbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	21	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=480 hallado: m/z=480, Rt=4,15 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 7,61 (2H, d), 7,40 (3H, dd), 7,14 (1H, t), 5,73 (1H, s), 5,45 (1H, s), 4,74 (1H, d), 3,98 (1H, s), 3,82 (2H), 3,50 (2H, m), 3,23 (1H, m), 2,87 (1H, td), 1,92 (3H, m) y 1,37 (2H, m).</p>	1644 ^c
462	<p>6-(5-([4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il]carbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	21	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=437 hallado: m/z=437, Rt=4,17 min (98%). ¹H-RMN (500 MHz, MeOD) □ ppm 7,53 (2H, d), 7,09 (2H, t), 6,84 (1H), 3,79 (2H, m), 3,51 (1H, m), 3,42 (2H, ddd), 3,15 (2H, dt), 1,76 (2H, m), 1,50 (2H, m), 0,84 (1H, m), 0,31 (2H, m) y 0,01 (2H, q).</p>	3610 ^c

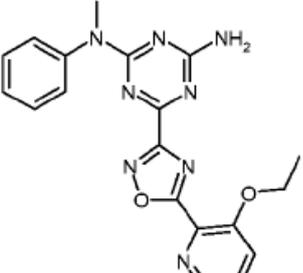
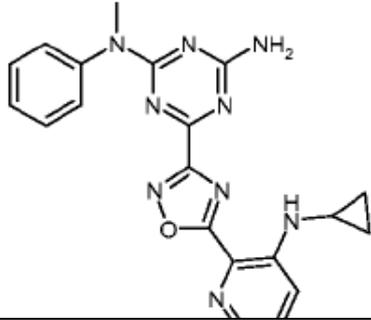
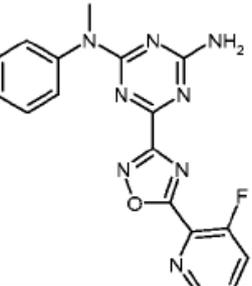
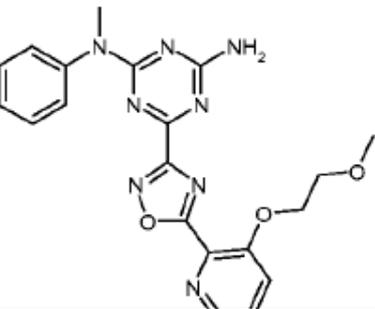
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
463	<p>6-[5-((4-[(ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-il)carbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	21	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=451 hallado: m/z=451, Rt=4,28 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 7,61 (2H, d), 7,38 (3H, dd), 7,14 (1H), 5,92 (1H, s), 5,48 (1H, s), 4,72 (1H, d), 3,92 (1H, d), 3,28 (5H, m), 2,87 (1H, td), 1,92 (3H, m), 1,32 (2H, m), 1,04 (1H, m), 0,53 (2H, m) y 0,19 (2H, q).</p>	1822 ^c
464	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-((4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]piperidin-1-il)carbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 		<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=507 hallado: m/z=507, Rt=4,52 min (99%). ¹H-RMN(500 MHz, CDCl₃) □ ppm 7,43 (2H, t), 7,30 (3H, dd), 5,38 (2H, s), 4,71 (1H, d), 3,98 (1H, d), 3,63 (2H, t), 3,59 (3H, s), 3,32 (2H, m), 3,18 (1H, t), 2,85 (1H, dd), 2,38 (2H, m), 1,86 (3H, m) y 1,33 (2H, m).</p>	719 ^c
465	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-((4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]piperidin-1-il)carbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	21	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=450 hallado: m/z=450, Rt=4,50 min (99%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) □ ppm 7,43 (2H, t), 7,31 (3H, dd), 5,37 (2H, s), 4,42 (1H), 4,05 (1H, dt), 3,59 (3H, s), 3,38 (1H, t), 3,25 (1H, dd), 3,13 (3H, m), 2,13 (2H, ddd) y 1,67 (3H, m).</p>	1037,5 ^c

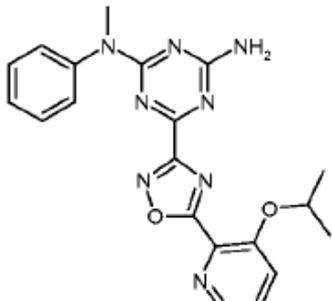
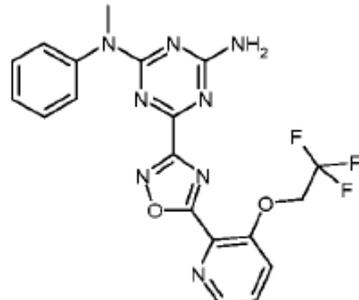
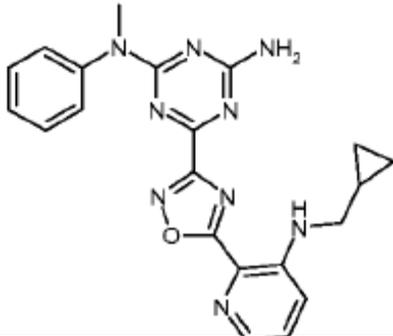
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
466	2-N-fenil-6-[5-({4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]piperidin-1-il)carbonil}-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	21	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=481 hallado: m/z=481, Rt=4,34 min (97%). ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) □ ppm 7,59 (2H, t), 7,40 (3H, m), 7,15 (1H, t), 5,94 (1H, s), 5,50 (1H, s), 4,43 (1H, dt), 4,01 (1H, d), 3,40 (1H, ddd), 3,28 (1H, ddd), 3,13 (4H, m), 2,13 (2H, m) y 1,69 (3H, m).	740,5 ^c
467	2-N-metil-6-[5-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=362; hallado: m/z=362, Rt=1,75 min (99%). ¹ H-RMN (250MHz, CDCl ₃) .8 ppm 9,44 (2H, s), 7,44 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,64 (2H, m), 3,62 (3H, s) y 2,87 (3H, s).	9933 ^c
468	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=348; hallado: m/z=348, Rt=3,60 min (99%). ¹ H-RMN (250MHz, CDCl ₃) () ppm 9,61 (1H, s), 8,83 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,32 (4H, m), 5,61 (2H, m) y 3,63 (3H, s).	8911 ^c
469	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(piridazin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=348; hallado: m/z=348, Rt=3,45 min (97%). ¹ H-RMN (250MHz, CDCl ₃) () ppm 9,90 (1H, s), 9,45 (1H, s), 7,39 (2H, m), 7,28 (3H, m), 5,40 (2H, s a) y 3,58 (3H, s).	2925 ^c

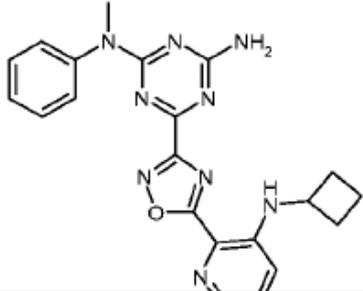
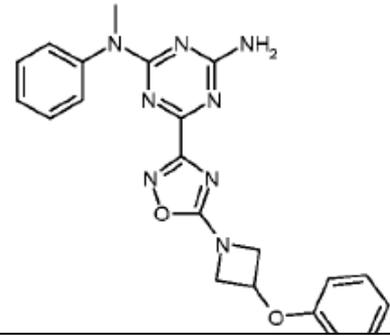
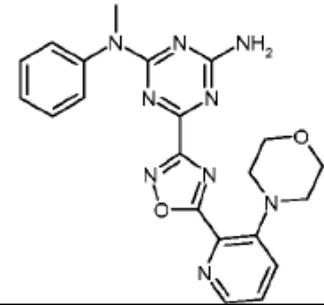
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
470	6-[5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=377; hallado: m/z=377, Rt=4,16 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,39 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,45 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,46 (2H, m), 4,02 (3H, s) y	-
471	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[2-(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=444; hallado: m/z=444, Rt=4,15 min (98%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) .8 ppm 8,92 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,26 (6H, m) 6,53 (1H, d), 5,62 (2H, m), 5,29 (1H, t), 4,14 (2H, m) y 3,54 (3H, s).	731 ^c
472	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445; hallado: m/z=445, Rt=4,57 min (94%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,38 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,45 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,58 (2H, m), 4,84 (2H, q) y 3,63 (3H, s).	900 ^b

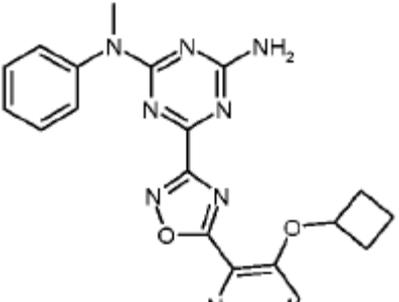
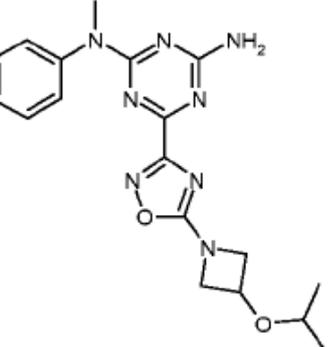
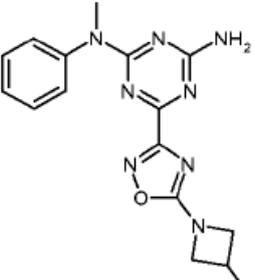
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
473	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=430; hallado: m/z=430, Rt=4,22 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 9,00 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 7,36 (5H, m), 6,69 (1H, d), 5,42 (2H, m), 3,73 (4H m), 3,64 (3H, s) y 1,71 (6H, m).	310°
474	2-N-(4-fluorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=383; hallado: m/z=383, Rt=3,83 min (95%). ¹ H-RMN (500MHz, Acetona-d ₆) () ppm 8,70 (1H, m), 8,09 (1H, m), 7,86 (1H, m), 7,59 (2H, m), 7,27 (6H, m) y 3,44 (3H, s).	289°
475	2-N-(2-fluorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=383; hallado: m/z=383, Rt=1,83 min (96%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d ₆) () ppm 8,70 (1H, m), 8,09 (1H, m), 7,86 (1H, m), 7,59 (2H, m), 7,27 (4H, m) y 3,44 (3H, s).	69°

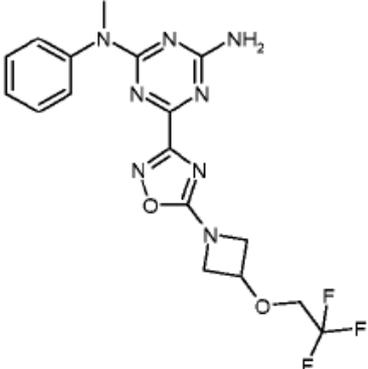
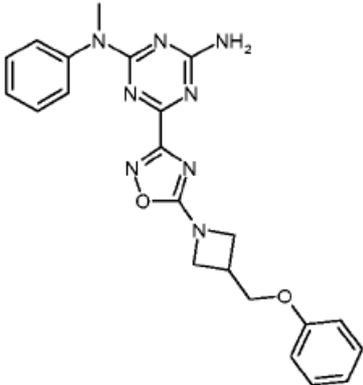
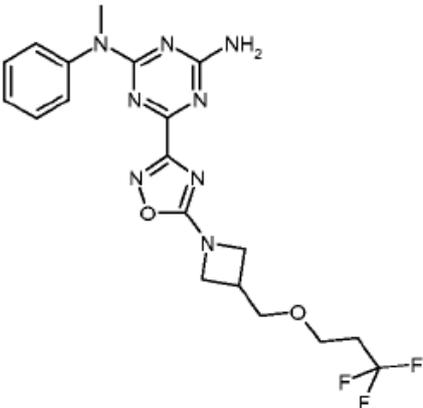
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
476	2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=383; hallado: m/z=383, Rt=3,91 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 8,70 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,15 (2H, dd), 7,01 (1H, s), 5,31 (2H, a) y 3,64 (3H, s).	366 ^c
477	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	1	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445; hallado: m/z=445, Rt=1,43 min (97%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d ₆) () ppm 8,55 (2H, m), 7,41 (6H, m), 7,26 (2H, m), 5,20 (2H, m) y 3,48 (3H, s).	172 ^d
478	5-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=418; hallado: m/z=418, Rt=3,47 min (86%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 9,45 (1H, s. a.), 8,63 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,40 (2H, m), 3,64 (3H, s) y 3,16 (6H, m).	8809 ^c
479	2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(piridazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=348; hallado: m/z=348, Rt=3,41 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, DMSO-d ₆) 8 ppm 9,51 (1H, d), 8,45 (1H, m), 8,02 (1H, m), 7,41 (5H, m), 7,27 (2H, s) y 3,49 (3H, s).	1144 ^c

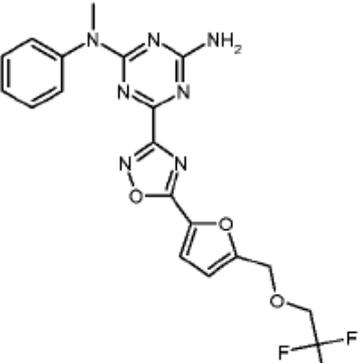
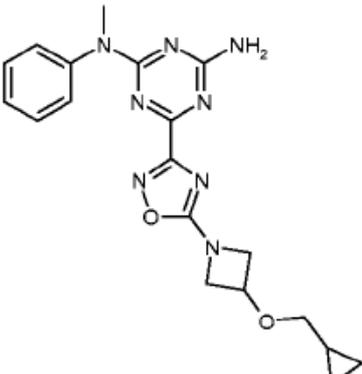
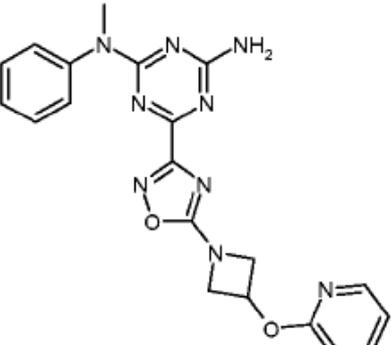
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
480	6-[5-(3-etoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=391; hallado: m/z=391, Rt=3,96 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 8,42 (1H, d), 7,44 (4H, m), 7,35 (2H, d), 7,30 (1H, t), 5,75 (2H, a d.), 4,23 (2H, q), 3,64 (3H, s) y 1,49 (3H, t).	313 ^c
481	6-[5-[3-(ciclopropilamino)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 		Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=402; hallado: m/z=402, Rt=4,31 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 8,16 (1H, d), 7,91 (1H, m), 7,60 (m), 5,93 (2H, m), 3,61 (3H, a. s), 2,54 (1H, m), 0,86 (2H, d) y 0,57 (2H, m).	1902 ^c
482	6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	26	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=365; hallado: m/z=365, Rt=3,73 min (98%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,70 (1H, d), 7,72 (1H, m), 7,63 (1H, dt), 7,46 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,82 (2H, s) y 3,65 (3H, s).	647 ^c
483	6-[5-[3-(2-metoxietoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=421; hallado: m/z=421, Rt=3,72 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 8,41 (1H, d), 7,48 (4H, m), 7,31 (4H, m), 5,78 (1H, m), 4,31 (2H, m), 3,78 (2H, m), 3,64 (3H, s) y 3,41 (3H, s).	2399 ^c

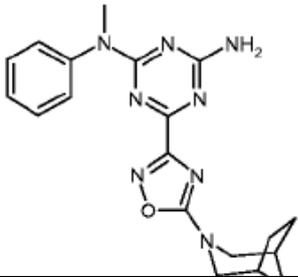
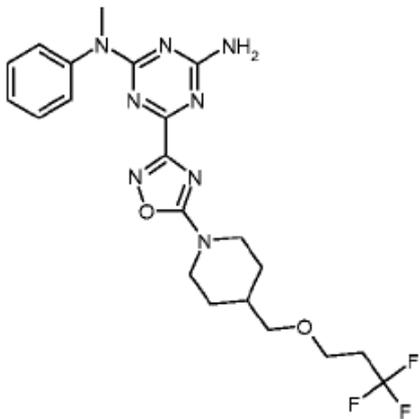
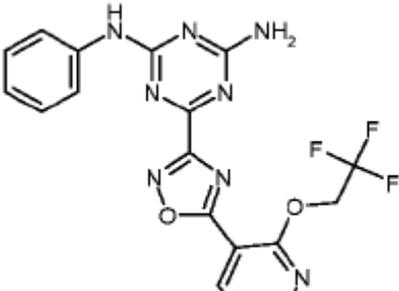
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
484	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[3-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=405; hallado: m/z=405, Rt=4,06 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) (l) ppm 8,26 (1H, dd), 7,36 (4H, m), 7,29 (2H, m), 7,20 (1H, m), 5,93 (2H, s a), 4,60 (1H, m), 3,55 (3H, s) y 1,34 (6H, d).	695 ^o
486	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=445; hallado: m/z=445, Rt=4,06 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) (l) ppm 8,48 (1H, dd), 7,47 (2H, m), 7,36 (2H, m), 7,27 (2H, d), 7,22 (1H, m), 6,74 (1H, s a), 5,64 (1H, a)	1223 ^o
487	6-(5-{3-[(ciclopropilmetil)amino]piridin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	25	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=416; hallado: m/z=416, Rt=4,59 min (94%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) (l) ppm 8,12 (1H, d), 7,90 (1H, a. s), 7,44 (2H, m), 7,32 (4H, m), 7,17 (1H, d), 5,80 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,17 (2H, sa), 1,16 (1H, sa), s).	>6592 ^o

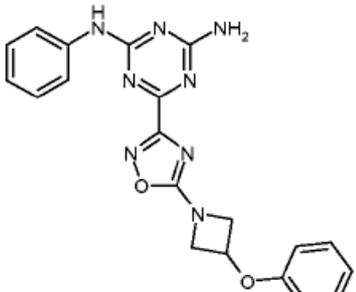
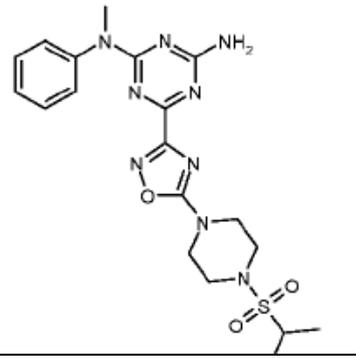
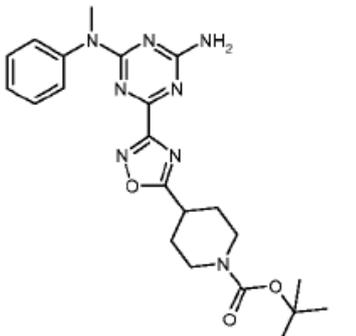
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
488	6-{5-[3-(ciclobutilamino)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	25	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=416; hallado: m/z=416, Rt=4,55 min (97%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 8,04 (1H, d), 7,93 (1H, s a), 7,37 (2H, m), 7,23 (4H, m), 6,95 (1H, d), 5,23 (2H, s), 3,94 (1H, m), 3,55 (3H, s a), 2,40 (2H, s a) y 1,81 (4H, m).	838 ^c
489	2-N-metil-6-[5-(3-fenoxiazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=417; hallado: m/z=417, Rt=4,21 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 7,43 (2H, m), 7,32 (5H, m), 7,04 (1H, t), 6,78 (2H, m), 5,44 (2H, m), 5,14 (1H, ddd), 4,71 (2H, dd), 4,43 (2H, dd) y 3,59 (3H, s)	127 ^b
490	2-N-metil-6-{5-[3-(morfolín-4-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	25	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=432; hallado: m/z=432, Rt=1,29 min (97%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 8,46 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,46 (3H, m), 7,33 (3H, m), 6,5 (1H, s a), 5,6 (1H, s a), 3,86 (4H, s a), 3,62 (3H, s) y 3,05 (4H, s a).	464 ^c

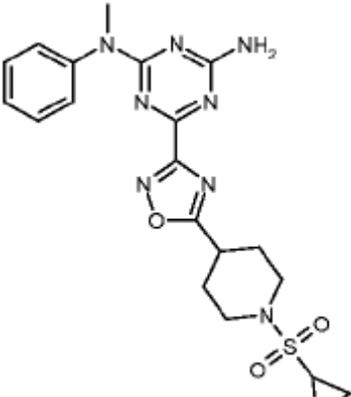
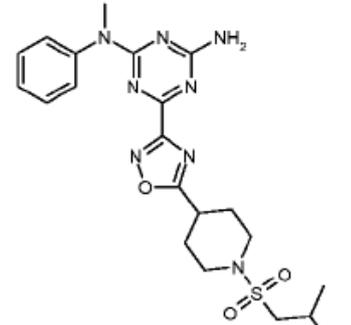
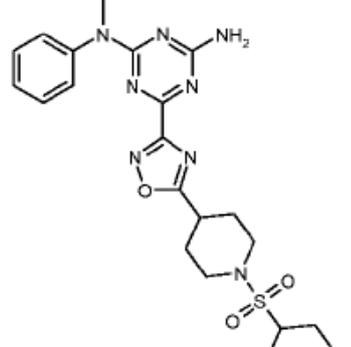
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
491	6-[5-(3-ciclobutoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	26	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=417; hallado: m/z=417, Rt=4,31 min (97%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 8,30 (1H, dd), 7,36 (3H, m), 7,28 (2H, m), 7,20 (2H, m), 7,04 (1H, s a), 5,71 (1H, s a), 4,67 (1H, t), 3,56 (3H, s), 2,40 (2H, m), 2,23 (2H, m), 1,82 (1H, d) y 1,64 (1H, m).	1040 ^c
492	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[3-(propan-2-iloxi)azetidín-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	27	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=383; hallado: m/z=383, Rt=4,00 min (99%). ¹ H-RMN (250MHz, CDCl ₃) () ppm 7,41 (2H, m), 7,29 (3H, m), 5,30 (2H, s a), 4,49 (3H, m), 4,21 (2H, m), 3,64 (1H, m), 3,58 (3H, s) y 1,17 (6H, d).	>8076 ^c
493	6-[5-(3-metoxiazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	27	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=432; hallado: m/z=432, Rt=3,56 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,28 (2H, m), 4,49 (2H, m), 4,40 (1H, m), 4,24 (2H, dd), 3,60 (3H, s) y 3,35 (3H, s).	>9349 ^c

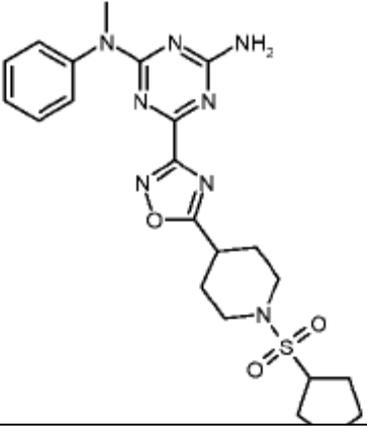
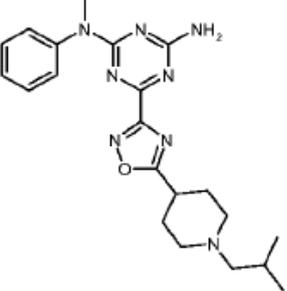
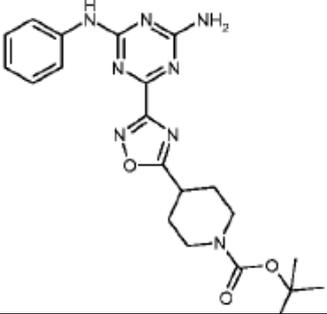
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
494	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidín-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	27	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=423; hallado: m/z=423, Rt=3,96 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 7,42 (2H, m), 7,29 (3H, m), 5,32 (2H, m), 4,61 (1H, d), 4,54 (2H, dd), 4,31 (2H, dd), 3,87 (2H, q) y 3,59 (3H, s).	1976 ^c
495	2-N-metil-6-{5-[3-(fenoximetil)azetidín-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	28	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=431; hallado: m/z=431, Rt=2,07 min (94%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 7,42 (2H, m), 7,31 (5H, m), 7,00 (1H, d), 6,92 (2H, t), 5,34 (2H, s a), 4,73 (1H, a d), 4,48 (2H, m), 4,27 (1H, m.), 4,16 (2H, m.), 3,60 (3H, s) y 3,26 (1H, m).	1911 ^c
496	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{3-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]azetidín-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	28	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=451; hallado: m/z=451, Rt=1,97 min (100%). ¹ H-RMN (250MHz, CDCl ₃) () ppm 7,42 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,30 (2H, s a), 4,37 (2H, m), 4,12 (2H, m), 3,69 (4H, m), 3,59 (3H, s), 3,04 (1H, m) y 2,41 (2H, m).	1222 ^c

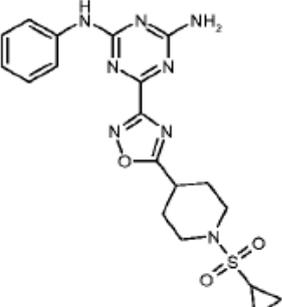
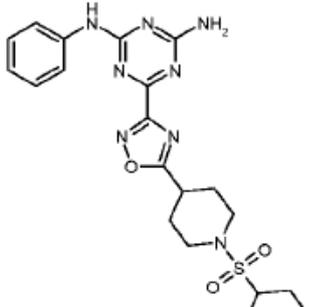
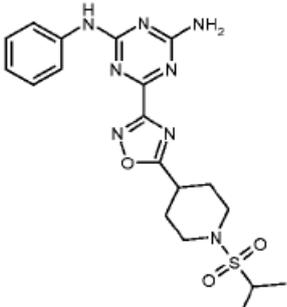
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
497	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]furan-2-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	2	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=448; hallado: m/z=448, Rt=2,08 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) () ppm 7,44 (3H, m), 7,31 (3H, m), 6,64 (1H, d), 5,72 (2H, a d), 4,73 (2H, s), 3,93 (2H, q) y 3,62 (3H, s).</p>	473°
498	<p>6-[5-[3-(ciclopropilmetoxi)azetidín-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	27	<p>Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=395; hallado: m/z=395, Rt=1,88 min (83%). ¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) () ppm 7,41 (2H, d), 7,30 (3H, m), 5,22 (2H, s a), 4,49 (3H, m), 4,27 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,30 (2H, d), 0,96 (1H, m), 0,59 (2H, m) y 0,23 (2H, m).</p>	902°
499	<p>2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[3-(piridin-2-iloxi)azetidín-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	27	<p>Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=418; hallado: m/z=418, Rt=4,07 min (95%). ¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) () ppm 8,03 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,20 (3H, m), 6,85 (1H, ddd), 6,73 (1H, d), 5,43 (3H, m), 4,64 (2H, dd), 4,30 (2H, dd) y 3,50 (3H, s).</p>	4590°

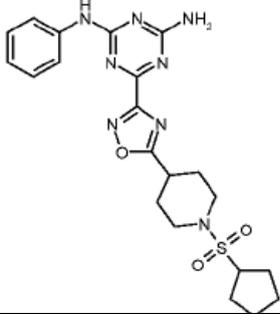
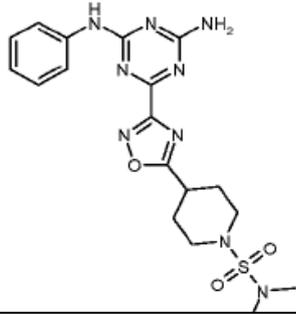
Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
500	2-N-metil-6-(5-{8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=381; hallado: m/z=381, Rt=1,71 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 7,42 (2H, d), 7,31 (3H, m), 5,26 (2H, s a), 4,46 (2H, d), 3,82 (2H, s), 3,59 (3H, s), 3,51 (2H, m), 2,02 (2H, m,) y 1,89 (2H, d).	>9120 ^c
501	2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	23,4	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=479; hallado: m/z=479, Rt=4,41 min (100%). ¹ H-RMN (250MHz, CDCl ₃) () ppm 7,42 (2H, m,), 7,30 (3H, m), 5,20 (2H, s a), 4,31 (2H, d), 3,65 (2H, t), 3,60 (3H, s), 3,33 (2H, d), 3,13 (2H, s), 2,40 (2H, m), 1,85 (3H, m) y 1,34 (2H, d).	344 ^c
502	2-N-fenil-6-{5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	2	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=431; hallado: m/z=431, Rt=4,32 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 8,65 (1H, dd), 8,41 (1H, dd), 7,63 (2H, d), 7,46 (1H, s a), 7,39 (2H, t), 7,21 (1H, dd), 7,15 (1H, t), 5,71 (2H, a d) y 4,99 (2H, q).	>8945 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
503	6-[5-(3-fenoxiazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	4	Método A HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=403; hallado: m/z=403, Rt=4,17 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 7,60 (2H, d), 7,43 (1H, m), 7,34 (4H, m), 7,12 (1H, t), 7,03 (1H, t), 6,77 (2H, m), 5,58 (2H, m), 5,15 (1H, m), 4,74 (2H, dd) y 4,45 (2H, dd).	461,5 ^c
504	2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[4-(propano-2-sulfonyl)piperazin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método B, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1 mg, 3 %). Método B HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=460; hallado: m/z=460, Rt=1,82 min (99%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 7,42 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,70 (2H, s a) 3,81 (4H, m), 3,59 (3H, s), 3,50 (4H, m), 3,22 (1H, m) y 1,37 (6H, d).	>5370 ^c
505	4-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 	2	Método B HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=453; hallado: m/z=453, Rt=2,11 min (90%). ¹ H-RMN (250MHz, CDCl ₃) () ppm 7,43 (2H, m), 7,33 (3H, m), 5,27 (2H, s a), 4,16 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,22 (1H, m), 2,93 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,92 (2H, m) y 1,47 (9H, s).	982 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
506	<p>6-{5-[1-(ciclopropanosulfonyl)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	23,9	<p>Método B HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=457; hallado: m/z=457, Rt=1,88 min (100%). ¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) () ppm 7,43 (2H, m), 7,32 (3H, d), 5,46 (2H, s a), 3,81 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,23 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,23 (5H, m), 1,19 (2H, m) y 1,01 (2H, m).</p>	7101 ^c
507	<p>2-N-metil-6-(5-{1-[(2-metilpropano)sulfonyl]piperidin-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	23,9	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=474; hallado: m/z=474, Rt=4,23 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) () ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,39 (2H, s a), 3,79 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,22 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,77 (2H, d), 2,28 (3H, m), 2,12 (2H, m) y 1,12 (6H, d).</p>	1234 ^c
508	<p>6-{5-[1-(butano-2-sulfonyl)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina</p> 	23,9	<p>Método A HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=473; hallado: m/z=473, Rt=4,03 min (100%). ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) () ppm 7,44 (2H, m), 7,31 (3H, m), 5,37 (2H, s a), 3,84 (2H, d), 3,60 (3H, s), 3,24 (1H, m), 3,12 (2H, td), 2,94 (1H, m), 2,22 (2H, d), 2,05 (3H, m), 1,54 (1H, m), 1,33 (3H, d) y 1,03 (3H, t).</p>	2434 ^c

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
509	6-{5-[1-(ciclopentanosulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	23,9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=485; hallado: m/z=485, Rt=4,23 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,44 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,33 (2H, s a), 3,84 (2H, d), 3,60 (3H, s), 3,45 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,00 (4H, m), 1,81 (2H, m) y 1,64 (2H, m).	1106,5 [°]
510	2-N-metil-6-{5-[1-(2-metilpropil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	29,8	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=409; hallado: m/z=409, Rt=2,97 min (98%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 7,44 (2H, m), 7,32 (3H, m), 5,31 (2H, s a), 3,60 (3H, s), 3,06 (1H, s a), 2,94 (2H, s a), 2,10 (6H, s a), 1,72 (3H, m) y 0,91 (6H, m).	1262 [°]
512	4-{3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 	2	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=439; hallado: m/z=439, Rt=1,41 min (96%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 7,61 (2H, d), 7,42 (1H, s a), 7,38 (2H, t), 7,14 (1H, t), 5,59 (2H, a d), 4,19 (2H, m), 3,26 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,95 (2H, m) y 1,48 (9H, s).	603 [°]

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
513	6-{5-[1-(ciclopropanosulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método A HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=443; hallado: m/z=443, Rt=3,80 min (100%). ¹ H-RMN (250MHz, CDCl ₃) 8 ppm 7,61 (2H, d), 7,51 (1H, a. s), 7,37 (2H, t), 7,14 (1H, t), 5,85 (2H, a. d), 3,85 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,07 (2H, m), 2,29 (3H, m), 2,14 (2H, m) 1,19 (2H, m) y 1,00 (2H, m).	631 [°]
514	6-{5-[1-(butano-2-sulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método A HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=459; hallado: m/z=459, Rt=4,07 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) () ppm 7,60 (2H, d), 7,48 (1H, s a), 7,38 (2H, t), 7,15 (1H, t), 5,65 (2H, a d), 3,87 (2H, d), 3,26 (1H, m), 3,12 (2H, m), 2,95 (1H, m), 2,24 (2H, dd), 2,09 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,34 (3H, d) y 1,03 (3H, t).	1728,5 [°]
515	2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-2-sulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método B HPLC-EM: MH ⁺ requiere m/z=445; hallado: m/z=445, Rt=1,79 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) (δ) ppm 7,60 (2H, d), 7,47 (1H, s a), 7,38 (2H, t), 7,15 (1H, t), 5,66 (2H, a d), 3,88 (2H, d), 3,17 (4H, m), 2,25 (2H, dd), 2,11 (2H, m) y 1,36 (6H, d).	797 [°]

Ejemplo	Nombre de estructura	M	Datos espectrales	Actividad de Nav.1.7(nM)
516	6-{5-[1-(ciclopentanosulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina 	9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=471; hallado: m/z=471, Rt=3,93 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) (δ) ppm 7,60 (2H, d), 7,48 (1H, s a), 7,37 (2H, t), 7,14 (1H, t), 5,75 (2H, a d), 3,86 (2H, d), 3,46 (1H, m), 3,24 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,11 (2H, m), 2,01 (4H, m), 1,82 (2H, m) y 1,63 (2H, m).	>9561 ^c
517	4-{3-[4-amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-N,N-dimetilpiperidin-1-sulfonamida 	9	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=446; hallado: m/z=446, Rt=3,85 min (100%). ¹ H-RMN (500MHz, CDCl ₃) (δ) ppm 7,59 (2H, d), 7,50 (1H, s a), 7,37 (2H, t), 7,14 (1H, m), 5,84 (2H, s a), 3,75 (2H, m), 3,21 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,84 (6H, s), 2,25 (2H, m) y 2,08 (2H, m).	570 ^c

El ejemplo 269, ejemplo 298, ejemplo 435, ejemplo 485 y ejemplo 511 no existen.

Producto intermedio 1: 4-Amino-N-hidroxi-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamida

- 5 Se añadió una disolución de 4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo (producto intermedio 2, 138 mg, 0,6 mmol) en EtOH (4 ml) a una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (51 mg, 0,7 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (61 mg, 0,73 mmol) en agua (2 ml). Se calentó la mezcla a 70°C durante 2 h, se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo sólido en bruto con agua (4 ml) antes de filtrar a presión reducida para proporcionar producto intermedio 1 (95 mg, 60%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=260; hallado: m/z=260, Rt=0,88 min (98%).

- 10 Los siguientes productos intermedios de N-hidroxi-carboxamida se prepararon de una manera análoga al producto intermedio 1.

4	4-Amino-N-hidroxi-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-carboxamida	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=246; hallado: m/z=246, Rt=0,82 min (98%)
6	4-amino-N-hidroxi-6-(metil-3-metilfenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamida	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=274; hallado: m/z=274, Rt=1,31 min (96%)
8	4-Amino-N-hidroxi-6-(metil-4-metilfenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamida	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=274; hallado: m/z=274, Rt=1,33 min (96%)
10	4-Amino-N-hidroxi-6-(metil-3-metoxifenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamida	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=290; hallado: m/z=290, Rt=1,25 min (88%)

12	4-Amino-N-hidroxi-6-(metil-4-metoxifenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=290; hallado: m/z=290, Rt=1,23 min (97%)
14	4-Amino-N-hidroxi-6-(metil-3-clorofenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=294/296; hallado: m/z=294/296, Rt=1,40 min (60%)
16	4-Amino-N-hidroxi-6-(metil-4-clorofenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=294/296; hallado: m/z=294/296, Rt=1,40 min (60%)
22	4-Amino-6-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=278; hallado: m/z=278, Rt=1,23 min (98%)
24	4-Amino-6-[(3-fluoro-fenil)-metil-amino]-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=278; hallado: m/z=278, Rt=1,26 min (95%)
26	4-Amino-6-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=278; hallado: m/z=278, Rt=1,23 min (98%)
28	4-Amino-6-[(2-cloro-fenil)-metil-amino]-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=294; hallado: m/z=294, Rt=0,95 min (98%)
30	4-Amino-N-hidroxi-6-(metil-o-tolilamino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Secado adicionalmente mediante azeótropo de tolueno, método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=274; hallado: m/z=274, Rt=1,74 min (100%)
32	4-Amino-6-(bencil-metil-amino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=274; hallado: m/z=274, Rt=0,94 min (77%)
35	4-Amino-6-(etil-fenil-amino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=274; hallado: m/z=274, Rt=0,94 min (86%)
38	4-Amino-6-(2,3-dihidro-indol-1-il)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Secado adicionalmente mediante azeótropo de tolueno, Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=272; hallado: m/z=272, Rt=1,48 min (75%)
43	4-Amino-N-hidroxi-6-(isopropil-fenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=288; hallado: m/z=288, Rt=1,10 min (75%)
46	4-Amino-6-(3-cloro-fenilamino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=280/282; hallado: m/z=280/282, Rt=0,97 min (80%)
49	4-Amino-N-hidroxi-6-[metil-(3-trifluorometilfenil)-amino]-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=328; hallado: m/z=328, Rt=1,06 min (60%)
52	4-Amino-N-hidroxi-6-(metil-2,3-difluorofenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=296; hallado: m/z=296, Rt=1,29 min (93%)
64	4-Amino-6-(5-cloro-2-fluoro-fenil-amino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=298; hallado: m/z=298, Rt=1,18 min (58%)
67	4-Amino-6-(2,5-difluoro-fenil-amino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=282; hallado: m/z=282, Rt=1,72 min (77%)
70	4-Amino-6-(2-fluoro-5-metil-fenil-amino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=278; hallado: m/z=278, Rt=1,75 min (94%)
73	4-Amino-6-(3-cloro-2-fluoro-fenil-amino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=298; hallado: m/z=298, Rt=1,18 min (62%)
76	4-Amino-6-(2-fluoro-3-metil-fenil-amino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=278; hallado: m/z=278, Rt=1,78 min (88%)

79	4-Amino-6-(2,3-difluoro -fenil-amino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=282; hallado: m/z=282, Rt=1,51 min (87%)
82	4-Amino-N-hidroxi-6-(3,4-dihidroquinolin-1-il)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=286; hallado: m/z=286, Rt=0,87 min (76%)
85	4-Amino-6-(3-fluoro-fenil-amino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=264; hallado: m/z=264, Rt=0,90 min (53%)
89	4-Amino-N-hidroxi-6-[(2-metoxi-etil)-fenil-amino]-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=304; hallado: m/z=304, Rt=0,94 min (34%)
91	4-Amino-6-(ciclopropilmetil-fenil-amino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=300; hallado: m/z=300, Rt=1,05 min (33%)
97	4-Amino-6-(2-fluoro-fenil-amino)-N-hidroxi-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=264; hallado: m/z=264, Rt=1,16 min (96%)
107	3-({4-Amino-6-[(Z)-N'-hidroxycarbamidoil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)benzoato de metilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=304 hallado: m/z=304, Rt=1,35 min (91%)
110	(Z)-4-Amino-N'-hidroxi-6-[(3-metanosulfonilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carboximidamida	Lote 1 (precipitado): método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=324 hallado: m/z=324, Rt=1,15 min (48%). Lote 2: (filtrado conc.) hallado: m/z=324, Rt=1,15 min (81%)
117	4-Amino-6-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-N'-hidroxi-1,3,5-triazin-2-carboximidamida	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=312 hallado: m/z=312, Rt=2,03 min (92%)
153	4-Amino-6-[(2,4-difluorofenil)(metil)amino]-N'-hidroxi-1,3,5-triazin-2-carboximidamida	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=296 hallado: m/z=296, Rt=1,37 min (98%)
156	4-Amino-6-[(6-fluoropiridin-3-il)(metil)amino]-N'-hidroxi-1,3,5-triazin-2-carboximidamida	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=279 hallado: m/z=279, Rt=1,12 min (83%)
160	4-Amino-N'-hidroxi-6-[(2-metoxietil)(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carboximidamida	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=304 hallado: m/z=304, Rt=1,27 min (95%)
164	4-Amino-6-[(3,4-difluorofenil)amino]-N'-hidroxi-1,3,5-triazin-2-carboximidamida	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=282 hallado: m/z=282, Rt=1,37 min (91%)

5 Producto intermedio 2: 4-Amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo. A 2-amino-4-cloro-6-ciano-[1,3,5]triazina (producto intermedio 3, 243 mg, 1,6 mmol) se le añadió DMF anhidra (5 ml), diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,1 mmol) y N-metil-anilina (184 mg, 1,7 mmol). Se calentó la mezcla a 90°C en un tubo de presión durante 18 h antes de permitir que se enfriase hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se usó directamente sin purificación adicional (138 mg, 39%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=227; hallado: m/z=227, Rt=1,20 min (93%).

Los siguientes carbonitrilos se prepararon según un procedimiento similar al del producto intermedio 2.

5	4-Amino-6-fenil-amino-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=213; hallado: m/z=213, Rt=1,14 min (79%)
23	4-Amino-6-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=245; hallado: m/z=245, Rt=1,41 min (73%)
25	4-Amino-6-[(3-fluoro-fenil)-metil-amino]-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=245; hallado: m/z=245, Rt=1,41 min (82%)

27	4-Amino-6-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=245; hallado: m/z=245, Rt=1,40 min (82%)
29	4-Amino-6-[(2-cloro-fenil)-metil-amino]-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=260; hallado: m/z=261, Rt=1,31 min (60%)
31	Amino-6-(metil-o-tolil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=241; hallado: m/z=241, Rt=1,24 min (94%)

Alternativamente, se preparó 4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo según el siguiente método:

5 A una disolución con agitación de 6-cloro-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (producto intermedio 41, 360 mg, 2,67 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió cianuro de potasio (435 mg, 6,68 mmol). Se agitó la reacción a 120°C bajo nitrógeno durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (80 ml); entonces se extrajo la disolución con disolución ac. al 5% de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 20 ml), y salmuera saturada (2 x 5 ml). Tras la evaporación del disolvente, se purificó el residuo en bruto mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc 1:0 a de 8:2 a 6:4 para proporcionar el producto deseado (380 mg, 63%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=227; hallado: m/z=227, Rt=1,24 min (95%).

10 Los siguientes carbonitrilos se prepararon según un procedimiento similar al producto intermedio 2.

160	4-Amino-N'-hidroxi-6-[(2-metoxietil)(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carboximidamida	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=304 hallado: m/z=304, Rt=1,27 min (95%)
-----	---	--

Producto intermedio 3: 2-Amino-4-cloro-6-ciano-[1,3,5]triazina

15 A 2-amino-4-ciano-6-oxo-1,3,5-triazina (J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1261-2, 2,30 g, 16,8 mmol) se le añadió tricloruro de fosforilo (50 ml, 547 mmol) y se calentó la mezcla a 90°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de verterse sobre agua con hielo (250 ml) y basificar hasta pH 8 con carbonato de sodio sólido. Entonces se extrajo la mezcla en DCM (3 x 250 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado, que se usó en bruto sin purificación adicional (343 mg, 13%). Método C HPLC-EM: 2MH+ requiere m/z=311; hallado: m/z=311, Rt=0,74 min (100%).

Producto intermedio 7: 4-Ciano-N-metil-N-3-metilfenil-[1,3,5]triazin-2,6-diamina

20 A 2-amino-4-cloro-6-ciano-[1,3,5]triazina (preparada de un modo análogo al producto intermedio 3, 46 mg, 296 µmol) se le añadió 1 ml de DMSO anhidro, diisopropiltilamina (77 µl, 444 µmol) y N-metil-m-toluidina (40 mg, 326 µmol). Se calentó la mezcla a 90°C durante 2 h, se permitió que se enfriase y se diluyó con 10 ml acetato de etilo. Entonces se extrajo la mezcla con agua (10 ml), HCl 0,5 M (3 x 10 ml), agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml). Se secó la fase orgánica adicionalmente sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar el producto deseado que se usó directamente sin purificación o caracterización adicional (42 mg, 59%).

Los siguientes carbonitrilos se prepararon según un procedimiento similar al producto intermedio 7.

9	4-Ciano-N-metil-N-4-metilfenil-[1,3,5]triazin-2,6-diamina	Usado directamente sin purificación o caracterización adicional (42 mg, 59%)
11	4-Ciano-N-metil-N-3-metoxifenil-[1,3,5]triazin-2,6-diamina	Usado directamente sin purificación o caracterización adicional (69 mg, 91%)
13	4-Ciano-N-metil-N-4-metoxifenil-[1,3,5]triazin-2,6-diamina	Usado directamente sin purificación o caracterización adicional (56 mg, 73%)
15	4-Ciano-N-metil-N-3-clorofenil-[1,3,5]triazin-2,6-diamina	Usado directamente sin purificación o caracterización adicional (60 mg, 78%)
17	4-Ciano-N-metil-N-4-clorofenil-[1,3,5]triazin-2,6-diamina	Usado directamente sin purificación o caracterización adicional (72 mg, 94%)

Producto intermedio 18: Cloruro de piridin-2-carbonilo

Disponible comercialmente.

Producto intermedio 19: Cloruro de 5-cloro-tiofen-2-carbonilo

Disponible comercialmente.

Producto intermedio 20: Cloruro de 6-ciclopentoxinicotinoilo

- 5 Al ácido 6-ciclopentoxinicotínico (producto intermedio 21, 74 mg, 358 μ mol) se le añadió 2 ml de DCE y cloruro de oxalilo (63 μ l, 716 μ mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a 80°C durante 1 h y tras enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó para dar un aceite transparente (81 mg, 100%). Método B HPLC-EM (en MeOH, identificando el éster metílico): MH+ requiere m/z=222; hallado: m/z=222, Rt=2,19 min (94%).

Los siguientes cloruros de ácido se prepararon de una manera análoga al producto intermedio 20.

56	Cloruro de 1H-pirazol-3-carbonilo	Método C HPLC-EM (en MeOH, identificando el éster metílico): MH+ requiere m/z=127; hallado: m/z=127, Rt=0,65 min (96%)
59	Cloruro de 3-bromo-piridin-2-carbonilo	Método C HPLC-EM (en MeOH, identificando el éster metílico): MH+ requiere m/z=217; hallado: m/z=218, Rt=1,08 min (100%)
88	Cloruro de 5-metoxi-piridin-2-carbonilo	Método C HPLC-EM (en MeOH, identificando el éster metílico): MH+ requiere m/z=168; hallado: m/z=168, Rt=0,95 min (100%)
170	Cloruro de 6-ciclopropilmetoxi-nicotinoilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=208 (éster metílico); hallado: m/z=208, Rt=2,06 min (97%)
172	Cloruro de 6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-nicotinoilo	Método B HPLC-EM: Éster metílico MH+ requiere m/z=224; hallado: m/z=224, Rt=1,69 min (97%)

Producto intermedio 21: Ácido 6-ciclopentoxinicotínico

- 10 Disponible comercialmente.

Producto intermedio 33: 4-Amino-6-(bencil-metil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo

- 15 A N-bencil-6-cloro-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (producto intermedio 34, 350 mg, 1,40 mmol) se le añadió cianuro de tetra-n-butilamonio (1,15 g, 4,28 mmol) y acetonitrilo anhidro (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 1 h, se diluyó con EtOAc (20 ml), se extrajo con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado, que se usó directamente sin purificación adicional (327 mg, 97%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=241; hallado: m/z=241, Rt=1,29 min (86%).

Los siguientes carbonitrilos se prepararon de una manera análoga al producto intermedio 33.

118	4-Amino-6-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carbonitrilo	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=265; hallado: m/z=265, Rt=2,75 min (90%)
-----	---	---

Producto intermedio 34: N-Bencil-6-cloro-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

- 20 A cloruro cianúrico (250 mg, 1,4 mmol) se le añadieron THF anhidro (10 ml), diisopropiletamina (0,36 ml, 2,0 mmol) y N-metilbencilamina (164 mg, 1,4 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 0,5 h y entonces se permitió que se agitase y se calentase hasta temperatura ambiente durante 1,5 h adicionales. Se trató la mezcla de reacción con amoníaco concentrado (d=0,88, 0,4 ml, 6,2 mmol) y se permitió que se agitase a temperatura ambiente durante 18 h.
- 25 Se evaporó el disolvente y se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl ac. 1 M (5 ml) y cloruro de sodio saturado (5 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se usó directamente sin purificación adicional (350 mg, 103%). método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=250; hallado: m/z=250, Rt=1,25 min (95%).

Las siguientes triazin-diaminas se prepararon de una manera análoga al producto intermedio 34.

37	6-Cloro-N-etil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=250; hallado: m/z=250, Rt=1,24 min (99%)
40	4-Cloro-6-(2,3-dihidro-indol-1-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=248; hallado: m/z=248, Rt=2,01 min (100%)

45	6-Cloro-N-isopropil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=264; hallado: m/z=264, Rt=1,29 min (98%)
48	6-Cloro-N-(3-cloro-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=256/258; hallado: m/z=256/258, Rt=1,25 min (85%)
51	6-Cloro-N-metil-N-(3-trifluorometilfenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=304; hallado: m/z=304, Rt=1,34 min (97%)
55	2-Amino-4-cloro-6-(2,3-difluorofenilamino)-[1,3,5]triazina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=258; hallado: m/z=258, Rt=1,61 min (65%)
66	6-Cloro-N-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=274; hallado: m/z=274, Rt=1,86 min (51%)
69	6-Cloro-N-(2,5-difluoro-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=258; hallado: m/z=258, Rt=1,75 min (70%)
72	6-Cloro-N-(2-fluoro-5-metil-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=254; hallado: m/z=254, Rt=1,77 min (97%)
75	6-Cloro-N-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=274; hallado: m/z=274, Rt=1,72 min (55%)
78	6-Cloro-N-(2-fluoro-3-metil-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=254; hallado: m/z=254, Rt=1,67 min (97%)
81	6-Cloro-N-(2,3-difluoro-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=258; hallado: m/z=258, Rt=1,61 min (65%)
84	6-Cloro-4-(3,4-dihidroquinolin-1-il)-[1,3,5]triazin-2-amina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=262; hallado: m/z=262, Rt=1,29 min (100%)
87	6-Cloro-N-(3-fluoro-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=240; hallado: m/z=240, Rt=1,18 min (60%)
99	6-Cloro-N-(2-fluoro-fenil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=240; hallado: m/z=240, Rt=1,61 min (97%)
112	6-Cloro-2-N-(3-metanosulfonilfenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=300/302 hallado: m/z=300/302, Rt=1,45 min (90%)
119	6-Cloro-2-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=289 hallado: m/z=289, Rt=1,79 min (97%)
155	6-Cloro-2-N-(2,4-difluorofenil)-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=272 hallado: m/z=272, Rt=1,84 min (99%)
159	6-Cloro-2-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=241 hallado: m/z=241, Rt=1,40 min (100%)
162	6-Cloro-2-N-(2-metoxietil)-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=280 hallado: m/z=280, Rt=1,76 min (99%)

Producto intermedio 36: 4-Amino-6-(etil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo. Se disolvió 6-cloro-N-etil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (producto intermedio 37, 400 mg, 1,60 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) antes de la adición de cianuro de potasio (200 mg, 3,07 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 120°C en un tubo de presión durante 2 h antes de permitir que se enfriase hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de producto con EtOAc (20 ml), se extrajo con agua (2 x 10 ml), cloruro de sodio saturado (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo el producto deseado y se usó directamente sin purificación adicional (300 mg, 78%). método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=241; hallado: m/z=241, Rt=1,27 min (89%).

Los siguientes nitrilos se prepararon de una manera análoga al producto intermedio 36.

44	4-Amino-6-(isopropil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=255; hallado: m/z=255, Rt=1,33 min (93%)
47	4-Amino-6-(3-cloro-fenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=247/249; hallado: m/z=247/249, Rt=1,38 min (68%)
50	4-Amino-6-[metil-(3-trifluorometilfenil)-amino]-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=295; hallado: m/z=295, Rt=1,43 min (55%)
86	4-Amino-6-(3-fluoro-fenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Usado inmediatamente sin caracterización o purificación adicional
108	3-[(4-Amino-6-ciano-1,3,5-triazin-2-il)amino]benzoato de metilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=271 hallado: m/z=271, Rt=1,74 min (97%)
111	4-Amino-6-[(3-metanosulfonilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carbonitrilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=291 hallado: m/z=291, Rt=1,55 min (81%)
154	4-Amino-6-[(2,4-difluorofenil)(metil)amino]-1,3,5-triazin-2-carbonitrilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=262 hallado: m/z=262, Rt=1,84 min (92%)

157	4-Amino-6-[(6-fluoropiridin-3-il)(metil)amino]-1,3,5-triazin-2-carbonitrilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=246 hallado: m/z=246, Rt=1,58 min (74%)
161	4-Amino-6-[(2-metoxietil)(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carbonitrilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=271 hallado: m/z=271, Rt=1,81 min (97%)

Producto intermedio 39: 4-Amino-6-(2,3-dihidro-indol-1-il)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo

Se cargaron 4-cloro-6-(2,3-dihidro-indol-1-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamina (producto intermedio 40, 680 mg, 2,48 mmol), cianuro de potasio (323 mg, 4,96 mmol) y 18-corona-6 (328 mg, 1,24 mmol) en un matraz de fondo redondo, luego se llevaron a DMF (12 ml). Se introdujo la mezcla resultante en un bloque de calentamiento precalentado hasta 110°C y se agitó bajo nitrógeno durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 56 h. Entonces se diluyó la reacción con EtOAc (60 ml) y se extrajo con disolución ac. al 5% de carbonato de sodio (2 x 10 ml), salmuera (10 ml) y se secó adicionalmente sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la evaporación del disolvente se purificó el residuo en bruto mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc de 1:0 a 8:2 a de 1:1 a 0:1 y se lavó la columna con THF para dar el compuesto del título (155 mg, 26%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=239; hallado: m/z=239, Rt=1,36 min (75%).

Producto intermedio 41: 6-Cloro-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

A una disolución con agitación de (4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-fenil-amina (producto intermedio 42, 2,7 g, 10,58 mmol) en THF (45 ml) se le añadió una disolución de amoniaco acuoso conc. (3 ml, 52,91 mmol). Se permitió que la reacción se agitate a temperatura ambiente durante 1 h, entonces se diluyó la reacción con THF (50 ml), se trató con amoniaco acuoso conc. (1 ml, 17,64 mmol) y se agitó durante 18 h. Se concentró la reacción a vacío y se llevó a DCM (150 ml); entonces se extrajo la disolución con HCl ac. 2 M (2 x 50 ml), y salmuera saturada (20 ml) y se secó adicionalmente sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (2,743 g, 110%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=236; hallado: m/z=236, Rt=1,76 min (88%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,09-7,44 (5H, m), 5,21-5,65 (2H, m), 3,40 (3H, s).

Producto intermedio 42: (4,6-Dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-fenil-amina

A una disolución con agitación de cloruro cianúrico (2 g, 10,84 mmol) en DCM (40 ml) a 0-5°C se le añadió gota a gota una disolución de N-metil-anilina (1,16 ml, 10,84 mmol) y DIPEA (2,08 ml, 12,26 mmol) en DCM (30 ml). Se permitió que la mezcla resultante se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (40 ml) entonces se extrajo la disolución con HCl ac. 2 M (2 x 40 ml) y salmuera saturada (30 ml) y se secó adicionalmente sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,726 g, 99%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=255; hallado: m/z=255, Rt=1,48 min (100%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35-7,42 (2H, m), 7,29 (1H, d), 7,15-7,21 (3H, m), 3,48 (3H, s).

Producto intermedio 53: 2-Amino-4-ciano-6-(2,3-difluorofenil-N-metilamino)-[1,3,5]triazina

A 2-amino-4 ciano-6-(2,3-difluorofenilamino)-[1,3,5]triazina (producto intermedio 54, 332 mg, 1,34 mmol) se le añadieron carbonato de potasio (203 mg, 1,46 mmol), yoduro de metilo (83 µl, 1,34 mmol) y DMF anhidra (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con ácido cítrico ac. 1 M (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 10 ml) y se lavaron los extractos combinados con agua (4 x 10 ml), salmuera saturada (10 ml) y se secaron adicionalmente sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente dio una goma que se cargó sobre una columna de sílice y se eluyó con heptano-acetato de etilo al 30% para dar el compuesto deseado (320 mg, 91%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=262; hallado: m/z=262, Rt=1,76 min (98%).

Producto intermedio 54: 2-Amino-4 ciano-6-(2,3-difluorofenilamino)-[1,3,5]triazina

A 2-amino-4-cloro-6-(2,3-difluorofenilamino)-[1,3,5]triazina (producto intermedio 55, 1,0 g, 3,89 mmol) se le añadió DABCO (540 mg, 4,67 mmol), cianuro de tetra-n-butilamonio (1,15 g, 4,28 mmol) y acetonitrilo anhidro (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 1 h, se diluyó con 50 ml de acetato de etilo, se extrajo con ácido cítrico ac. 1 M (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml), salmuera saturada (50 ml) y se secó adicionalmente sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente dio una goma roja que se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con DCM-acetato de etilo al 2% para dar el compuesto deseado (429 mg, 69%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=249; hallado: m/z=249, Rt=1,64 min (91%).

Los siguientes nitrilos se prepararon de una manera análoga al producto intermedio 54.

65	4-Amino-6-(5-cloro-2-fluoro-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo)	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=265; hallado: m/z=265, Rt=1,84 min (55%)
68	4-Amino-6-(2,5-difluoro-fenil-amino-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo)	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=249; hallado: m/z=249, Rt=2,04 min (67%)
71	4-Amino-6-(2-fluoro-5-metil-fenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=249; hallado: m/z=249, Rt=2,08 min (97%)
74	4-Amino-6-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=265; hallado: m/z=265, Rt=1,82 min (56%)
77	4-Amino-6-(2-fluoro-3-metil-fenilamino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=245; hallado: m/z=245, Rt=2,03 min (84%)
80	4-Amino-6-(2,3-difluoro-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Purificado usando DCM-MeOH al 1% sobre sílice (778 mg, 53%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=249; hallado: m/z=249, Rt=1,63 min (96%)
83	4-Amino-N-hidroxi-6-(3,4-dihidroquinolin-1-il)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=253; hallado: m/z=253, Rt=1,58 min (100%)
98	4-Amino-6-(2-fluoro-fenil-amino-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo)	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=231; hallado: m/z=231, Rt=1,66 min (97%)

Los siguientes oxadiazoles se prepararon según el método 2.

58	N-Metil-N-fenil-6-[5-(3-hidroxipiridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=363; hallado: m/z=363, Rt=3,75 min (100%)
63	3-(3-[4-Amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-2-ol	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=363; hallado: m/z=363, Rt=1,51 min (64%)
102	Éster terc-butílico del ácido 3-(3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=479; hallado: m/z=479, Rt=2,11 min (91%)
106	4-(3-(4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=452; hallado: m/z=453, Rt=2,04 min (100%)
114	3-(3-(4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=439; hallado: m/z=439, Rt=2,02 min (95%)
141	1-[6-(3-(4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]etan-1-ona	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=389; hallado: m/z=389, Rt=1,26 min (78%)
147	Mezcla de 2-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-carboxilato de metilo y 3-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de metilo	Usado sin purificación adicional
150	3-(3-(4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=425; hallado: m/z=425, Rt=4,24 (99%)

Producto intermedio 57: Cloruro de 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinoilo

- 5 Al ácido 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotínico (100 mg, 0,45 mmol) se le añadió DCE (5 ml) y cloruro de oxalilo (60 μ l, 0,68 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a ta durante 1,5 h, entonces se calentó a 80°C durante 2 h y tras enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (110 mg, 100%). Método C HPLC-EM (en MeOH, identificando el éster metílico): MH+ requiere m/z=236; hallado: m/z=236, Rt=1,41 min (95%).

Producto intermedio 60: N-Metil-N-fenil-6-(5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

- 10 A 4-amino-N-hidroxi-6-(metil-3-metilfenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carboxamidina (preparada según un método análogo al producto intermedio 1, 1 g, 3,86 mmol) en tolueno anhidro (2,5 ml) bajo nitrógeno se le añadió anhídrido tricloroacético (845 μ l, 4,63 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se añadió piridina anhidra (2,5 ml) y se agitó la mezcla durante 45 min. Entonces se añadieron piridina anhidra (10 ml), y anhídrido tricloroacético (300 μ ml, 1,64 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se calentó hasta 85°C durante 35 min. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml), y se extrajo la disolución con disolución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio (3 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (1,22 g, 82%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=386; hallado: m/z=386, Rt=2,20 min (77%).

Producto intermedio 61: Ácido 6-metoxi-nicotínico

- 5 Se llevaron terc-butóxido de potasio (323 mg, 2,88 mmol) y metanol (64 μ l, 1,58 mmol) a THF anhidro (6 ml) en un MFR bajo nitrógeno, se agitó la mezcla durante 10 min, momento en el que se añadió lentamente una disolución de 6-cloropiridin-3-carbonitrilo (200 mg, 1,44 mmol) en THF anhidro (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se trató la reacción con metanol (6 μ l, 0,148 mmol), se agitó durante 2 h, luego se trató con metanol (20 μ l, 0,494 mmol), se agitó durante 2 h, luego se trató con terc-butóxido de potasio (50 mg, 0,446 mmol) y se agitó durante 18 h. Entonces se concentró la mezcla a vacío, se suspendió en disolución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (5 x 10 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (10 ml) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (80 mg, 36%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,94 (1 H, s), 8,22 (1 H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 6,82 (1 H, d, J=8,7 Hz), 4,03 (3 H, s).
- 10 **Producto intermedio 62:** Ácido 5-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il][1,2,4]oxadiazol-5-il]-tiofen-2-carboxílico
- 15 A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 5-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-tiofen-2-carboxílico (ejemplo 82, 1,02 g, 2,45 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 5 ml). Se agitó la mezcla durante 18 h, luego se acidificó con ácido clorhídrico (1 M, 10 ml). Se separó por filtración el precipitado formado y se secó a vacío a 50°C durante 2 h para dar el compuesto del título (450 mg, 46%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=396; hallado: m/z=396, Rt=1,84 min (68%).
- Producto intermedio 90:** 4-Amino-6-[(2-metoxi-etil)-fenil-amino]-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo
- 20 Se calentó hasta 100°C una mezcla de 4-amino-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo (preparado de una manera análoga al producto intermedio 5, 100 mg, 470 μ mol), 1-bromo-2-metoxietano (50 μ ml, 0,52 mmol) y carbonato de potasio (130 mg, 0,94 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional (400 mg, >100%, contiene DMF). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=271; hallado: m/z=271, Rt=1,23 min (52%).
- 25 **Producto intermedio 92:** 4-Amino-6-(ciclopropilmetil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo
- 30 A una disolución de 4-amino-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-carbonitrilo (preparada de una manera análoga al producto intermedio 5, 160 mg, 0,75 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió carbonato de potasio (207 mg, 150 μ mol) seguido por bromometil-ciclopropano (111 mg, 830 μ mmol). Se calentó la mezcla a 120°C durante 3 h, se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente antes de extraer en acetato de etilo (10 ml) y lavar con agua (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (300 mg, >100%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=267; hallado: m/z=267, Rt=1,38 min (43%).
- Producto intermedio 93:** Cloruro de 3-metoxipiridin-2-carbonilo
- 35 A una suspensión con agitación de 3-metoxipiridin-2-carboxilato de sodio (producto intermedio 94, ~3,3 mmol) en diclorometano (10 ml) y piridina (5 ml) a 0°C (baño de hielo) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,58 ml, 6,6 mmol). Se agitó la mezcla 10 minutos, luego se añadió DMF (1 gota). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó 2 h, luego se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano (10 ml) y se filtró a través de un tapón de lana de algodón. Se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título como un aceite marrón (0,16 g) que se usó sin purificación o caracterización adicional.
- 40 **Producto intermedio 94:** 3-Metoxipiridin-2-carboxilato de sodio
- A una disolución con agitación de 3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (producto intermedio 95, 0,55 g, 3,3 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió gota a gota disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 4 ml, 4 mmol). Se dejó que la mezcla reposara durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío para dar un sólido blanco, que se usó sin purificación o caracterización adicional.
- 45 **Producto intermedio 95:** 3-Metoxipiridin-2-carboxilato de metilo
- 50 Se agitó una mezcla de 3-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (producto intermedio 96, 1,2 g, 7,8 mmol), carbonato de potasio (1,2 g, 8,7 mmol), yodometano (0,63 ml, 1,0 mmol) y DMF (10 ml) durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo (0,82 g) mediante cromatografía ultrarrápida en columna (5 g de sílice; heptanoacetato de etilo, 1:0 -5:1 -2:1) para dar el compuesto del título como un aceite transparente (0,58 g, 45%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=168; hallado: m/z=168, Rt=0,76 min (100%).

Producto intermedio 96: 3-Hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo

Se calentó a reflujo una mezcla de ácido 3-hidroxipiridin-2-carboxílico (2,0 g, 14,4 mmol), ácido sulfúrico conc. (0,5 ml) y metanol (100 ml) y se agitó durante 48 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas, luego se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en agua (20 ml), se basificó hasta pH 8 usando carbonato de sodio sólido (atención: desprendimiento de gas) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,22 g, 55%). Método C HPCL/EM: MH+ requiere m/z=154; hallado: m/z=154, Rt=0,78 min (100%).

10 Producto intermedio 100: 6-[5-(6-N-Toluenosulfonyl-hidrazonometil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

A (5-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-piridin-2-il)-metanol (preparado de manera análoga al ejemplo 297, 150 mg, 0,40 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (185 mg, 0,44 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó la mezcla de reacción y al residuo en bruto se le añadieron p-toluenosulfonilhidrazida (74 mg, 0,40 mmol) y ácido acético glacial (4 ml). Se calentó la mezcla a 50°C durante 2 h y luego se evaporó. Se llevó el residuo a DCM (5 ml), se extrajo con una disolución ac. 1 M de disolución de bicarbonato de sodio (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro para dar 268 mg de sólido en bruto. Entonces se trituró el sólido con EtOH (4 x 3mL) para dar el compuesto del título (104 mg, 53%) método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=543; hallado: m/z=543, Rt=1,99 min (64%).

20 Producto intermedio 101: 6-[(1R,3R,5S)-5-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-N-fenil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina racémica

Al éster terc-butílico del ácido 3-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico ester (producto intermedio 102, 125 mg, 0,37 mmol) se le añadió DCM (3 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y luego se evaporó. Se llevó el residuo a DCM (5 ml) y se lavó con disolución bicarbonato de sodio 1 M (5 ml), salmuera saturada (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación proporcionó el compuesto del título que se usó directamente durante la siguiente etapa (74 mg, 53%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=379; hallado: m/z=379, Rt=1,37 min (95%).

Producto intermedio 103: Éster 8-terc-butílico del ácido 8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxílico

Al éster terc-butílico del ácido 3-ciano-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (producto intermedio 104, 190 mg, 0,81 mmol) se le añadió hidróxido de potasio (270 mg, 4,83 mmol), EtOH (3 ml) y agua (1 ml). Se calentó la mezcla a 95°C durante 4 h, se permitió que se enfriase y se acidificó hasta pH=2 con una disolución ac. 1 M de ácido cítrico. Entonces se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 5 ml) y se lavaron los extractos combinados con salmuera saturada (10 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación dio el compuesto del título en bruto que se usó directamente sin purificación adicional (190 mg, 94%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=255; hallado: m/z=200 (MH⁻Bu), Rt=1,68 min (76%).

35 Producto intermedio 104: Éster terc-butílico del ácido 3-ciano-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Al éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (300 mg, 1,33 mmol) se le añadió DME (9 ml) y EtOH (0,2 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C cuando se añadieron TOSMIC (530 mg, 2,65 mmol) y terc-butóxido de potasio (609 mg, 5,2 mmol). Se agitó la mezcla hasta temperatura ambiente y entonces se trató a 50°C durante 18 h. Tras este tiempo se evaporó la reacción y se cargó sobre una columna de sílice y se eluyó con heptano-acetato de etilo a del 10% al 30% para dar el compuesto del título (216 mg, 69%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=237; hallado: m/z=237, Rt=1,35 min (86%).

Producto intermedio 105: Clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se combinaron 4-(3-[4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio 106, 934 mg, 2,06 mmol) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) en DCM (5 ml) a 0°C. Se calentó la reacción hasta TA y se dejó agitar durante 18 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (832 mg). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=352 hallado: m/z=353, Rt=1,23 min (100%).

Producto intermedio 109: 3-[(4-Amino-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]benzoato de metilo

Se añadieron 3-aminobenzoato de metilo (0,69 g, 4,55 mmol) y una disolución acuosa de NaOH 1 N (0,91 ml, 0,91 mmol) a una disolución de 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-amina (0,75 g, 4,55 mmol) en una mezcla de MeCN/agua

1:1 (40 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h y temperatura ambiente durante 3 días. Se eliminó el acetonitrilo a vacío y se filtró el sólido blanco resultante en agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 87%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=280/282 hallado: m/z=280/282, Rt=1,69 min (95%).

5 Producto intermedio 113: Sal de clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(pirrolidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina

10 Se añadió lentamente una disolución 4 N de HCl en dioxano (7 ml, 28,2 mmol) a una disolución de 3-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio 114, 1,24 g, 2,82 mmol) en dioxano (15 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,05 g, 100%). Método B HPLC-EM: MH+ (base libre) requiere m/z=339 hallado: m/z=339, Rt=1,20 min (96%).

Producto intermedio 115: 3-(4-Amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo

15 Se añadió cloroacetato de etilo (0,12 g, 0,84 mmol) a una mezcla de (4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-N-hidroxi-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 97, 0,20 g, 0,76 mmol) en piridina (0,12 ml) y tolueno (4 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y a 110°C durante 3 h. Entonces se enfrió la mezcla a temperatura ambiente; se añadieron DCM (20 ml) y HCl ac. 1 M (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 20 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se lavó el residuo en bruto con dietil éter. Se concentró el filtrado orgánico y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (45 mg, 17%). Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=346 hallado: m/z=346, Rt=2,70 min (40%).

Producto intermedio 116: 2-N-(3-Fluorofenil)-6-[5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina

25 Se añadió anhídrido tricloroacético (2,61 ml, 14,3 mmol) a una disolución de 4-amino-6-[(3-fluorofenil)amino]-N-hidroxi-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 97, 3,13 g, 11,9 mmol) en dioxano (60 ml) que contenía tamices moleculares (3 cucharaditas) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3,5 h, a 100°C durante 30 min y a 110°C durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción; se disolvió el residuo resultante en EtOAc (100 ml) y se lavó sucesivamente con HCl ac. 1 M y bicarbonato de sodio ac. saturado. Se concentró la fase orgánica para proporcionar el compuesto del título (4,2 g, 91%) que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

30 Los siguientes amino-oxadiazoles se prepararon según el método 4.

121	N-[1-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=468 hallado: m/z=468, Rt=1,33 min (98%)
132	1-(3-(4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-ol	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=369; hallado: m/z=369, Rt= 1,14 min (69%)
138	4-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	¹ H-RMN (500MHZ, CDCl ₃) δ ppm 7,45 (2H, t), 7,32 (3H, m), 5,13 (2H, s a), 3,72 (4H, s a), 3,61 (3H, s), 3,57 (4H, m) y 1,50 (9H, s)
152	tilo 4-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=454; hallado: m/z=454, Rt=2,00 min (96%)
166	1-(3-[4-Amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-azetidín-3-ol	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=341; hallado: m/z=341, Rt=1,10 min (92%)

Producto intermedio 122: Clorhidrato de 3-(4-fluorofenoxi)azetidina

35 A una disolución con agitación de 1-(difenilmetil)-3-(4-fluorofenoxi)azetidina (producto intermedio 123, 3,2 g, 9,6 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (1,6 ml, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla 10 min, luego se calentó a reflujo durante 6 h. Se añadió más cloroformiato de 1-cloroetilo (1,6 ml) y se continuó calentando durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (20 ml) y se dejó reposar durante la noche. Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se recristalizó el residuo en dietil éter; se rompió el sólido con una espátula, se separó por filtración lavando con dietil éter y se secó a vacío para dar el compuesto

del título como un sólido color crema (1,78 g, 91%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=168 hallado: m/z=168, Rt=0,69 min (92%). ¹H-RMN (250MHZ, DMSO-d6) δ ppm 9,50 (2H, s a), 7,15 (2H, t), 6,89 (2H, dd), 5,03 (1 H, m), 4,39 (2H, m), y 3,93 (2H, m).

Producto intermedio 123: 1-(Difenilmetil)-3-(4-fluorofenoxi)azetidina

5 A una suspensión con agitación de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,80 g, 20 mmol) en DMF anhidra (10 ml) bajo nitrógeno se le añadió gota a gota una disolución de 1-benzhidril-azetidín-3-ol (3,5 g, 15 mmol) en DMF (10 ml) (atención: desprendimiento de gas hidrógeno). Se agitó la mezcla 30 min tras haber cesado el desprendimiento de gas, entonces se añadió gota a gota 1,4-difluorobenceno (1,8 ml, 18 mmol). Se calentó la mezcla hasta 100°C y se agitó durante 12 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en disolución ac. de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de gel de sílice; heptano - EtOAc: 1:0 - 9:1). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se concentraron a vacío, se lavaron con heptano y se secaron a vacío para dar el compuesto del título (3,256 g, 67%).
10 Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=334 hallado: m/z=334, Rt=1,69 min (89%). ¹H-RMN (250MHZ, CDCl₃) δ ppm 7,48-7,39 (4H, m), 7,39-7,12 (6H, m), 6,94 (2H, t), 6,71 (2H, dd), 4,75 (1 H, m), 4,46 (1 H, s), 3,78-3,65 (2H, m), y 3,20-3,07 (2H, m).

Producto intermedio 124; ácido 5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxílico

20 A una disolución de (5-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de metilo) (preparado de manera análoga al ejemplo 279, 500 mg, 1,23 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió una disolución ac. 1 M de hidróxido de sodio (1,85 ml, 1,85 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el sólido resultante en agua (20 ml) y se acidificó la disolución hasta pH 3 con una disolución ac. 1 M de HCl. Se filtró el sólido resultante y se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido beis (418 mg, 87%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=391; hallado: m/z=390,9, Rt=1,16 min (95%).
25

Producto intermedio 126: metanosulfonato de [2-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]metilo, metanosulfonato de [3-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]metilo y metanosulfonato de [2-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]metilo, metanosulfonato de [3-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]metilo (mezcla de regioisómeros)
30

A una disolución de [2-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]metanol y [3-(3-(4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]metanol; (producto intermedio 127- mezcla de regioisómeros, 300 mg, 0,797 mmol) en DCM (25 ml) bajo nitrógeno se le añadió cloruro de metanosulfonilo (93 µl, 1,19 mmol) y trietilamina (177 µl, 1,27 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h y luego se lavó con agua (3 x 25 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (312 mg, 86%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=455; hallado: m/z=455, Rt= 1,25 min (70%).
35

Los siguientes mesilatos se prepararon según el procedimiento descrito para el producto intermedio 126.

128	Éster 5-{3-[4-amino-6-(metil-fenilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-piridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico	Usado inmediatamente en la siguiente etapa
181	4-[(Metanosulfonilo)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=294 hallado: m/z=237 (MH+- tBu), Rt=1,38 min (100%)
189	6-[(Metanosulfonilo)metil]piridin-3-carboxilato de metilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=246 hallado: m/z=246, Rt=1,39 min (78%)
193	6-[1-(Metanosulfonilo)etil]piridin-3-carboxilato de metilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=260 hallado: m/z=260, Rt=1,67 min (85%)
239	4-(Metanosulfonilo)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	¹ H-RMN (500MHZ, CDCl ₃) δ ppm 4,02 (2H, s a), 3,14 (2H, q), 2,98 (3H, m), 1,97 (2H, d), 1,52 (2H, m) y 1,48 (9H, s)
258	Metanosulfonato de [(1R,5S,6S)-3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=282; hallado: m/z=282, Rt=1,01 min (65%)

288	Éster terc-butílico del ácido 3-metanosulfoniloximetil-azetidina-1-carboxílico	Método C HPLC-EM: MNa+ requiere m/z=288; hallado: m/z=288, Rt=1,25 min (100%)
-----	--	---

Producto intermedio 127: [2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piridin-3-il]metanol y [3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piridin-2-il]metanol (mezcla de regioisómeros)

5 A una disolución de éster metílico del ácido 3-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-piridin-2-carboxílico y éster metílico del ácido 2-{3-[4-amino-6-(metil-fenil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-nicotínico (producto intermedio 147-mezcla de regioisómeros, 800 mg, 1,98 mmol) en THF anhidro (75 ml) se le añadió borohidruro de sodio (187 mg, 4,95 mmol) en porciones bajo nitrógeno a 0°C. Se permitió que la disolución se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron hasta sequedad y se trituraron con dietil éter. Se secó el sólido de color amarillo claro aislado a vacío para proporcionar el compuesto del título (540 mg, 73%). Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=377; hallado: m/z=377, Rt= 3,40 min (64%).

Producto intermedio 130: [5-(3-{4-Amino-6-[(2-metoxietil)(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piridin-2-il]metanol

15 A una disolución de 5-(3-{4-amino-6-[(2-metoxietil)(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piridin-2-carboxilato de metilo (ejemplo 311, 212 mg, 0,472 mmol) en THF anhidro (50 ml) a 0°C, bajo nitrógeno, se le añadió borohidruro de sodio (45 mg, 1,18 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h y luego se extinguió con una disolución ac. saturada de cloruro de amonio (10 ml). Se extrajo la disolución en EtOAc (3 x 25 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (186 mg, 94%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=421; hallado: m/z=421, Rt= 1,19 min (73%).

Producto intermedio 131: 1-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-4-ona

25 A una disolución de 1-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-4-ol (producto intermedio 132, 120 mg, 0,325 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (138 mg, 0,325 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió peryodinano de Dess-Martin adicional (138 mg, 0,325 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h adicionales a temperatura ambiente y luego se extinguió con una disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se separó la bicapa resultante y se lavaron las fases orgánicas adicionalmente con una disolución ac. 1 M de HCl (10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante cromatografía en sílice (del 0 al 3% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (impurezas de peryodinano de Dess-Martin (17%) también presentes) (179 mg, 150%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=367; hallado: m/z=367, Rt= 1,14 min (74%).

Producto intermedio 133: 3-[4-Amino-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo

35 Se añadió cloruro de etiloxalilo (0,396 ml, 3,55 mmol) a una disolución de (Z)-4-amino-N'-hidroxi-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 4, 0,792 g, 3,23 mmol) en una mezcla 1:1 de tolueno y piridina (40 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se calentó a 50°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con agua y se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,923 g) sin purificación adicional. Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=328; hallado: m/z=328, Rt=1,77 min (42%).

Producto intermedio 134: 2-N-Fenil-6-[5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina

45 Se añadió lentamente 2,2,2-tricloroacetato de tricloroacetilo (0,875 ml, 4,90 mmol) a una suspensión de (Z)-4-amino-N'-hidroxi-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 4, 1,00 g, 4,08 mmol) en tolueno (20 ml) a 0°C. Se añadió piridina (0,62 ml) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min antes de calentarse a 65°C durante 45 min. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y se añadieron 0,6 equivalentes adicionales de 2,2,2-tricloroacetato de tricloroacetilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min y 65°C durante 40 min. Se concentró la mezcla a vacío. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc (60 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (1,445 g, 95%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=372/374; hallado: m/z=372/374, Rt=1,41 min (72%).

Producto intermedio 135: 6-[5-(6-Cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

Se calentaron a reflujo ácido 6-cloropiridin-3-carboxílico (1 g, 6,35 mmol) y cloruro de tionilo (10 ml, 138 mmol) durante 2 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se sometió el residuo a destilación azeotrópica con dietil éter y se evaporó. Entonces se añadió una porción de este cloruro de ácido (0,75 g, 4,26 mmol) a una disolución de 4-amino-N-hidroxi-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 1, 0,920 g, 3,55 mmol) en piridina (12 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche antes de calentarse hasta 70°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se añadió agua y se agitó la mezcla durante 30 min. Se filtraron los sólidos y se lavaron con agua adicional. Entonces se sometió el sólido a destilación azeotrópica con tolueno y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación en la siguiente etapa. Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=381 hallado: m/z=381, Rt=1,99 min (35%).

Producto intermedio 136: 5-(3-{4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-ol

Preparado según el método descrito para el producto intermedio 135 anterior a partir de ácido 6-hidroxipiridin-3-carboxílico (0,556 g, 4 mmol), cloruro de tionilo (1,2 ml, 16 mmol) y 4-amino-N-hidroxi-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 1, 0,52 g, 2 mmol). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=363 hallado: m/z=363, Rt=1,52 min (87%).

Producto intermedio 139: 2,2,2-Tricloroetanocarboximidato de 1-[6-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]etilo

Se suspendió 1-[6-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]etan-1-ol (producto intermedio 140, 0,400 g, 1,02 mmol) en DCM. Se añadieron tricloroacetoneitrilo (0,123 ml, 1,22 mmol) y 1,8-diazabicyclo[7.1.0]undec-7-eno (unas cuantas gotas) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 19 h. Se añadieron DCM (30 ml) y agua (30 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera (30 ml), antes de secarse sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color dorado-marrón (0,497 g, 91%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=534 hallado: m/z=534, Rt=1,55 min (57%).

Producto intermedio 140: 1-[6-(3-{4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]etan-1-ol

1-[6-(3-{4-Amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]etan-1-ol

Se suspendió 1-[6-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il]etan-1-ona (producto intermedio 141, 0,934 g, 2,40 mmol) en THF (60 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,227 g, 6,01 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (100 ml) y se separó la fase orgánica. Se neutralizó la fase acuosa usando ácido clorhídrico ac. 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (1,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=391 hallado: m/z=391, Rt=1,18 min (84%).

Producto intermedio 142: Mezcla 1:1 de ácido 2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-carboxílico y ácido 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxílico

Se agitaron 4-amino-N'-hidroxi-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-carboximidamida (preparada de una manera análoga al producto intermedio 1, 500 mg, 1,93 mmol) y anhídrido 2,3-piridindicarboxílico (290 mg, 1,92 mmol) en piridina (10 ml) a 80°C durante 18 h y entonces se añadió 1 equivalente adicional de anhídrido 2,3-piridindicarboxílico y se calentó la mezcla adicionalmente a 80°C durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa, método C para proporcionar una mezcla 1:1 de los compuestos del título (135 mg, 18%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=392; hallado: m/z=392, Rt=1,52 y 1,58 min (45 y 53%).

Producto intermedio 143: Ácido 2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-carboxílico

Se acidificó la fase acuosa de la preparación del producto intermedio 147 con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla en bruto de isómeros de ácido que se purificó mediante HPLC preparativa, método C, para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 3%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=391; hallado: m/z=391, Rt=1,62 (100%).

Producto intermedio 144: Ácido 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxílico

5 Se preparó ácido 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxílico a partir de la misma mezcla que se describió en el producto intermedio 143 y se purificó mediante HPLC preparativa, método C, para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 4%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=391; hallado: m/z=391 1,55 (100%).

Producto intermedio 145: Mezcla (3:1) de ácido 3-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico y ácido 2-(metoxicarbonil)piridin-3-carboxílico

10 Se disolvió anhídrido 2,3-piridindicarboxílico (5 g, 33,11 mmol) en MeOH (25 ml) y se calentó la mezcla a 80°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla del título como un sólido blanco (6 g, cuant.). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=182; hallado: m/z=182, Rt=0,75 min (94%).

15 Producto intermedio 146: Mezcla (1:1,25) de ácido 2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-carboxílico y ácido 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxílico

20 Se disolvió una mezcla 3:1 de 2-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-carboxilato de metilo y 3-(3-{4-amino-6-[metil(fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-carboxilato de metilo (producto intermedio 147, 1,4 g, 3,46 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH: THF (40 ml) y luego se añadió hidróxido de sodio ac. 2 M (14 ml) y se agitó la mezcla durante 14 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se acidificó con HCl ac. 1 N (pH 1-2) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml), luego salmuera (50 ml) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa, método C, para proporcionar la mezcla del título (135 mg). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=391; hallado: m/z=391, Rt=1,51 y 1,56 min (59 y 41%).

Producto intermedio 158: 6-Cloro-2-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-N-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

25 A una disolución de 6-cloro-2-N-(6-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (producto intermedio 159, 0,52 g, 2,17 mmol) en DMF (1 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió en porciones hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,0869 g, 2,17 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min, luego se añadió yodometano (0,3 g, 2,17 mmol) y se calentó la mezcla hasta 50°C durante 16 h. Se añadió EtOAc y se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio ac. saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con el 10-50% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (0,089 g, rendimiento del 16%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=255 hallado: m/z=255, Rt=1,52 min (74%).

Producto intermedio 163: N-(2-Metoxietil)anilina

35 Al ácido fenilborónico (5 g, 41,0 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió acetato de cobre (II) (0,78 g, 4,1 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió 2-metoxietanamina (3,08 g, 41,0 mmol) y se agitó la mezcla a 40°C durante 19 h. Entonces se hizo pasar la mezcla a través de un tapón de sílice y luego se purificó mediante FCC, eluyendo con el 10% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (1,065 g, rendimiento del 17%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=152 hallado: m/z=152, Rt=1,08 min (87%).

Producto intermedio 168: 5-Aminopiridin-2-carboxilato de metilo

40 Se disolvió ácido 5-aminopiridin-2-carboxílico (1,60 g, 11,6 mmol) en MeOH (100 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,7 ml, 12,8 mmol) y se calentó la mezcla hasta 80°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se neutralizó añadiendo bicarbonato de sodio ac. 1 M y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (1,813 g, cuant.). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=153 hallado: m/z=153, Rt=0,35 min (mediante EM).

45 Producto intermedio 169: Cloruro de 5-(trifluorometoxi)piridin-2-carbonilo

50 Se agitó una mezcla de 5-(trifluorometoxi)piridin-2-carboxilato de metilo (0,313 g, 1,41 mmol), hidróxido de potasio (0,076 g, 1,35 mmol) en una mezcla 5:1 de MeOH:agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió hidróxido de potasio adicional (0,015 g, 0,267 mmol) en agua (0,2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno para dar el producto intermedio de 5-(trifluorometoxi)piridin-2-carboxilato de potasio (404 mg 100%). Se disolvió una fracción de este producto intermedio (0,173 g, 0,706 mmol) en cloruro de oxalilo (4 ml) y se

agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h antes de evaporarse hasta sequedad y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Producto intermedio 171: Ácido 6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-nicotínico

5 Al ácido 6-cloro-nicotínico (415 mg, 2,59 mmol), se le añadió 3-hidroxitetrahydrofurano (468 mg, 5,16 mmol), hidróxido de potasio (579 mg, 10,3 mmol) y DMSO (5 ml). Se calentó la mezcla a 120°C durante 24 h. Se añadieron hidróxido de potasio (579 mg) y 3-hidroxitetrahydrofurano (468 mg) adicionales y se calentó la mezcla a 120°C durante 24 h. Se permitió que la reacción se enfriase hasta temperatura ambiente, se acidificó hasta pH=1-2 con una disolución ac. 2 M de HCl (13 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 5 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua (5 x 20 ml), salmuera saturada (2 x 20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título como un sólido naranja que se secó a alto vacío para eliminar las trazas de disolvente (209 mg, 39%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=210; hallado: m/z=210, Rt=1,32 min (100%).

Producto intermedio 173: Ácido 6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-carboxílico

15 Se disolvieron ácido 6-cloropiridin-3-carboxílico (1,00 g, 6,347 mmol), ciclopropilmetanol (0,759 ml, 9,520 mmol) e hidróxido de potasio (1,424 g, 25,39 mmol) en DMSO (25 ml) y se calentaron a 100°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente; se añadió agua y se acidificó hasta pH 4-5 con ácido clorhídrico 1 M. Se separó por filtración el precipitado resultante a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,079 g, 88%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=193 hallado: m/z=194, Rt=1,95 min (96%).

Producto intermedio 174: Ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico

20 Se disolvieron ácido 6-cloropiridin-2-carboxílico (1,00 g, 6,347 mmol), 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (0,683 ml, 9,520 mmol) e hidróxido de potasio (1,424 g, 25,387 mmol) en DMSO (25 ml) y se calentaron a 100°C durante 18 h. Volvió a tratarse la mezcla de reacción con hidróxido de potasio (0,356 g, 6,347 mmol) y se calentó a 100°C durante 18 h. Entonces volvió a tratarse la mezcla de reacción con 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (1,367 ml, 19,040 mmol) e hidróxido de potasio (0,356 g, 6,347 mmol) y se calentó a 110°C durante 18 h. Entonces volvió a tratarse la mezcla de reacción con hidróxido de potasio (0,356 g, 6,347 mmol) y 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (0,683 ml, 9,520 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió agua (10 ml) y se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico 1 M. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera (15 ml). Se secó esto sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar una goma marrón. Se purificó el material en bruto mediante FCC (DCM: MeOH, 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,26 g, 90%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=222 hallado: m/z=222, Rt=1,71 min (79%).

30 Producto intermedio 175: Clorhidrato de 4-(metoximetil)piperidina

Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (807 µl, 3,23 mmol) a 4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio 176, 74 mg, 0,323 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h antes de evaporarse hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (47,7 mg, 89%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=130 hallado: m/z=130, Rt=0,24 min.

35 Los siguientes productos intermedios se prepararon según el método descrito para el producto intermedio 175.

120	Clorhidrato de 6-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=368 hallado: m/z=368, Rt=0,99 min (98%)
129	Clorhidrato de 6-[5-(azetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=325; hallado: m/z=325, Rt= 0,94 min (66%)
137	Clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina	Método A HPLC-EM: MH+ requiere m/z=354 hallado: m/z=354, Rt=2,61 min (99%)
149	6-[5-(Azetidín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (reparto DCM / bicarb)	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=325; hallado: m/z=325, Rt=1,04 min (93%)
151	Clorhidrato de 2-N-metil-2-N-fenil-6-[5-(piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=354; hallado: m/z=354, Rt=1,24 min (98%)
167	Clorhidrato de N-fenil-6-(5-piperidin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina	Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=339; hallado: m/z=339, Rt=0,96 min (96%)

177	Clorhidrato de 4-(fenoximetil)piperidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=192 hallado: m/z=192, Rt=1,24 min
182	Clorhidrato de 4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]metil]piperidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=213 hallado: m/z=213, Rt=1,13 min
184	Clorhidrato de 4-[(fenilsulfanil)metil]piperidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=207 hallado: m/z=207, Rt=1,32 min
186	Clorhidrato de 4-[(propan-2-ilsulfanil)metil]piperidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=174 hallado: m/z=174, Rt=1,11 min
200	Clorhidrato de 4-(ciclobutoximetil)piperidina	Método B HPLC-EM: MH+ (base libre) requiere m/z=170 hallado: m/z=170, Rt=0,96 min
211	4-(3,3,3-Trifluoropropiliden)piperidina (reparto DCM / bicarb)	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 5,09 (1H, t), 2,81 (4H, m), 2,73 (2H, m), 2,30 (1H, s. a.) y 2,14 (4H, dd)
220	Clorhidrato de (1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexan-1-amina	Usado en la etapa posterior sin purificación adicional
232	Clorhidrato de 4-metoxi-4-fenilpiperidina	¹ H-RMN (500MHZ, DMSO-d ₆) δ ppm 8,97 (2H, s a), 7,40 (5H, m), 3,18 (2H, m), 3,06 (2H, m), 2,89 (3H, s) y 2,14 (4H, m)
237	Clorhidrato de 4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]piperidina	¹ H-RMN (500MHZ, MeOH-d ₄) δ ppm 3,42 (4H, q), 3,19 (1H, m), 3,10 (2H, t), 2,28 (2H, dd) y 1,76 (2H, m)
244	Clorhidrato de 4-(propan-2-ilsulfanil)piperidina	¹ H-RMN (500MHZ, MeOH-d ₄) δ ppm 3,40 (2H, m), 3,09 (4H, m), 2,21 (2H, m), 1,74 (2H, m) y 1,29 (6H)
246	Clorhidrato de 4-(propano-2-sulfanil)piperidina	¹ H-RMN (500MHZ, MeOH-d ₄) δ ppm 3,33 (2H, m), 2,98 (4H, m), 2,11 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,63 (1H, m) y 1,21 (6H, m)
267	Clorhidrato de 4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil] metil]piperidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=214 hallado: m/z=214, Rt=1,09 min (100%)
269	Clorhidrato de (3S)-3-fenoxipirrolidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=164 hallado: m/z=164, Rt=0,82 min (95%)
271	Clorhidrato de (3R)-3-fenoxipirrolidina	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=164; hallado: m/z=164, Rt=0,72 min (100%)
273	Clorhidrato de (3R)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirrolidina	Usado sin purificación o caracterización adicional
277	Clorhidrato de 4-(ciclopropilmetoxi)piperidina	¹ H-RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 3,69 (1H, m), 3,34 (2H, t), 3,10 (2H, m), 2,00 (2H, ddd), 1,84 (2H, ddd), 1,05 (1H, m), 0,53 (2H, m) y 0,22 (2H, m)

Producto intermedio 176: 4-(Metoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se añadió una disolución de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 1,395 mmol) en DMF (2,5 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,067 g, 1,674 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 min seguido por la adición gota a gota de yodometano (86 µl, 1,395 mmol). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Volvió a tratarse la mezcla de reacción con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,067 g, 1,674 mmol) y yodometano (86 µl, 1,395 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió en DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante FCC (EtOAc:heptano, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,074 g, 23%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=229 hallado: m/z=174 (MH+ tBu) Rt=1,98 min (99%).

Los siguientes éteres se prepararon de una manera análoga al producto intermedio 176.

199	4-[(Ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (calentado hasta 80°C)	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=270 hallado: m/z=214 (MH+- tBu), Rt=2,33 min (83%)
233	4-Metoxi-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (calentado hasta 80°C)	¹ H-RMN (500MHZ, CDCl ₃) δ ppm 7,39 (4H, m), 7,31 (1H, m), 4,04 (2H, d a), 3,17 (2H, s a), 3,00 (3H, s), 2,02 (2H, s a), 1,87 (2H, s a) y 1,49 (9H, s)
278	4-(Ciclopropilmetoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (calentado hasta 80°C)	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3,81 (2H, s), 3,44 (1H, m), 3,29 (2H, d), 3,01 (2H, m), 1,83 (2H, d), 1,50 (11H, m), 1,04 (1H, m), 0,53 (2H, m) y 0,19 (2H, m)

Producto intermedio 178: 4-(Fenoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se combinaron 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 1,393 mmol), fenol (0,122 ml, 1,393 mmol), trifenilfosfina (0,440 g, 1,672 mmol) y N-[(terc-butoxi)carbonil]imino)(terc-butoxi)formamida (0,390 g, 1,672 mmol) en THF (4 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó mediante FCC (EtOAc:heptano, 1:1) para proporcionar un sólido blanco. Se purificó esto mediante trituración con dietil éter para proporcionar el compuesto del título (0,289 g, 71%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=292 hallado: m/z=235 (MH+- tBu), Rt=2,44 min (71%).

Producto intermedio 179: Clorhidrato de 4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidina

- 10 Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2,48 ml, 9,93 mmol) a 4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio 180, 0,289 g, 0,993 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h antes de evaporarse hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,136 g, 59%). Método B HPLC-EM: MH+ (HCl sal) requiere m/z=198 hallado: m/z=198, Rt=0,72 min.

Producto intermedio 180: 4-[(2,2,2-Trifluoroetoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 Se combinaron 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 1,393 mmol), 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (1,00 ml, 13,935 mmol), trifenilfosfina (0,440 g, 1,672 mmol) y N-[(terc-butoxi)carbonil]imino)(terc-butoxi)formamida (0,390 g, 1,672 mmol) en THF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 36 h antes de calentarse hasta 75°C durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó mediante FCC (EtOAc:heptano, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,192 g, 50%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=297 hallado: m/z=242 (MH+- tBu), Rt=2,25 min (100%).
- 20

Los siguientes trifluoroetoxiéteres se prepararon de una manera análoga al producto intermedio 180.

203	4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3,81 (2H, q), 3,61-3,75 (3H, m), 3,15 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,58 (2H, m) y 1,45 (9H, s)
221	N-[(1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=297; hallado: m/z=242 (MH+-56), Rt=2,09 min (100%)

Producto intermedio 183: 4-[(2,2,2-Trifluoroetil)sulfanil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 Se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroetano-1-tiol (0,151 ml, 1,636 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,065 g, 1,636 mmol) en DMF anhidra (3 ml) a 0°C. Entonces se añadió gota a gota una disolución de 4-[(metanosulfonilo)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio 181, 0,320 g, 1,091 mmol) en DMF (4 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (30 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) seguido por salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante FCC (EtOAc:heptano, 20:80) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,288 g, 82%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=313 hallado: m/z=257 (M menos terc-butilo), Rt=2,28 min (97%).
- 30

Producto intermedio 185: 4-[(Fenilsulfanil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó 4-[(fenilsulfanil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo a partir de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato

de terc-butilo (producto intermedio 181, 0,320 g, 1,091 mmol) y tiofenol (0,117 ml, 1,145 mmol) según el método descrito para el producto intermedio 183 para proporcionar el compuesto del título (0,483 g). ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,22 (5H, m), 4,10 (2H, m), 2,83 (2H d), 2,64 (2H, t), 1,84 (2H, d), 1,63 (1H, m), 1,44 (9H, s) y 1,17 (2H, m).

5 Producto intermedio 187: 4-[(Propan-2-ilsulfanil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó 4-[(propan-2-ilsulfanil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo a partir de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio 181, 0,320 g, 1,091 mmol) y propanotiolato de sodio (0,161 g, 1,636 mmol) según el método descrito para el producto intermedio 183 para proporcionar el compuesto del título (0,180 g, 60%). Método B HPCL/EM: MH+ requiere m/z=274 hallado: m/z=218 (M - terc-Bu), Rt=2,51 min.

10 Producto intermedio 188: Ácido 6-[[1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]metil]piridin-3-carboxílico

Se añadió gota a gota 1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,406 ml, 4,483 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) (0,239 g, 5,977 mmol) en THF seco (20 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 6-(metanosulfonilo)metil]piridin-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 189, 0,733 g, 2,989 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos y temperatura ambiente durante 3 días. Se extinguió la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (30 ml). Se separaron las fases, y se extrajo la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 15 ml). Se combinaron los extractos acuosos, se lavaron con EtOAc (1 x 10 ml). Se desechó la fase orgánica y se acidificó la fase acuosa hasta pH 4 usando HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un residuo en bruto marrón. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beis (0,345 g, 46%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=250 hallado: m/z=250, Rt=1,61 min (89%).

Los siguientes éteres se prepararon de una manera análoga al producto intermedio 188, con calentamiento hasta 80°C según fuese apropiado.

191	Ácido 6-[(ciclopropilmetoxi)metil]piridin-3-carboxílico (éster hidrolizado en la reacción)	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=208 hallado: m/z=208, Rt=1,33 min (85%)
192	Ácido 6-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]piridin-3-carboxílico (éster hidrolizado en la reacción)	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=250 hallado: m/z=250, Rt=1,77 min (65%)
196	Ácido 6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-carboxílico (éster hidrolizado en la reacción)	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=236 hallado: m/z=236, Rt=1,44 min (65%)
197	Ácido 6-(ciclobutoximetil)piridin-3-carboxílico	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=208 hallado: m/z=208, Rt=1,38 min (68%)
201	4-(Ciclobutoximetil) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=270 hallado: m/z=214 (MH+- tBu), Rt=2,28 min (35%)
257	(1R,5S,6S)-3-Bencil-6-(fenoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=280; hallado: m/z=280, Rt=1,49 min (100%)
260	(1R,5S,6S)-3-Bencil-6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=258; hallado: m/z=258, Rt=1,29 min (94%)
262	(1R,5S,6S)-3-Bencil-6-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=300; hallado: m/z=300, Rt=1,12 min (92%)
264	(1R,5S,6S)-3-Bencil-6-[(propan-2-ilo)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=246; hallado: m/z=246, Rt=1,27 min (81%)
266	(1R,5S,6S)-3-Bencil-6-[(ciclopentilo)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=272; hallado: m/z=272, Rt=1,40 min (17%)
287	Éster terc-butílico del ácido 3-fenoximetilazetidina-1-carboxílico	Método C HPLC-EM: ((MH+)-terc-butilo) requiere m/z=208; hallado: m/z=208, Rt=1,51 min (100%)

289	Éster terc-butílico del ácido 3-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-azetidina-1-carboxílico	Método C HPLC-EM: ((MH+)-terc-butilo) requiere m/z=208; hallado: m/z=208, Rt=1,51 min (100%)
291	Éster terc-butílico del ácido 4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)-piperidin-1-carboxílico	Método C HPLC-EM: ((MH+)-terc-butilo) requiere m/z=256; hallado: m/z=256, Rt=1,57 min (100%)

Producto intermedio 190: 6-(Hidroximetil)piridin-3-carboxilato de metilo

Se añadió cloruro de calcio (22,7 g, 204,9 mmol) a una suspensión de piridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo (10,0 g, 51,2 mmol) en una mezcla 1:2 de THF:MeOH (300 ml). Se enfrió la mezcla a 0°C, se añadió en porciones borohidruro de sodio (4,85 g, 128,1 mmol). Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadieron 2,5 equivalentes adicionales de borohidruro de sodio y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron THF (100 ml) y MeOH (100 ml) adicionales y se agitó la mezcla durante ~15 h. Se añadieron 2,5 equivalentes adicionales de borohidruro de sodio (nuevo lote) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h. Se vertió lentamente la mezcla sobre agua con hielo y se diluyó con EtOAc (~200 ml). Se filtró el sólido blanco y se desechó. Se separaron las fases del filtrado, se lavó la fase orgánica con agua (3 x 100 ml). Se combinaron los lavados acuosos y volvieron a extraerse con EtOAc (2 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (5,8 g, 73%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=168 hallado: m/z=168, Rt=0,91 min (100%).

Producto intermedio 194: 6-(1-Hidroxietil)piridin-3-carboxilato de metilo

Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de metilmagnesio (1 M en THF) (3,03 ml, 3,03 mmol) a una disolución de 6-formilpiridin-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 195, 0,50 g, 3,03 mmol) en THF (20 ml) a -78 C. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h y se añadió agua (20 ml). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,407 g, 74%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=182 hallado: m/z=182, Rt=1,11 min (98%).

Producto intermedio 195: 6-Formilpiridin-3-carboxilato de metilo

Se añadió peryodinato de Dess-Martin (2,54 g, 5,98 mmol) a una disolución de 6-(hidroximetil)piridin-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 190, 1,00 g, 5,98 mmol) en DCM (75 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h antes de diluirse con DCM (50 ml), se lavó con una mezcla 1:1 de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y tiosulfato de sodio (3 x 75 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,02 g, 105%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=166 hallado: m/z=166, Rt=1,44 min (62%).

Producto intermedio 198: Sal de clorhidrato de 4-[(ciclopropilmetoxi)metil]piperidina

Se añadió una disolución de HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20,0 mmol) a una disolución de 4-[(ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio 199, 0,75 g, 2,77 mmol) en dioxano (3 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h antes de evaporarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido pegajoso de color rosa pálido (0,7 g, 125%). Método B HPLC-EM: MH+ (base libre) requiere m/z=170 hallado: m/z=170, Rt=0,87 min.

Producto intermedio 199: 4-[(Ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió gota a gota una disolución de N-boc-4-piperidinmetanol (0,500 g, 2,322 mmol) en DMF (10 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) (0,186 g, 4,645 mmol) en DMF seca (15 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos y temperatura ambiente durante 10 minutos antes de enfriarse de nuevo y se añadió gota a gota (bromometil)ciclopropano (0,227 ml, 2,322 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 minutos, temperatura ambiente durante 1 h y 80°C durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml). Se combinaron los lavados acuosos y volvieron a extraerse con EtOAc (3 x 20 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,614 g, 98%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=270 hallado: m/z=214 (MH+ tBu), Rt=2,33 min (83%).

Producto intermedio 202: 4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piperidina

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,15 ml) a una disolución de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado de una manera análoga al producto intermedio 203, 1,14 g, 4,0 mmol) en DCM

(10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se concentró la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en bruto en agua y se extrajo el producto con dietil éter (2 veces). Se basificó la fase acuosa hasta pH 10 usando carbonato de potasio sólido y se extrajo con DCM (4 veces). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 83%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,84 (2H, q), 3,53 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,61 (2H, m), 1,76 (2H, m) y 1,54 (2H, s).

Producto intermedio 204: 1-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

Se disolvió 1 H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 7,94 mmol) en DMF (25 ml) y se añadió carbonato de cesio (12,9 g, 39,7 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió gradualmente metanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,4 ml, 19,8 mmol). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (3 x 10 ml) y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con hexano seguido por el 0,5% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,312 g, 19%). Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=209 hallado: m/z=209, Rt=2,08 min (98%).

Producto intermedio 205: 1-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Se preparó 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxilato metilo a partir de la misma mezcla que se describió para el producto intermedio 204 para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,063 g, 4%). Método D HPLC-EM: MH+ requiere m/z=209 hallado: m/z=209, Rt=1,26 min (96%).

Producto intermedio 206: Ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxílico

Se agitó una mezcla de ácido 6-cloropiridin-3-carboxílico (6,0 g, 38,1 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (8,2 ml, 114,2 mmol) e hidróxido de potasio (10,7 g, 190,4 mmol) en DMSO (50 ml) se agitó a 120°C durante 18 h y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron 2 equivalentes de hidróxido de potasio y 1,5 equivalentes de 2,2,2-trifluoroetanol adicionales y se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 18 h. Se acidificó la mezcla con una disolución acuosa concentrada de HCl hasta que apareció un precipitado color crema. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con una disolución acuosa 1 N de HCl antes de disolverse en EtOAc, se lavó 3 veces con una disolución acuosa 1 N de HCl y 3 veces con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (6,9 g, 82%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=222 hallado: m/z=222, Rt=1,24 min (98%).

Producto intermedio 207: Ácido 6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-carboxílico

A una disolución de 6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-carbonitrilo (producto intermedio 208, 189 mg, 0,945 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió hidróxido de potasio (265 mg, 4,72 mmol). Se calentó la disolución a 100°C durante 6 h y entonces se añadió hidróxido de potasio adicional (53 mg, 0,94 mmol). Tras agitar durante 3 h adicionales a 105°C, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad y volvió a disolverse en agua (20 ml). Se acidificó la disolución hasta pH 3 con una disolución ac. 1 M de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (183 mg, 89%). Método C HPLC/EM: MH+ requiere m/z=220; hallado: m/z=220, Rt= 1,12 min (91%).

Producto intermedio 208: 6-(3,3,3-Trifluoropropil)piridin-3-carbonitrilo

A una disolución de 6-metil-nicotinonitrilo (118 mg, 1,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) a -78°C bajo nitrógeno se le añadió diisopropilamina de litio (disolución 2 M en THF/heptano/etilbenceno, 550 µl, 1,1 mmol) gota a gota. Se permitió que la disolución resultante se calentase hasta temperatura ambiente durante 5 min y luego se enfrió de nuevo hasta -78 C. Entonces se añadió 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano (524 mg, 2,5 mmol) a la disolución gota a gota y se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se extinguió con agua; se extrajo la disolución resultante con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se purificaron mediante cromatografía en sílice (el 25% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (191 mg, 95%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=201; hallado: m/z=201, Rt= 1,22 min (86%).

Producto intermedio 209: Ácido 6-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]piridin-3-carboxílico

A una disolución de 6-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]piridin-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 210, 345 mg, 1,37 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió una disolución ac. 2 M de hidróxido de sodio (1,37 ml, 2,74 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h y entonces se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el

residuo restante en agua (20 ml), se acidificó hasta pH 4,5 con una disolución ac. 1 M de HCl y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (300 mg, 93%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=238; hallado: m/z=238, Rt= 1,35 min (98%).

5 Producto intermedio 210: 6-[(2,2,2-Trifluoroetil)sulfanil]piridin-3-carboxilato de metilo

A una disolución de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 90 mg, 2,25 mmol) en THF anhidro (40 ml) a 0°C se le añadió 2,2,2-trifluoro-etanotiol (200 µl, 2,25 mmol) gota a gota bajo nitrógeno. Se agitó la disolución resultante durante 15 min y se añadió a una disolución de éster metílico del ácido 6-cloro-nicotínico (257 mg, 1,5 mmol) en THF anhidro (40 ml) a 0°C gota a gota. Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 h adicionales. Se extinguió la disolución con agua a 0°C y se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron hasta sequedad y se purificaron mediante cromatografía en sílice (el 25% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (370 mg, 98%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=252; hallado: m/z=252, Rt= 1,41 min (94%).

15 Producto intermedio 212: 4-(3,3,3-Trifluoropropiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de bromuro de trifenil(3,3,3-trifluoropropil)fosfonio (producto intermedio 213, 972 mg, 2 mmol) en THF (20 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió terc-butóxido de potasio (235 mg, 2,1 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 15 min y entonces se añadió una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (398 mg, 2 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la disolución durante 1 h adicional a 0°C y luego se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. Se disolvió el sólido en dietil éter (50 ml) y entonces se filtró para eliminar impurezas insolubles. Se evaporó el filtrado hasta sequedad para proporcionar 4-(3,3,3-trifluoropropiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio 212, 0,99 g, trifenilfosfina detectada como impureza) que se usó sin purificación adicional.

25 Producto intermedio 213: Bromuro de trifenil(3,3,3-trifluoropropil)fosfonio

A una disolución de 1,1,1-trifluoro-3-yodo-propano (3 g, 0,0133 mol) en tolueno (20 ml) se le añadió trifenilfosfina (3,51 g, 0,0133 mol). Se calentó la suspensión resultante a 90°C durante 28 h y luego se enfrió hasta ta. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se sonicó en dietil éter (100 ml) durante 5 min. Se filtró el precipitado blanco resultante, se lavó con dietil éter adicional y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (3,89 g, 60%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=359 (sal libre); hallado: m/z=359, Rt= 1,06 min (100%).

Producto intermedio 214: Ácido 5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carboxílico

Se disolvió 5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carbonitrilo (producto intermedio 215, 0,12 g, 0,622 mmol) en EtOH (2 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (35% p/p) (2 ml). Se agitó la mezcla a 90°C durante 3 h y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. Se eliminó el EtOH a vacío. Se recogió el precipitado blanco resultante mediante filtración, se secó a vacío y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se secó a alto vacío durante 6 h para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 90%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=193; hallado: m/z=193, Rt=1,21 min (98%).

Producto intermedio 215: 5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-2-carbonitrilo

Se añadió ciclopropilmetanol (0,120 ml, 1,504 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) (0,072 g, 1,805 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió 4-clorobenzonitrilo (0,139 g, 1,002 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua (2 veces), salmuera (2 veces), se secaron y se evaporaron a vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (hexano:EtOAc de 9:1 a 85:15) para proporcionar el compuesto del título (0,120 g, 69%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=175; hallado: m/z=175, Rt=1,73 min (100%).

Producto intermedio 216: Ácido 6-etoxipiridin-3-carboxílico

Se añadieron polvo de hidróxido de potasio (0,373 g, 12,005 mmol) y EtOH (0,3 ml, 6,002 mmol) a una disolución de ácido 6-cloropiridin-3-carboxílico (0,473 g, 3,001 mmol) en DMSO (12 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 21 h, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa 1 M de HCl. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (356 mg, 71%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=168; hallado: m/z=168,

Rt=1,50 min (95%).

Las siguientes alcoxipiridinas se prepararon de una manera análoga al producto intermedio 216.

217	Ácido 6-(propan-2-iloxi)piridin-3-carboxílico	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=182; hallado: m/z=182, Rt=1,57 min (100%)
218	Ácido 6-(2-metoxietoxi)piridin-3-carboxílico (extraído en EtOAc tras la acidificación)	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=198; hallado: m/z=198, Rt=1,28 min (100%)
219	Ácido 6-ciclobutoxipiridin-3-carboxílico	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=194; hallado: m/z=194, Rt=1,76 min (96%)

Producto intermedio 222: Ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico

5 Se disolvió 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxilato de metilo (producto intermedio 223, 0,650 g, 2,77 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió hidróxido de sodio ac. 2 M (3,46 ml, 6,93 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el MeOH a vacío y se neutralizó la suspensión acuosa añadiendo ácido clorhídrico ac. 2 M (3,5 ml). Se filtró el precipitado resultante, se lavó con dietil éter y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,179 mg, 29%). ¹H-RMN (500MHZ, MeOH-d4) δ ppm 8,41 (1H, d), 8,15 (1H, d), 7,59 (1H, dd) y 4,77 (2H, q).

10 Producto intermedio 223: 5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-2-carboxilato de metilo

15 Se disolvió 5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (producto intermedio 224, 0,610 g, 3,59 mmol) en DMF (5 ml), se añadieron carbonato de cesio (1,40 g, 4,31 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,0 g, 4,31 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se repartió la mezcla entre EtOAc (50 ml) y agua (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc adicional (2 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el material en bruto mediante FCC, eluyendo con un gradiente del 0-50% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,652 g, 77%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) δ ppm 8,40 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,27 (1H, dd), 4,41 (2H, q) y 3,93 (3H, s).

Producto intermedio 224: 5-Hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo

20 Se disolvió ácido 6-hidroxipicolínico (0,500 g, 3,59 mmol) en MeOH (20 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,651 ml, 8,98 mmol), se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La CCF indicó que no había reacción, de modo que se añadió cloruro de tionilo adicional (0,781 ml, 10,77 mmol) y se calentó la mezcla hasta 75°C durante 8 h. Se concentró la mezcla a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,685 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La RMN muestra aproximadamente el 25% de ácido 5-hidroxipicolínico sin reaccionar. ¹H-RMN (500MHZ, MeOH-d4) δ ppm 8,44 (1 H, d), 8,39 (1 H, d), 8,02 (1 H, dd) y 4,09 (3H, s).

Producto intermedio 225: Ácido 5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-2-carboxílico

30 Se disolvió hidróxido de potasio en polvo (0,331 g, 5,90 mmol) en EtOH (2 ml) y se añadió a 5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-2-carbonitrilo (producto intermedio 226, 0,255 g, 1,18 mmol). Se calentó la mezcla hasta 110°C durante 16 h. Tras enfriar se disolvió el residuo en agua (3 ml), se acidificó hasta pH 1 añadiendo ácido clorhídrico ac. al 10% y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como una goma marrón (0,252 g, 91%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=236 hallado: m/z=236, Rt=0,83 min (82%).

Producto intermedio 226: 5-[(2,2,2-Trifluoroetoxi)metil]piridin-2-carbonitrilo

35 Se disolvió 2-cloro-5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridina (producto intermedio 227, 0,537 g, 2,38 mmol) en DMF (6 ml) y se añadió cianuro de zinc (0,279 g, 2,38 mmol). Se desgaseó la mezcla mediante agitación bajo un flujo de nitrógeno durante 10 min. Se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,275 g, 0,24 mmol) y DMF adicional (2 ml) y se calentó la mezcla hasta 100°C en un tubo sellado durante 6 h. Se repartió la mezcla entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) y se lavó la fase orgánica con agua adicional (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para producir un aceite naranja. Se purificó esto mediante FCC, eluyendo con un gradiente del 0-30% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,255 g, 50%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) δ ppm 8,62 (1 H, d), 7,79 (1 H, dd), 7,66 (1 H, d), 4,72 (2H, s) y 3,89 (2H, q).

Producto intermedio 227: 2-Cloro-5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridina

Se disolvió (6-cloropiridin-3-il)metanol (1,0 g, 6,97 mmol) en THF (20 ml), se añadió terc-butóxido de potasio (0,860 g, 7,66 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,78 g, 7,66 mmol) con enfriamiento con hielo y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), se separó la fase orgánica y se neutralizó la fase acuosa hasta pH 6. Entonces se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir un sólido amarillo. Se purificó esto mediante FCC, eluyendo con un gradiente del 0-50% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,537 g, 34%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) δ ppm 8,30 (1 H, d), 7,61 (1 H, dd), 7,30 (1 H, d), 4,61 (2H, s) y 3,82 (2H, q).

Producto intermedio 228: Ácido 6-(ciclohexiloxi)piridin-3-carboxílico

Se combinaron ácido 6-cloronicotínico (0,500 g, 3,17 mmol), hidróxido de potasio en polvo (0,712 g, 12,69 mmol) y ciclohexanol (0,636 g, 6,35 mmol) en DMSO (12 ml) y se calentaron en un tubo sellado hasta 100°C durante 18 h y luego hasta 120°C durante 21 h. Se acidificó la mezcla hasta pH 1 añadiendo ácido clorhídrico 2 M. Entonces se dejó que la mezcla reposara a temperatura ambiente durante la noche y se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (0,389 g, 55%). ¹H-RMN (500MHZ, MeOH-d₄) δ ppm 8,76 (1 H, d), 8,19 (1 H, dd), 6,79 (1 H, d), 5,11 (1 H, m), 2,03 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,64 (1 H, m), 1,56 (2H, m), 1,47 (2H, m) y 1,38 (1H, m).

Producto intermedio 229: Ácido 6-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]piridin-3-carboxílico

Se combinaron ácido 6-cloronicotínico (0,500 g, 3,17 mmol), hidróxido de potasio en polvo (0,712 g, 12,69 mmol) y 1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,724 g, 6,35 mmol) en DMSO (12 ml) y se calentaron en un tubo sellado hasta 100°C durante 18 h. Se acidificó la mezcla hasta pH 1 añadiendo ácido clorhídrico 2 M. Entonces se dejó que la mezcla reposara a temperatura ambiente durante la noche y se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (0,527 g, 71%). ¹H-RMN (500MHZ, MeOH-d₄) δ ppm 8,82 (1 H, d), 8,29 (1 H, dd), 6,94 (1 H, d), 5,96 (1 H, m) y 1,52 (3H, d).

Producto intermedio 230: Ácido 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-carboxílico

Se disolvió 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 231, 0,240 g, 0,91 mmol) en EtOH (7,5 ml) y se añadió hidróxido de sodio ac. 2 M (1,37 ml, 2,74 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces se concentró la mezcla hasta un volumen mínimo y se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 2 M. Se extrajo la mezcla con DCM, se separó la fase orgánica y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,102 g, 48%). ¹H-RMN (250MHZ, MeOH-d₄) δ ppm 8,76 (1 H, d), 8,20 (1 H, dd), 6,80 (1 H, d), 4,61 (2H, t) y 2,71 (2H, m).

Producto intermedio 231: 6-(3,3,3-Trifluoropropoxi)piridin-3-carboxilato de etilo

Se disolvió 3,3,3-trifluoropropanol (0,338 g, 2,96 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió terc-butóxido de potasio (0,332 g, 2,96 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió 6-cloronicotinato de etilo (0,500 g, 2,69 mmol), se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió salmuera (10 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir un aceite amarillo. Se purificó esto mediante FCC, eluyendo con un gradiente del 0-10% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,240 g, 34%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La RMN muestra aproximadamente el 15% de 6-cloronicotinato de etilo sin reaccionar. ¹H-RMN (500MHZ, MeOH-d₄) δ ppm 8,75 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 4,55 (2H, t), 4,31 (2H, q), 2,57 (2H, m) y 1,33 (3H, t).

Producto intermedio 234: 4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se combinaron 4-hidroxi-4-fenilpiperidina (1,0 g, 5,64 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,35 g, 6,21 mmol) en DCM (30 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla con DCM (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio ac. saturado (3 x 30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (1,759 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃): 7,50 (2H, d), 7,40 (2H, t), 7,31 (1 H, t), 4,06 (2H, s a), 3,27 (2H, s a), 2,03 (2H, s a), 1,73 (2H, d) y 1,51 (9H, s).

50 Producto intermedio 235: Ácido 6-(oxan-4-iloxi)piridin-3-carboxílico

Se disolvió 6-(oxan-4-iloxi)piridin-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 236, 0,239 g, 0,95 mmol) en EtOH (5 ml), se añadió hidróxido de sodio ac. 2 M (1,43 ml, 2,85 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla a vacío y se acidificó el residuo hasta pH 6 añadiendo ácido clorhídrico ac. 2 M. Entonces se extrajo la mezcla con DCM, seguido por cloroformo/isopropanol. Se separó la fase orgánica usando una frita hidrófoba y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,162 g, 47%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=224 hallado: m/z=224, Rt=1,06 min (91%).

Producto intermedio 236: 6-(Oxan-4-iloxi)piridin-3-carboxilato de etilo

Se disolvió oxan-4-ol (0,302 g, 2,96 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió terc-butóxido de potasio (0,332 g, 2,96 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió 6-cloronicotinato de etilo (0,500 g, 2,69 mmol), se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió agua (5 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con un gradiente del 5-20% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,239 g, 35%). ¹H-RMN (250MHZ, CDCl₃) δ ppm 8,80 (1 H, dd), 8,14 (1 H, m), 6,73 (1 H, dd), 5,25 (1 H, m), 4,39 (2H, dq), 3,96 (2H, m), 3,60 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,81 (2H, m) y 1,40 (3H, dt).

Producto intermedio 238: 4-[(2,2,2-Trifluoroetil)sulfanil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 2,2,2-trifluoroetanol (0,133 ml, 1,49 mmol) en DMF y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,060 g, 1,49 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió 4-(metanosulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio 239, 0,320 g, 1,15 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Entonces se diluyó la mezcla con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (10 ml), seguido por bicarbonato de sodio ac. saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para producir un aceite de color amarillo pálido. Se purificó esto mediante FCC, eluyendo con un gradiente del 0-20% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,197 g, 57%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) δ ppm 4,02 (2H, s), 3,14 (2H, q), 2,98 (3H, m), 1,97 (2H, d), 1,52 (2H, m) y 1,48 (9H, s).

Producto intermedio 240: Ácido 6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-carboxílico

Se disolvió 6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 241, 0,089 g, 0,36 mmol) en EtOH (2 ml), se añadió hidróxido de sodio ac. 2 M (0,53 ml, 1,07 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla a vacío y se acidificó el residuo hasta pH 6 añadiendo ácido clorhídrico 2 M. Entonces se concentró la mezcla y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (0,136 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=223 hallado: m/z=223, Rt=0,38 min (17% by ELS).

Producto intermedio 241: 6-[(1-Metilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-carboxilato de etilo

Se preparó 6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-carboxilato de etilo a partir de 1-metilpirrolidin-3-ol (0,161 g, 1,59 mmol) y 6-cloronicotinato de etilo (0,269 g, 1,45 mmol) según el método descrito para el producto intermedio 236. Se purificó el material en bruto mediante FCC, eluyendo con un gradiente del 0-20% de MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,089 g, 25%). ¹H-RMN (250MHZ, CDCl₃) δ ppm 8,82 (1H, m), 8,13 (1H, dt), 6,74 (1H, m), 5,43 (1H, m), 4,39 (2H, dq), 2,82 (3H, m), 2,40 (3H, s), 2,39 (2H, m), 2,04 (1 H, m) y 1,40 (3H, dt).

Producto intermedio 242: Ácido 6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-carboxílico

Se disolvió 6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-carboxilato de metilo (producto intermedio 243, 0,453 g, 1,62 mmol) en MeOH (5 ml), se añadió hidróxido de sodio ac. 2 M (1,62 ml, 3,24 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se concentró la mezcla a vacío y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M. Se separó por filtración el precipitado resultante y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,245 g, 57%). ¹H-RMN (500MHZ, MeOH-d₄) δ ppm 8,79 (1H, d), 8,23 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 4,55 (2H, dd), 4,03 (2H, q) y 4,01 (2H, dd).

Producto intermedio 243: 6-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-carboxilato de metilo

Se disolvió 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etanol (0,462 g, 3,21 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió terc-butóxido de potasio (0,360 g, 3,21 mmol), se agitó la mezcla durante 5 min y se añadió 6-cloronicotinato de metilo (0,500 g, 2,91 mmol). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió salmuera (10 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de

sodio y se concentraron para producir un aceite amarillo, que se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,453 g, 56%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) δ ppm 8,73 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 4,50 (2H, t), 3,93 (2H, t), 3,87 (2H, q) y 3,84 (3H, s).

Producto intermedio 245: 4-(Propan-2-ilsulfanil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se combinaron 4-(metanosulfonilo)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio 239, 0,320 g, 1,15 mmol) y 2-propanotiolato de sodio (0,147 g, 1,50 mmol) en DMF (3 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. Entonces se diluyó la mezcla con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para producir un aceite amarillo. Se purificó esto mediante FCC, eluyendo con un gradiente del 0-20% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,179 g, 60%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) δ ppm 3,88 (2H, s a), 2,94 (1H, m), 2,86 (2H, m), 2,77 (1 H, m), 1,83 (2H, d), 1,42 (2H, m), 1,38 (9H, s) y 1,20 (6H, d).
- 10

Producto intermedio 247: 4-(Propano-2-sulfanil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 Se disolvió 4-(propan-2-ilsulfanil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado de una manera análoga al producto intermedio 245, 0,160 g, 0,62 mmol) en DCM (3 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,138 g, 0,62 mmol), se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico adicional (0,040 g, 0,18 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces se diluyó la mezcla con DCM (10 ml) y se lavó con tiosulfato de sodio ac. saturado (10 ml). Se separó la fase orgánica y se purificó mediante FCC, eluyendo con el 50-100% de EtOAc en heptano seguido por el 10% de MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,124 g, 73%). Método C HPLC-EM: MH+ requiere m/z=276 hallado: m/z=298 (M+Na), Rt=1,14 min (100%).
- 20

Producto intermedio 248: Ácido 4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]benzoico

- 25 Se disolvió 4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]benzoato de metilo (producto intermedio 249, 1,05 g, 4,23 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió hidróxido de sodio ac. 2 M (6,4 ml, 12,69 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces se añadió THF (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. Entonces se concentró la mezcla a vacío y se acidificó el residuo añadiendo ácido clorhídrico 2 M. Se diluyó la mezcla con un poco de agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,974 g, 98%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) δ ppm 8,14 (2H, d), 7,49 (2H, d), 4,79 (2H, s) y 3,91 (2H, q).
- 30

Producto intermedio 249: 4-[(2,2,2-Trifluoroetoxi)metil]benzoato de metilo

- 35 Se disolvió 2,2,2-trifluoroetanol (0,35 ml, 4,80 mmol) en THF (2 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió en porciones hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,192 g, 4,80 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió una disolución de 4-(bromometil)benzoato de metilo en THF (3 ml), se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y luego se calentó hasta 50°C durante 3 h. Entonces se diluyó la mezcla con agua (15 ml) y EtOAc (20 ml). Se separó la fase orgánica y se neutralizó la fase acuosa con ácido clorhídrico 1 M. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un residuo oleoso incoloro (1,05 g, 97%). ¹H-RMN (500MHZ, CDCl₃) δ ppm 7,95 (2H, d), 7,33 (2H, d), 4,64 (2H, s), 3,83 (3H, s) y 3,77 (2H, q).
- 40

Producto intermedio 250: Ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-carboxílico

- 45 Se añadió hidróxido de potasio en polvo (712 mg, 12,7 mmol) a una mezcla de ácido 6-cloronicotínico (500 mg, 3,17 mmol) y 2,2-difluoroetanol (520 mg, 6,35 mmol) en DMSO (15 ml) y se agitó la mezcla a 120°C durante 14 h. Se añadieron dos equivalentes adicionales de 2,2-difluoroetanol e hidróxido de potasio y se calentó la mezcla durante 24 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml), se acidificó con HCl ac. 1 N (hasta pH 1) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 25 ml), luego salmuera (50 ml) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido beis (620 mg, 96%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=204; hallado: m/z=204, Rt=1,54 min (90%).
- 50

Producto intermedio 251: (1R,5S,6S)-6-[(2,2,2-Trifluoroetoxi)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

- Se combinaron (1R,5S,6S)-3-bencil-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (producto intermedio 252, 360 mg, 1,26 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (al 20% en peso, 108 mg, 0,15 mmol) en EtOH (95 ml) y se calentó la mezcla hasta 50°C bajo una atmósfera de 4 bar de hidrógeno durante 18 h. Se filtró la mezcla a través de Celite, se añadió catalizador nuevo al filtrado y se calentó la mezcla hasta 60°C bajo una atmósfera de 4 bar de hidrógeno durante 14 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título as un aceite (203 mg, 82%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=196; hallado: m/z=196,

Rt=0,23 min (mediante EM).

Los siguientes productos intermedios se prepararon de una manera análoga al producto intermedio 251.

256	(1R,5S,6S)-6-(Fenoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=190; hallado: m/z=190, Rt=1,09 min (92%)
259	(1R,5S,6S)-6-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=168; hallado: m/z=168, Rt=0,87 min (mediante EM)
261	(1R,5S,6S)-6-[(3,3,3-Trifluoropropoxi)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=210; hallado: m/z=210, Rt=0,87 min (mediante EM)
263	(1R,5S,6S)-6-[(Propan-2-iloxi)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=156; hallado: m/z=156, Rt=0,65 min (mediante EM)
265	(1R,5S,6S)-6-[(Ciclopentiloxi)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano	Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=182; hallado: m/z=182, Rt=1,08 min (mediante EM)

Producto intermedio 252: (1R,5S,6S)-3-Bencil-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (320 µl, 4,13 mmol) a una disolución de [(1R,5S,6S)-3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metanol (producto intermedio 253, 600 mg, 2,95 mmol) y trietilamina (620 µl, 4,43 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 3 h y luego se añadió cloruro de amonio ac. saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml), luego salmuera (20 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio de mesilato deseado. Se agitó una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol (255 µl, 3,54 mmol) e hidruro de sodio (dispersión al 10 60% en aceite mineral, 141 mg, 3,54 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C durante 30 minutos y entonces se añadió a una disolución del producto intermedio de mesilato en DMF (5 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió cloruro de amonio ac. saturado (20 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (4 x 15 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3 x 20 ml), luego salmuera (20 ml), se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (el 40% de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (360 mg, 42%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=286; hallado: m/z=286, Rt=1,24 min (73%).

Producto intermedio 253: [(1R,5S,6S)-3-Bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]metanol

20 Se añadió gota a gota una disolución de hidruro de aluminio y litio (5,6 g, 147,5 mmol) en THF seco (50 ml) a una disolución de (1R,5S,6S)-3-bencil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (producto intermedio 254, 10 g, 36,6 mmol) a 0°C, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se calentó a 70°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se extinguió con cloruro de amonio ac. saturado (5 ml) seguido por agua (1 ml) y se agitó durante 1 h. Se separó el residuo por filtración y se lavó con EtOAc. Se secó el filtrado sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (7,7 g, cuant.). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=204; hallado: m/z=204, Rt=0,67 min (60%).

25 Producto intermedio 254: (1R,5S,6S)-3-Bencil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

30 Se calentó 5-bencil-4,6-dioxo-1H,3aH,4H,5H,6H,6aH-pirrol[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 255, 40 g, 132,9 mmol) en un matraz de 500 ml a 190°C. Tras el desprendimiento de nitrógeno, se añadió en porciones 5-bencil-4,6-dioxo-1H,3aH,4H,5H,6H,6aH-pirrol[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo adicional (3 x 10 g) y se calentó la mezcla durante 30 min hasta que se detuvo el desprendimiento de gas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta -30°C y se agitó durante 30 min. Se filtró la mezcla y se lavó con dietil éter frío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (26,1 g, 40%). Método B HPLC/EM: MH+ requiere m/z=274; hallado: m/z=274, Rt=1,96 min (82%).

Producto intermedio 255: 5-Bencil-4,6-dioxo-1H,3aH,4H,5H,6H,6aH-pirrol[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

35 Se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (30,3 ml, 288,5 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a una disolución de N-bencilmaleimida (49,5 g, 264,7 mmol) en dietil éter (300 ml) y se agitó la mezcla durante 4 días a temperatura ambiente. Se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó con dietil éter (100 ml) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (72 g, 90%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=302; hallado: m/z=302, Rt=1,74 min (83%).

Producto intermedio 268: 4-[(2,2,2-Trifluoroetil)sulfanil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroetano-1-tiol (471 μ l, 3,41 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,065 g, 1,636 mmol) en DMF seca (10 ml) a 0°C y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió gota a gota una disolución de 4-[(metanosulfonilo)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado de una manera análoga al producto intermedio 181, 1 g, 3,41 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio ac. saturado (25 ml), luego salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (1,13 g, cuant.). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=314
10 hallado: m/z=258 (MH+ tBu), Rt=2,39 min (98%).

Producto intermedio 270: (3S)-3-Fenoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,19 g, 5,87 mmol) a una mezcla enfriada con hielo de (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,34 mmol), fenol (0,5 g, 5,34 mmol) y trifenilfosfina (1,5 g, 5,8 mmol) en THF (14 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces se concentró la mezcla a vacío y se trituró el residuo dos veces con dietil éter. Se separó por filtración el sólido resultante y se desechó. Se lavó el filtrado con hidróxido de sodio ac. 1 M, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con el 10% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (0,893 g, 63%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=208 hallado: m/z=208, Rt=2,20 min (91%).

Producto intermedio 272: (3R)-3-Fenoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se preparó (3R)-3-fenoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo a partir de (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,43 g, 2,286 mmol) según el método descrito para el producto intermedio 270 para proporcionar el compuesto del título (0,312 g, rendimiento del 51%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=208 hallado: m/z=208, Rt=2,20 min (100%).

Producto intermedio 274: (3R)-3-(2,2,2-Trifluoroetoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (2,96 g, 12,83 mmol) a una mezcla enfriada con hielo de (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 10,70 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (10,70 g, 106,95 mmol) y trifenilfosfina (3,37 g, 12,83 mmol) en THF (24 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante 16 h. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo mediante FCC, eluyendo con un gradiente de EtOAc en heptano. Se lavó el sólido blanco recogido con heptano y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título (1,263 g, 44%), que se usó sin purificación adicional. Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=270 hallado: m/z=214 (M menos terc-butilo), Rt=2,02 min (82%).
30

Producto intermedio 275: Ácido 6-[(ciclopropilmetil)sulfanil]piridin-3-carboxílico

35 Se preparó ácido 6-[(ciclopropilmetil)sulfanil]piridin-3-carboxílico a partir de ácido 6-sulfanilpiridin-3-carboxílico (0,5 g, 3,22 mmol) y (bromometil)ciclopropano (0,44 g, 3,22 mmol) según el método descrito para el producto intermedio 276 para proporcionar el compuesto del título (0,521 g, 61%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=210 hallado: m/z=210, Rt=1,77 min (79%).

Producto intermedio 276: Ácido 6-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfanil]piridin-3-carboxílico

40 A una disolución con agitación de ácido 6-sulfanilpiridin-3-carboxílico (0,5 g, 3,22 mmol) en EtOH (50 ml) a 0°C se le añadió acetato de sodio (0,26 g, 3,22 mmol) y 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (0,72 g, 3,22 mmol) y se calentó la mezcla a 80°C durante 24 h. Se concentró la mezcla a vacío, se añadió agua y se acidificó la mezcla hasta pH 4 usando ácido acético. Se recogió el precipitado amarillo resultante mediante filtración y se purificó mediante FCC, eluyendo con el 2% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (0,459 g, 57%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=252; hallado: m/z=252, Rt=1,84 min (91%).

Producto intermedio 279: Ácido 5-(2,2,2-trifluoroetilamino)-piridin-2-carboxílico ácido

45 Se disolvió éster metílico del ácido 5-(2,2,2-trifluoroetilamino)-piridin-2-carboxílico (producto intermedio 280, 75 mg, 0,320 mmol) en una mezcla de THF (0,75 ml) y agua (0,25 ml) y se añadió hidróxido de litio monohidratado (27 mg, 0,640 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con agua (5 ml), se llevó a aproximadamente pH 4 mediante la adición de HCl 1 M, luego se extrajo con DCM (4 x 9 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (51 mg, 72%). Método B HPLC-EM: MH+ requiere m/z=221; hallado: m/z=221, Rt=1,30 min (100%).
50

Producto intermedio 280: Éster metílico del ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-piridin-2-carboxílico

5 Se disolvieron 5-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (producto intermedio 168, 200 mg, 1,31 mmol) y carbonato de cesio (642 mg, 1,97 mmol) en DMF anhidra (2 ml) y se agitaron bajo nitrógeno durante 10 min. Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (246 μ l, 1,70 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron carbonato de cesio (642 mg, 1,97 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (246 μ l, 1,70 mmol) adicionales y se agitó la mezcla a 85°C durante 6 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml), luego salmuera (20 ml) y entonces se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (el 0-10% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 24%). Método B HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=235; hallado: m/z=235, Rt=1,76 min (84%).

Producto intermedio 281: Ácido 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-carboxílico

15 Se cargaron ácido 2-cloropiridin-4-carboxílico (200 mg, 1,27 mmol), terc-butóxido de potasio (381 mg, 3,81 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (2,6 ml) en un tubo sellado bajo nitrógeno y se agitaron a 170°C durante 3 h. Se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml) y se agitó la reacción a 170°C durante 17 h. Se evaporó la mezcla a vacío y se disolvió el residuo en agua (5 ml). Se añadió HCl 2 M para llevar la disolución hasta pH 5 y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 10 ml). Entonces se añadió HCl 2 M a la fase acuosa para llevar la disolución hasta pH 3 y se extrajo la mezcla con DCM (4 x 6 ml). Se lavaron las extracciones orgánicas combinadas con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (210 mg, 75%). Método C HPCL/EM: MH⁺ requiere m/z=222; hallado: m/z=222, Rt=1,26 min (95%).

20 Producto intermedio 282: Ácido 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

25 Se disolvió ácido 2-fluoropiridin-3-carboxílico (200 mg, 1,42 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) y se añadió terc-butóxido de potasio (477 mg, 4,25 mmol). Entonces se calentó la mezcla hasta 90°C durante 4 h. Se diluyó la mezcla con agua (4 ml), se añadió HCl 2 M para llevar la disolución hasta pH 4 y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 4 ml). Se añadió HCl 2 M a la fase acuosa para llevar la disolución hasta pH 3 y se extrajo la mezcla con DCM (4 x 5 ml). Se secaron las extracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 32%). Método C HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=222; hallado: m/z=222, Rt=1,17 min (100%).

Producto intermedio 283: Ácido 3-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico

30 Se cargaron ácido 3-fluoropiridin-2-carboxílico (150 mg, 1,06 mol), 2-metoxietanol (1,5 ml) y terc-butóxido de potasio (356 mg, 3,18 mmol) en un tubo sellado bajo nitrógeno, luego se agitaron a 100°C durante 18 h. Entonces se diluyó la mezcla con agua (3 ml), se añadió HCl 1 M para llevar la disolución hasta pH 5 y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 5 ml). Se añadió HCl 1 M a la fase acuosa para llevar la disolución hasta pH 3 y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 5 ml). Se secaron las extracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título como una goma marrón (54 mg, 26%). Método C HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=198; hallado: m/z=198, Rt=0,29 min.

Producto intermedio 285: Ácido 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico

40 Se cargó terc-butóxido de potasio (954 mg, 8,51 mmol) en un tubo sellado con 2,2,2-trifluoroetanol (4 ml) y ácido 3-fluoropiridin-2-carboxílico (400 mg, 2,84 mmol) y se calentó la mezcla hasta 130°C durante 26 h, luego hasta 150°C durante 4 h, y luego hasta 120°C durante aproximadamente 18 h. Se diluyó la mezcla con agua (6 ml) y se lavó con DCM (2 x 4 ml), que entonces se desechó. Se añadió HCl 1 M para llevar la disolución hasta pH 7 y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 4 ml). Se repitió el procedimiento de extracción como anteriormente a pH 5, 4 y 3. Se secaron las extracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (305 mg, 49%). Método B HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=222; hallado: m/z=222, Rt=0,73 min (100%).

45 Producto intermedio 286: Ácido 3-ciclobutoxi-piridin-2-carboxílico

Se suspendió terc-butóxido de potasio (358 mg, 3,19 mmol) en ciclobutanol (0,5 ml), se añadió ácido 3-fluoropiridin-2-carboxílico (150 mg, 1,06 mmol) y se agitó la reacción a 100°C durante 18 h. Se evaporó la mezcla a vacío para proporcionar el compuesto del título (se supuso una conversión del 100%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Método C HPLC-EM: MH⁺ requiere m/z=194; hallado: m/z=194, Rt=0,83 min (100%).

50 Producto intermedio 290: Ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-furan-2-carboxílico

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 60 mg, 1,50 mmol) a 2,2,2-trifluoroetanol (99 μ l,

1,38 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 20 min. Entonces se añadió éster metílico del ácido 5-clorometilfuran-2-carboxílico (200 mg, 1,15 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h, luego a 60°C durante 3 h, luego a 100°C durante 3 h. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 30 mg, 0,75 mmol) bajo nitrógeno y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 30 mg, 0,75 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (30 ml), luego se lavó con bicarbonato de sodio ac. saturado (4 x 6 ml), cloruro de amonio ac. saturado (2 x 6 ml) y luego salmuera (6 ml). Se combinaron las extracciones acuosas y se llevaron hasta pH 1 mediante la adición de HCl 2 M y entonces se extrajeron con DCM (5 ml). Se lavaron las extracciones orgánicas combinadas con agua (3 x 6 ml), luego salmuera (6 ml) y luego se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (123 mg, 48%), que se usó sin purificación adicional. Método C HPLC-EM: (MH+) requiere m/z=225; hallado: m/z=252, Rt=1,15 min (97%).

El producto intermedio 125, producto intermedio 148, producto intermedio 165 y producto intermedio 284 no existen.

15 Datos biológicos

Ensayo electrofisiológico de fijación de voltaje de células completas

Se considera la electrofisiología de fijación de voltaje la técnica de referencia para la investigación de la función y farmacología de canales iónicos. Usando este método, pueden medirse las corrientes de canales de sodio en células, que expresan de manera estable (o de manera transitoria) el subtipo de canal de sodio de interés. La aplicación de compuestos durante tales experimentos proporciona una medida funcional de la actividad y potencia de compuestos que afectan al canal iónico de interés.

Los estudios electrofisiológicos pueden realizarse usando técnicas fijación de voltaje automatizadas o manuales. Los instrumentos de fijación de voltaje automatizados adecuados para este trabajo incluyen la plataforma Ion Works HT (MDS), Ion Works Quattro (MDS), PatchLiner (Nanion technologies), Port-A-Patch (Nanion technologies), QPatch (Sophion) o cualquier otra plataforma adecuada. Para el registro en instrumentos de fijación de voltaje automatizados, se dispensan células que expresan el subtipo de canal de sodio activado por voltaje de interés en chips apropiados (placas con más de una cámara de registro que contienen cada una, una o más aberturas para generar parches de células completas), tal como proporciona el fabricante. Normalmente, la configuración de parche perforado de célula completa se usa para el estudio con sonda de la farmacología de compuestos en electrofisiología de fijación de voltaje automatizada sobre canales de sodio. La composición de los tampones extracelulares e intracelulares para tales experimentos es según la bibliografía, o según las instrucciones proporcionadas por el fabricante de los instrumentos. Se aplican disoluciones de prueba, que contienen los compuestos que van a someterse a prueba, a las células que expresan el canal de sodio de interés mediante un sistema de pipeta, normalmente integrado en los robots. Los estudios electrofisiológicos también pueden realizarse usando la configuración de célula completa de la técnica de fijación de voltaje manual convencional tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo Pflugers Arch., 1981, 391(2), 85-100). En este ensayo, se exponen células que expresan la proteína de canal de sodio activado por voltaje de interés a los fármacos mediante sistemas de microperfusión convencionales, o mediante un sistema de perfusión de construcción interna. Se usa un protocolo de estímulo de voltaje adecuado para activar los canales de sodio activados por voltaje.

Se usa un protocolo de estímulo de voltaje adecuado para activar las proteínas de canal de sodio activado por voltaje de interés. Un protocolo de estímulo típico puede consistir en barridos de pulsos de voltaje secuenciales que comienzan desde un potencial de mantenimiento (es decir -65 mV), hasta un potencial de pulso de prueba más positivo y despolarizante (es decir -10 mV) y finalmente hasta un potencial más negativo e hiperpolarizante (es decir -100 mV). Según la biofísica del canal iónico activado por voltaje de interés y la configuración del canal de interés, los voltajes y las duraciones de los pulsos así como la frecuencia global de los barridos aplicados pueden variar. Por consiguiente, se diseñó un protocolo de estímulos para evaluar compuestos debido a su potencial para bloquear canales Nav1.7 principalmente en estado inactivado. Se evaluó la selectividad con respecto a otros miembros de canales de sodio activados por voltaje mediante protocolos que reflejan la función nativa de los canales (es decir, frecuencia cardíaca o activación de neuronas).

También pueden realizarse estudios electrofisiológicos usando la configuración de célula completa de la técnica de fijación de voltaje manual convencional tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo Pflugers Arch., 1981, 391(2), 85-100). En este ensayo, se exponen células que expresan la proteína humana de canal de sodio activado por voltaje de interés a los fármacos mediante sistemas de microperfusión convencionales, o mediante un sistema de perfusión de construcción interna. Se usa un protocolo de estímulos de voltaje adecuado para activar los canales de sodio activados por voltaje. Un protocolo de estímulos de voltaje adecuado puede consistir en pulsos de voltaje secuenciales desde un potencial de mantenimiento, hiperpolarizando cada uno en primer lugar la célula, luego despolarizando los canales durante un breve periodo. Un potencial de mantenimiento particularmente adecuado

5 puede ser un voltaje que permite que una fracción de los canales permanezca en un estado inactivado, como -60 mV. Un voltaje y una duración de hiperpolarización adecuados puede ser de -120 mV durante 100 ms, y el voltaje y la duración de despolarización puede ser de -20 mV durante 25 ms, y una frecuencia de pulsos adecuada puede ser de 0,1 Hz, pero también puede haber otros parámetros. Por consiguiente, se diseñó un protocolo de estímulos para evaluar compuestos debido a su potencial para bloquear canales Nav1.7 principalmente en estado inactivado. Se evaluó la selectividad con respecto a otros miembros de canales de sodio activados por voltaje mediante protocolos que reflejan la función nativa de los canales (es decir, frecuencia cardíaca o activación de neuronas).

Inhibición de Nav1.5 por compuestos de fórmula (I) tal como se mide usando QPatch

Ejemplo	CI50 / nM	Ejemplo	CI50 / nM
39	891	67	7060
41	334	71	3020
43	1031	72	5964
50	5889	130	1672

10 Inhibición de Nav1.5 por compuestos de fórmula (I) tal como se mide usando el modelo farmacológico de fijación de voltaje manual

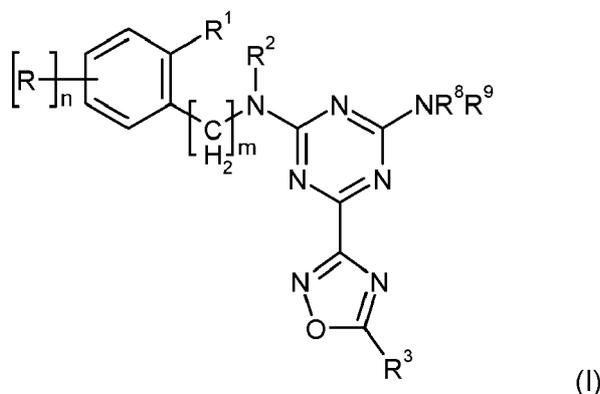
Ejemplo	CI50 / nM	Ejemplo	CI50 / nM
1	2426	95	3695
7	847	100	126
16	1050	103	215
21	2055	118	3340
68	>10000	125	917
86	300	132	2602

Modelo farmacológico

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden mostrar actividad analgésica en la prueba de FCA (adyuvante completo de Freund) en la rata, un modelo de dolor inflamatorio que se induce por inyección intraplantar de adyuvante completo de Freund (Stein *et al.* Pharmac. Biochem. Behav., 1988, 31, 445-451). Los efectos analgésicos en el modelo pueden obtenerse a dosis que no producen concentraciones tisulares que llevan a un bloqueo de la conducción en fibras nerviosas. Por tanto, el efecto anestésico local puede no enmascarar las propiedades analgésicas de los compuestos (Scott *et al.*, British Journal of Anaesthesia, 1988, 61, 165-8). Se mostró que los ejemplos 125 y 130 eran eficaces a una dosis de 1 mg/kg (por v.o.) y se mostró que el ejemplo 67 era eficaz a una dosis de 3 mg/kg (por v.o.). Se sometieron a prueba todos los compuestos 72 h tras la inyección de FCA.

Realizaciones:

Realización 1: Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

25 R¹ se selecciona de
hidrógeno-

- halógeno-
 alquil C₁-C₇-
 haloalquil C₁-C₇;
 R² se selecciona de
- 5 hidrógeno-
 alquil C₁-C₇-
 haloalquil C₂-C₇-
 aminoalquil C₂-C₇-
 N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
- 10 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
 hidroxialquil C₂-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-
 cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
 cianoalquil C₂-C₇;
- 15 o
 R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de
 alquil C₁-C₇-
 haloalquil C₁-C₇-
- 20 aminoalquil C₁-C₇-
 N-alquil C₁-C₇-aminoalquil-C₁-C₇-
 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil-C₁-C₇-
 hidroxialquil C₁-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- 25 cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
 cianoalquil C₁-C₇;
 R se selecciona de
 halógeno-
 alquil C₁-C₇-
- 30 haloalquil C₁-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-

ciano-

haloalcoxi C₁-C₇-

nitro;

- 5 -C(O)-O-R', en el que R' se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxi C₁-C₇; haloalquilarilo C₁-C₇; arilalquil C₁-C₇-; heteroarilo; heteroariloalquil C₁-C₇-; heterociclilo; -S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-cicloalquilo C₃-C₁₀; -S(=O)₂-alcoxi C₁-C₇;

R³ se selecciona de

(a) -L-Y, en el que

-L- se selecciona de un enlace directo; -(CH₂)_p-, -C(O)-, -NR⁷-, -NR⁷-C(O)- o -C(O)-NR⁷-,

- 10 en el que p se selecciona de 1, 2 ó 3

R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₇

Y se selecciona de cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, espirociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

halógeno-;

- 15 alquil C₁-C₇-;

haloalquil C₁-C₇-;

haloalquil C₁-C₇-oxialquilo C₁-C₇; haloalquil C₁-C₇-oxialquil C₁-C₇-oxilo;

alcoxi C₁-C₇-; alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-; NC-alcoxi C₁-C₇-;

alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;

- 20 cicloalquil C₃-C₁₀-oxialquil C₁-C₇-;

cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-oxi-;

cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-;

cicloalquil C₃-C₁₀-NR⁷-alquil C₁-C₇-, en el que R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₇;

cicloalquil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;

- 25 alquenilo C₂-C₇; haloalquenilo C₂-C₇;

hidroxi-;

hidroxialquil C₁-C₇-;

haloalquil C₁-C₇-oxi-;

amino-;

- 30 N-alquil C₁-C₇-amino-;

N-haloalquil C₁-C₇-amino-;

N-heterociclil-amino-, N-cicloalquil C₃-C₁₀-amino-, en los que el heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con haloalquil C₁-C₇-oxi, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀ y alcoxi C₁-C₇;

- N-cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-amino-;
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-; N,N-di-haloalquil C₁-C₇-amino-;
- N,N-di-heterociclil-amino-, N,N-di-cicloalquil C₃-C₁₀-amino- en los que el heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con haloalquil C₁-C₇-oxi, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀ y alcoxilo C₁-C₇;
- 5 ciano-; oxo;
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-;
- alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;
- arilo; arilalquil C₁-C₇-; ariloxilo;
- heterociclilo;
- 10 heterociclil-alquil C₁-C₇-; heterociclil-oxi-;
- heterociclil-oxialquil C₁-C₇-; aril-oxialquil C₁-C₇-; heteroaril-oxialquil C₁-C₇-;
- hidroxi-carbonil-;
- S-haloalquilo C₁-C₇-; -S-alquilo C₁-C₇-; -S-arilo;
- haloalquil C₁-C₇-S-alquilo C₁-C₇-; alquil C₁-C₇-S-alquilo C₁-C₇-;
- 15 -S(=O)₂-alquilo C₁-C₇-; -S(=O)₂-haloalquilo C₁-C₇-; -S(=O)₂-arilo; -S(=O)₂-heteroarilo;-S(=O)₂-NR⁴R⁴; -S(=O)₂-heterociclilo;
- haloalquil C₁-C₇-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇-; alquil C₁-C₇-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇-;
- S(=O)-alquilo C₁-C₇-; -S(=O)-haloalquilo C₁-C₇-; -S(=O)-alcoxilo C₁-C₇-; -S(=O)-cicloalquilo C₃-C₁₀;
- C(O)-alquilo C₁-C₇-; -C(O)-haloalquilo C₁-C₇-; -C(O)-alcoxilo C₁-C₇-; -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₀;
- 20 -C(O)O-alquilo C₁-C₇-; -C(O)O-cicloalquilo C₃-C₁₀-; -C(O)O-haloalquilo C₁-C₇-; -C(O)O-alcoxilo C₁-C₇-;
- C(O)-NR⁴R⁴ o -NHC(O)-R⁴, en los que
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₇ y alcoxilo C₁-C₇;
- R⁴ se selecciona de hidrógeno;
- 25 o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, y en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con arilo, ariloxi-, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇, y dicho arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇.
- 30 o
- (b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que
- R⁵ y R⁵ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxilo C₁-C₇; haloalquilarilo C₁-C₇; arilalquil C₁-C₇-; arilo; heteroarilo; heteroarilalquil C₁-C₇-; heterociclilo; indano; o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-9 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;
- 35 en el que dicho cicloalquilo C₃-C₁₀; arilo, heteroarilo, heterociclilo e indano están sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, haloalquil C₁-C₇-oxi-, haloalquil

C₁-C₇-oxialquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-oxialquilo C₁-C₇ e hidroxialquilo C₁-C₇;

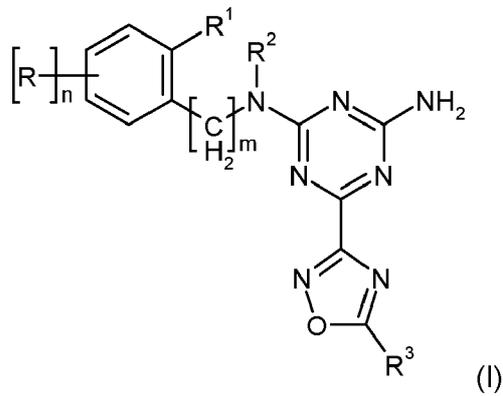
m es 0-1; y

n es 0-2;

5 R⁸ es hidrógeno y R⁹ se selecciona de hidrógeno, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-, alquilo C₁-C₇-, alcoxilo C₁-C₇ y haloalquilo C₁-C₇;

con la condición de que se excluyan 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N2-metil-N2-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina y 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N,N'-metil-N'-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

Realización 2: Un compuesto según la realización 1,



10 en la que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

halógeno-

alquil C₁-C₇-

15 haloalquil C₁-C₇-;

R² se selecciona de

hidrógeno-

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₂-C₇-

20 aminoalquil C₂-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

hidroxialquil C₂-C₇-

alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-

25 cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

cianoalquil C₂-C₇-;

o

R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

alquil C₁-C₇-

5 haloalquil C₁-C₇-

aminoalquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-

hidroxialquil C₁-C₇-

10 alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

cianoalquil C₁-C₇-;

R se selecciona de

halógeno-

15 alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-

ciano-

haloalcoxi C₁-C₇-

20 nitro;

R³ se selecciona de

(a) -L-Y, en el que

-L- se selecciona de un enlace directo; -(CH₂)_p-, -C(O)-, -NR⁷-, -NR⁷-C(O)- o -C(O)-NR⁷-,

en el que p se selecciona de 1, 2 ó 3

25 R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇

Y se selecciona de cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

alquil C₁-C₇-

30 haloalquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-

hidroxi-

haloalquil C₁-C₇-oxi-

amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

5 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

ciano-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

hidroxi-carbonil-

-C(O)-NR⁴R⁴, en el que

10 R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

15 o

(b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

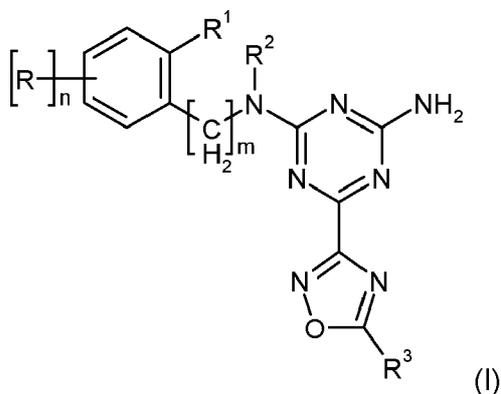
R⁵ y R⁵ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

m es 0-1; y

n es 0-2;

20 con la condición de que se excluya 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N2-metil-N2-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

Realización 3: Un compuesto según la realización 1 ó 2,



en la que

R¹ se selecciona de

25 hidrógeno-

halógeno-

- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇;
- R² se selecciona de
- hidrógeno-
- 5 alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₂-C₇-
- aminoalquil C₂-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
- 10 hidroxialquil C₂-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- cianoalquil C₂-C₇;
- o
- 15 R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- aminoalquil C₁-C₇-
- 20 N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- hidroxialquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- 25 cianoalquil C₁-C₇;
- R se selecciona de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- 30 alcoxi C₁-C₇-
- ciano-

haloalcoxi C₁-C₇-

nitro;

R³ se selecciona de

(a) -(CH₂)_p-Y, en el que

5 p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e

Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

alquil C₁-C₇-

10 haloalquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-

hidroxi-

haloalquil C₁-C₇-oxi-

15 amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

ciano-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

20 hidroxi-carbonil-

-C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

25 o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

o

(b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

30 R⁵ se selecciona de hidrógeno, bencilo, indanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxiranilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₇;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇,

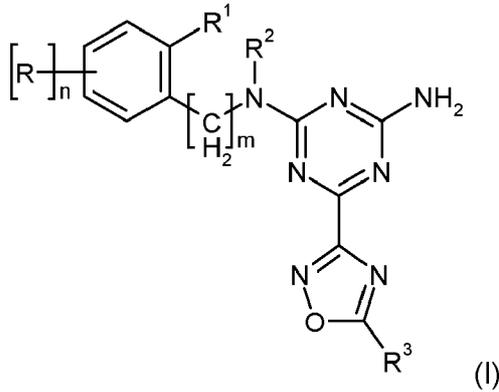
o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

m es 0-1; y

n es 0-1;

con la condición de que se excluya 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N2-metil-N2-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

Realización 4: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 3,



5

en la que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

halógeno-

10 alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇;

R² se selecciona de

hidrógeno-

alquil C₁-C₇-

15 haloalquil C₂-C₇-

aminoalquil C₂-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

hidroxialquil C₂-C₇-

20 alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

cianoalquil C₂-C₇;

o

25 R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- aminoalquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- 5 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- hidroxialquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- cianoalquil C₁-C₇-;
- 10 R se selecciona de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- 15 ciano-
- haloalcoxi C₁-C₇-
- nitro;
- R³ se selecciona de
- (a) -(CH₂)_p-Y, en el que
- 20 p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e
- Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- 25 haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-
- hidroxi-
- haloalquil C₁-C₇-oxi-
- 30 amino-
- N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alkil C₁-C₇-amino-
 ciano-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

hidroxi-carbonil-

5 -C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

10 o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

o

(b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

R⁵ se selecciona de hidrógeno, bencilo, indanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxiranilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₇;

15 R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇,

o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

m es 0-1; y

20 n es 0-1;

con la condición de que se excluya 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N2-metil-N2-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

Realización 5: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-3, en el que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

25 halógeno-

alquil C₁-C₄-

haloalquil C₁-C₄-.

Realización 6: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-5, en el que R¹ se selecciona de hidrógeno-, cloro-, fluoro- y metil-.

30 Realización 7: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que R¹ se selecciona de hidrógeno- y fluoro-.

Realización 8: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-7, en el que

R² se selecciona de

hidrógeno-

alquil C₁-C₄-

haloalquil C₂-C₄-

N,N-di-alquil C₁-C₂-aminoalquil C₂-C₄-

hidroxialquil C₂-C₄-

5 alcoxi C₁-C₂-alquil C₂-C₄-

cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₇-.

Realización 9: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que

R² se selecciona de

hidrógeno-

10 metil-

etil-

isopropil-

2,2,2-trifluoro-etil-

N,N-di-metil-amino-etil-

15 hidroxil-etil-

metoxil-etil-

ciclopropil-metil-.

Realización 10: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-9, en el que

R² se selecciona de

20 hidrógeno-

metil-

etil-

2,2,2-trifluoro-etil-.

Realización 11: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que

25 R¹ y R² juntos se seleccionan de -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂- o -CH₂-CH=CH-.

Realización 12: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 11, en el que R¹ y R² juntos se seleccionan de -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-.

Realización 13: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que R¹ se selecciona de

hidrógeno-

30 cloro-

fluoro-

metil-;

R² se selecciona de

hidrógeno-

alquil C₁-C₄-

5 haloalquil C₂-C₄-

N,N-di-alquil C₁-C₂-aminoalquil C₂-C₄-

hidroxialquil C₂-C₄-

alcoxi C₁-C₂-alquil C₂-C₄-

cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₇-.

10 Realización 14: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-13, en el que

R se selecciona de

halógeno-

alquil C₁-C₄-

haloalquil C₁-C₄-

15 alcoxi C₁-C₄-

ciano-.

Realización 15: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-14, en el que

R se selecciona de

cloro-

20 fluoro-

metil-

trifluorometil-

metoxi-

ciano-.

25 Realización 16: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-15, en el que

R³ se selecciona de

-(CH₂)_p-Y, en el que

p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e

30 Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-
- 5 hidroxi-
- haloalquil C₁-C₇-oxi-
- amino-
- N-alquil C₁-C₇-amino-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-
- 10 -S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-haloalquilo C₁-C₇;
- S(=O)-alquilo C₁-C₇; -S(=O)-haloalquilo C₁-C₇;
- cicloalquil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇;
- ciano-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-
- 15 hidroxi-carbonil-
- C(O)-NR⁴R⁴, en el que
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;
- R⁴ se selecciona de hidrógeno,
- o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S.
- 20 Realización 17: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-16, en el que
- R³ se selecciona de
- Y, en el que
- 25 Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de
- halógeno-
- alquil C₁-C₄-
- haloalquil C₁-C₄-
- 30 alcoxi C₁-C₄-
- cicloalquil C₃-C₇-oxi-
- hidroxi-

- haloalquil C₁-C₄-oxi-
- amino-
- ciano-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-
- 5 hidroxi-carbonil-
- S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-haloalquilo C₁-C₇;
- S(=O)-alquilo C₁-C₇; -S(=O)-haloalquilo C₁-C₇
- cicloalquil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇;
- C(O)-NR⁴R⁴, en el que
- 10 R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄;
- R⁴ se selecciona de hidrógeno,
- o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S.
- 15 Realización 18: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-17, en el que
- R³ se selecciona de
- Y, en el que
- Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de
- 20 halógeno-
- alquil C₁-C₄-
- haloalquil C₁-C₄-
- alcoxi C₁-C₄-
- cicloalquil C₃-C₇-oxi-
- 25 hidroxi-
- haloalquil C₁-C₄-oxi-
- amino-
- ciano-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-
- 30 hidroxi-carbonil-
- C(O)-NR⁴R⁴, en el que
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S.

5 Realización 19: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-17, en el que

R³ se selecciona de

fenilo, furanilo, tiofenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, pirimidinilo, oxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, dihidrobenzofuranilo que no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de

10 halógeno-

alquil C₁-C₄-

haloalquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-

cicloalquil C₃-C₇-oxi-

15 hidrox-

haloalquil C₁-C₄-oxi-

amino-

ciano-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-

20 -S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-haloalquilo C₁-C₇;

-S(=O)-alquilo C₁-C₇; -S(=O)-haloalquilo C₁-C₇

cicloalquil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇;

-C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄;

25 R⁴ se selecciona de hidrógeno,

o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo.

Realización 20: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que

R³ se selecciona de

30 fenilo, furanilo, tiofenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, pirimidinilo, oxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, dihidrobenzofuranilo que no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de

cloro-

bromo-

fluoro-

- metil-
- trifluorometil-
- 2,2,2-trifluoro-etil-
- 2,2,2-trifluoro-etil-oxi-metil-
- 5 ciclopropil-metoxi-metil-
- S(=O)₂-2,2,2-trifluoro-etil-;
- S(=O)₂-propilo;
- S(=O)-3,3,3-trifluoro-propilo;
- 3,3,3-trifluoro-propil-oxi-metil-;
- 10 metoxi-
- ciclopentil-oxi-
- trifluorometil-oxi-
- 2,2,2-trifluoro-etil-oxi-
- amino-
- 15 ciano-
- metoxi-carbonil-
- C(O)-NR^{4'}R⁴, en el que
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo;
- R^{4'} se selecciona de hidrógeno,
- 20 o R⁴ y R^{4'} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo.
- Realización 21: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que
- R³ se selecciona de
- 25 fenilo, furanilo, tiofenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, pirimidinilo, oxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, dihidrobenzofuranilo que no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de
- cloro-
- bromo-
- fluoro-
- metil-
- 30 trifluorometil-
- 2,2,2-trifluoro-etil-
- ciclopropil-metoxi-metil-

- metoxi-
- ciclopentil-oxi-
- trifluorometil-oxi-
- 2,2,2-trifluoro-etil-oxi-
- 5 amino-
- ciano-
- metoxi-carbonil-
- C(O)-NR⁴R⁴, en el que
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo;
- 10 R⁴ se selecciona de hidrógeno,
- o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo.
- Realización 22: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-21, en el que
- R³ se selecciona de
- C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que
- 15 R⁵ se selecciona de hidrógeno, bencilo, indanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxiranilo, cicloalquilo C₃-C₁₀,
alquilo C₁-C₇;
- R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇,
- o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico
de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional
20 seleccionado de N, O o S.
- Realización 23: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-22, en el que
- m es 0.
- Realización 24: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que
- n es 0 ó 1, particularmente 0.
- 25 Realización 25: Un compuesto según la realización 1, en el que
- R¹ se selecciona de
- hidrógeno-
- fluoro-;
- R² se selecciona de
- 30 hidrógeno-
- alquil C₁-C₄-
- haloalquil C₂-C₄-

N,N-di-alquil C₁-C₂-aminoalquil C₂-C₄-

hidroxialquil C₂-C₄-

alcoxi C₁-C₂-alquil C₂-C₄-

cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₇-;

5 o

R¹ y R² juntos se seleccionan de

-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-;

R se selecciona de

halógeno-

10 alquil C₁-C₄-

haloalquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-

ciano-; y

R³ se selecciona de

15 -(CH₂)_p-Y, en el que

p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e

Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

20 alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-

hidroxi-

25 haloalquil C₁-C₇-oxi-

amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

ciano-

30 alcoxi C₁-C₇-carbonil-

-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-haloalquilo C₁-C₇;

-S(=O)-alquilo C₁-C₇; -S(=O)-haloalquilo C₁-C₇

cicloalquil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇;

-C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

5 R⁴ se selecciona de hidrógeno,

o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S,

m es 0; y

10 n es 0-1.

Realización 26: Un compuesto según la realización 1, en el que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

fluoro-;

15 R² se selecciona de

hidrógeno-

alquil C₁-C₄-

haloalquil C₂-C₄-

N,N-di-alquil C₁-C₂-aminoalquil C₂-C₄-

20 hidroxialquil C₂-C₄-

alcoxi C₁-C₂-alquil C₂-C₄-

cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₇;

o

R¹ y R² juntos se seleccionan de

25 -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-;

R se selecciona de

halógeno-

alquil C₁-C₄-

haloalquil C₁-C₄-

30 alcoxi C₁-C₄-

ciano-; y

R³ se selecciona de

fenilo, furanilo, tiofenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, pirimidinilo, oxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, dihidrobenzofuranilo que no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

5 alquil C₁-C₄-

haloalquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-

cicloalquil C₃-C₇-oxi-

hidroxi-

10 haloalquil C₁-C₄-oxi-

amino-

ciano-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-

-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-haloalquilo C₁-C₇;

15 -S(=O)-alquilo C₁-C₇; -S(=O)-haloalquilo C₁-C₇

cicloalquil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇;

-C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄;

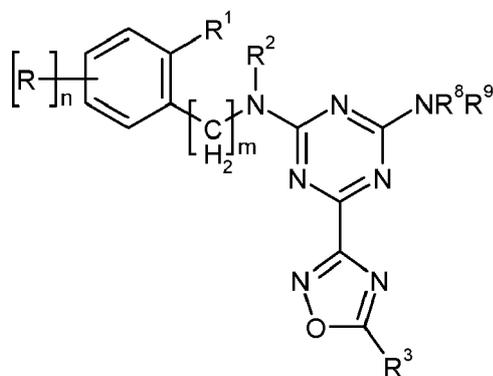
R⁴ se selecciona de hidrógeno,

20 o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo,

m es 0; y

n es 0-1.

Realización 27: Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina,



(I)

25

en la que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

halógeno-

alquil C₁-C₇-

5 haloalquil C₁-C₇;

R² se selecciona de

hidrógeno-

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₂-C₇-

10 aminoalquil C₂-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

hidroxialquil C₂-C₇-

alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-

15 cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

cianoalquil C₂-C₇;

o

R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

20 alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-

aminoalquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-

25 hidroxialquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

cianoalquil C₁-C₇;

R se selecciona de

30 halógeno-

alquil C₁-C₇-

- haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- ciano-
- haloalcoxi C₁-C₇-
- 5 nitro;
- C(O)-O-R', en el que
- R' se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxilo C₁-C₇; haloalquilarilo C₁-C₇; arilalquil C₁-C₇-; heteroarilo; heteroarilalquil C₁-C₇-; heterociclilo; -S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-cicloalquilo C₃-C₁₀; -S(=O)₂-alcoxilo C₁-C₇;
- 10 R³ se selecciona de
- (a) -L-Y, en el que
- L- se selecciona de un enlace directo; -(CH₂)_p-, -C(O)-, -NR⁷-, -NR⁷-C(O)- o -C(O)-NR⁷-,
- en el que p se selecciona de 1, 2 ó 3
- R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₇
- 15 Y se selecciona de cicloalquilo, arilo, heterorarilo, heterociclilo, espirociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- halógeno-;
- alquil C₁-C₇-;
- haloalquil C₁-C₇-;
- 20 haloalquil C₁-C₇-oxialquilo C₁-C₇; haloalquil C₁-C₇-oxialquil C₁-C₇-oxilo;
- alcoxi C₁-C₇-; alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-; NC-alcoxi C₁-C₇-;
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;
- cicloalquil C₃-C₁₀-oxialquil C₁-C₇-;
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-oxi-;
- 25 cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-;
- cicloalquil C₃-C₁₀-NR⁷-alquil C₁-C₇-, en el que R⁷, se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₇;
- cicloalquil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;
- alquenilo C₂-C₇; haloalquenilo C₂-C₇;
- hidroxi-;
- 30 hidroxialquil C₁-C₇-;
- haloalquil C₁-C₇-oxi-;
- amino-;

N-alquil C₁-C₇-amino-;

N-haloalquil C₁-C₇-amino-;

N-heterociclicil-amino-, N-cicloalquil C₃-C₁₀-amino-, en el que el heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con haloalquil C₁-C₇-oxi, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀ y alcoxilo C₁-C₇;

5 N-cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-amino-;

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-; N,N-di-haloalquil C₁-C₇-amino-;

N,N-di-heterociclicil-amino-, N,N-di-cicloalquil C₃-C₁₀-amino- en el que el heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con haloalquil C₁-C₇-oxi, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀ y alcoxilo C₁-C₇;

ciano-; oxo;

10 alcoxi C₁-C₇-carbonil-;

alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;

arilo; arilalquil C₁-C₇-; ariloxilo;

heterociclicilo;

heterociclicil-alquil C₁-C₇-; heterociclicil-oxi-;

15 heterociclicil-oxialquil C₁-C₇-; aril-oxialquil C₁-C₇-; heteroaril-oxialquil C₁-C₇-;

hidroxi-carbonil-;

-S-haloalquilo C₁-C₇-; -S-alquilo C₁-C₇-; -S-arilo;

haloalquil C₁-C₇-S-alquilo C₁-C₇-; alquil C₁-C₇-S-alquilo C₁-C₇-;

20 -S(=O)₂-alquilo C₁-C₇-; -S(=O)₂-haloalquilo C₁-C₇-; -S(=O)₂-arilo; -S(=O)₂-heteroarilo;-S(=O)₂-NR⁴R⁴; -S(=O)₂-heterociclicilo;

haloalquil C₁-C₇-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇-; alquil C₁-C₇-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇-;

-S(=O)-alquilo C₁-C₇-; -S(=O)-haloalquilo C₁-C₇-; -S(=O)-alcoxilo C₁-C₇-; -S(=O)-cicloalquilo C₃-C₁₀;

-C(O)-alquilo C₁-C₇-; -C(O)-haloalquilo C₁-C₇-; -C(O)-alcoxilo C₁-C₇-; -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₀;

25 -C(O)O-alquilo C₁-C₇-; -C(O)O-cicloalquilo C₃-C₁₀-; -C(O)O-haloalquilo C₁-C₇-; -C(O)O-alcoxilo C₁-C₇-; -C(O)-NR⁴R⁴ o -NHC(O)-R⁴, en los que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₇ y alcoxilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno;

30 o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, y en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con arilo, ariloxi-, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇, y dicho arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇;

o

35 (b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

R⁵ y R⁵ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxilo C₁-C₇; haloalquilarilo C₁-C₇; arilalquil

C₁-C₇-; arilo; heteroarilo; heteroarilalquil C₁-C₇-; heterociclilo; indano; o R⁵ y R^{5'} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-9 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

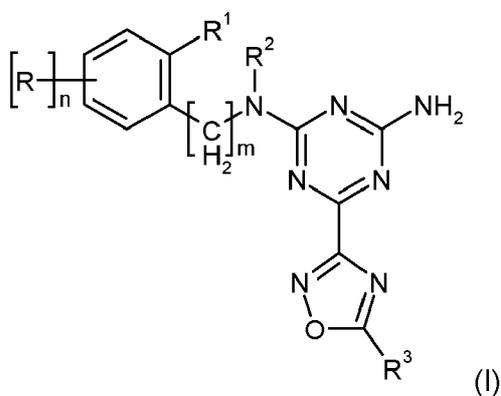
5 en el que dicho cicloalquilo C₃-C₁₀; arilo, heteroarilo, heterociclilo e indano están sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, haloalquil C₁-C₇-oxi- e hidroxialquilo C₁-C₇;

m es 0-1; y

n es 0-2;

10 R⁸ es hidrógeno y R⁹ se selecciona de hidrógeno, haloalquil C₁-C₇-, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-, alquilo C₁-C₇-, alcoxilo C₁-C₇ y haloalquilo C₁-C₇.

Realización 28: Un compuesto para su uso según la realización 27,



en la que

R¹ se selecciona de

15 hidrógeno-

halógeno-

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-;

R² se selecciona de

20 hidrógeno-

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₂-C₇-

aminoalquil C₂-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

25 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

hidroxialquil C₂-C₇-

alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

cianoalquil C₂-C₇-;

o

5 R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-

aminoalquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-

10 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-

hidroxialquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

cianoalquil C₁-C₇-;

15 R se selecciona de

halógeno-

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-

20 ciano-

haloalcoxi C₁-C₇-

nitro;

R³ se selecciona de

(a) -L-Y, en el que

25 -L- se selecciona de un enlace directo; -(CH₂)_p-, -C(O)-, -NR⁷-, -NR⁷-C(O)- o -C(O)-NR⁷-, en el que

p se selecciona de 1, 2 ó 3

R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇

Y se selecciona de cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

30 halógeno-

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-

hidroxi-

haloalquil C₁-C₇-oxi-

5 amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

ciano-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

10 hidroxi-carbonil-

-C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R⁴_i se selecciona de hidrógeno,

15 o R⁴ y R⁴_i junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

o

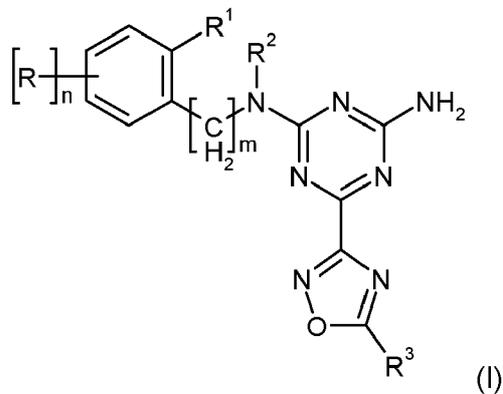
(b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

R⁵ y R⁵_i se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

20 m es 0-1; y

n es 0-2.

Realización 29: Un compuesto para su uso según la realización 27 ó 28,



en la que

25 R¹ se selecciona de

hidrógeno-

- halógeno-
 alquil C₁-C₇-
 haloalquil C₁-C₇;
 R² se selecciona de
- 5 hidrógeno-
 alquil C₁-C₇-
 haloalquil C₂-C₇-
 aminoalquil C₂-C₇-
 N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
- 10 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
 hidroxialquil C₂-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-
 cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
 cianoalquil C₂-C₇;
- 15 o
 R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de
 alquil C₁-C₇-
 haloalquil C₁-C₇-
- 20 aminoalquil C₁-C₇-
 N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
 hidroxialquil C₁-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- 25 cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
 cianoalquil C₁-C₇;
 R se selecciona de
 halógeno-
 alquil C₁-C₇-
- 30 haloalquil C₁-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-

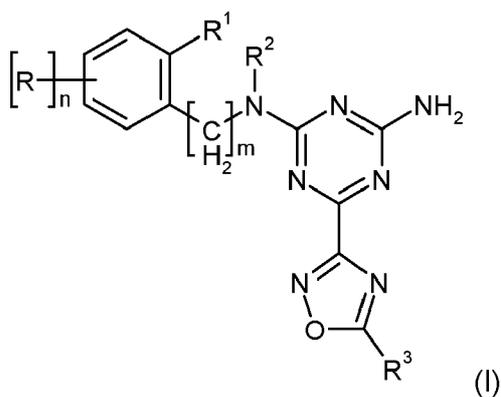
- ciano-
- haloalcoxi C₁-C₇-
- nitro;
- R³ se selecciona de
- 5 (a) -(CH₂)_p-Y, en el que
- p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e
- Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- halógeno-
- 10 alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-
- hidroxi-
- 15 haloalquil C₁-C₇-oxi-
- amino-
- N-alquil C₁-C₇-amino-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-
- ciano-
- 20 alcoxi C₁-C₇-carbonil-
- hidroxi-carbonil-
- C(O)-NR⁴R⁴, en el que
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;
- R⁴ se selecciona de hidrógeno,
- 25 o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;
- o
- (b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que
- 30 R⁵ se selecciona de hidrógeno, bencilo, indanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxiranilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₇;
- R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇,
- o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico

de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

m es 0-1; y

n es 0-1.

- 5 Realización 30: Un compuesto para su uso según una cualquiera de las realizaciones 27 a 29,



en la que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

- 10 halógeno-

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-;

R² se selecciona de

hidrógeno-

- 15 alquil C₁-C₇-

haloalquil C₂-C₇-

aminoalquil C₂-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

- 20 hidroxialquil C₂-C₇-

alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

cianoalquil C₂-C₇-;

o

- 25 R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- aminoalquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- 5 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- hidroxialquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- cianoalquil C₁-C₇-;
- 10 R se selecciona de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- 15 ciano-
- haloalcoxi C₁-C₇-
- nitro;
- R³ se selecciona de
- (a) -(CH₂)_p-Y, en el que
- 20 p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e
- Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- 25 haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-
- hidroxi-
- haloalquil C₁-C₇-oxi-
- 30 amino-
- N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-
ciano-

alcoxi C₁-C₁₇-carbonil-

hidroxi-carbonil-

5 -C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

10 o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

o

(b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

R⁵ se selecciona de hidrógeno, bencilo, indanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, oxirano, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₁₇;

15 R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇,

o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

m es 0-1; y

20 n es 0-1.

Realización 31: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1 a 26 y uno o más portadores / excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Realización 32: Una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1 a 26, y uno o más agentes terapéuticamente activos, particularmente agentes de alivio del dolor.

Realización 33: Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor crónico.

30 Realización 34: Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de uno o más trastornos o enfermedades mediados por Nav 1.7.

Realización 35: Un compuesto según la realización 1, seleccionado de los ejemplos 1 a 517, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 36: Un compuesto según la realización 35, en el que el compuesto se selecciona de

2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

35 2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-2-sulfonil)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

6-(5-{4-[(ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(2R)-1-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonyl]pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(3,3,3-trifluoropropano)sulfinil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

5 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

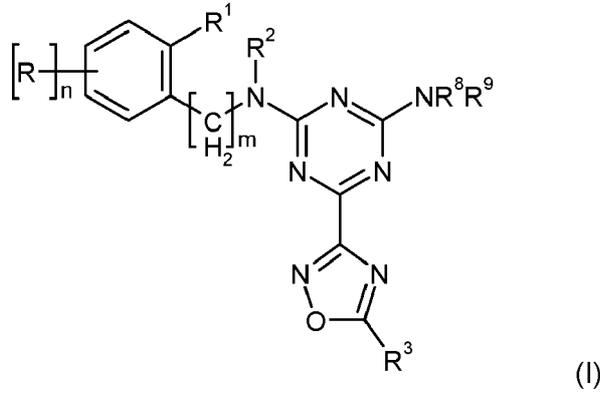
y

N-metil-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-[1,3,5]triazin-2,4-diamina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

- 5 R¹ se selecciona de
- hidrógeno-
 - halógeno-
 - alquil C₁-C₇-
 - haloalquil C₁-C₇-;
- 10 R² se selecciona de
- hidrógeno-
 - alquil C₁-C₇-
 - haloalquil C₂-C₇-
 - aminoalquil C₂-C₇-
- 15 N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
 - hidroxialquil C₂-C₇-
 - alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-
 - cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

20 cianoalquil C₂-C₇-;

o

R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

alquil C₁-C₇-

25 haloalquil C₁-C₇-

- aminoalquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- hidroxialquil C₁-C₇-
- 5 alcoxí C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- cianoalquil C₁-C₇-;
- R se selecciona de
- halógeno-
- 10 alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- alcoxí C₁-C₇-
- ciano-
- haloalcoxí C₁-C₇-
- 15 nitro;
- C(O)-O-R', en el que R' se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxilo C₁-C₇; haloalquilarilo C₁-C₇; arilalquil C₁-C₇-; heteroarilo; heteroarilalquil C₁-C₇-;
- heterociclilo;
- S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-cicloalquilo C₃-C₁₀; -S(=O)₂-alcoxilo C₁-C₇;
- 20 R³ se selecciona de
- (a) -L-Y, en el que
- L- se selecciona de un enlace directo; -(CH₂)_p-, -C(O)-, -NR⁷-, -NR⁷-C(O)- o -C(O)-NR⁷-,
- en el que p se selecciona de 1, 2 ó 3
- R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₇
- 25 Y se selecciona de cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, espirociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- halógeno-;
- alquil C₁-C₇-;
- haloalquil C₁-C₇-;
- 30 haloalquil C₁-C₇-oxialquilo C₁-C₇; haloalquil C₁-C₇-oxialquil C₁-C₇-oxilo;
- alcoxí C₁-C₇-; alcoxí C₁-C₇-alcoxí C₁-C₇-; NC-alcoxí C₁-C₇-;
- alcoxí C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;

- cicloalquil C₃-C₁₀-oxialquil C₁-C₇;
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-oxi-;
- cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-;
- cicloalquil C₃-C₁₀-NR⁷-alquil C₁-C₇-, en el que R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₇;
- 5 cicloalquil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇;
- alquenilo C₂-C₇; haloalquenilo C₂-C₇;
- hidroxi-;
- hidroxialquil C₁-C₇;
- haloalquil C₁-C₇-oxi-;
- 10 amino-;
- N-alquil C₁-C₇-amino-;
- N-haloalquil C₁-C₇-amino-;
- N-heterociclicil-amino-, N-cicloalquil C₃-C₁₀-amino-, en los que el heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con haloalquil C₁-C₇-oxi, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀ y alcoxilo C₁-C₇;
- 15 N-cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-amino-;
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-; N,N-di-haloalquil C₁-C₇-amino-;
- N,N-di-heterociclicil-amino-, N,N-di-cicloalquil C₃-C₁₀-amino- en los que el heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con haloalquil C₁-C₇-oxi, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀ y alcoxilo C₁-C₇;
- ciano-; oxo;
- 20 alcoxi C₁-C₇-carbonil-;
- alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇;
- arilo; arilalquil C₁-C₇;; ariloxilo;
- heterociclicilo;
- heterociclicil-alquil C₁-C₇;; heterociclicil-oxi-;
- 25 heterociclicil-oxialquil C₁-C₇;; aril-oxialquil C₁-C₇;; heteroaril-oxialquil C₁-C₇;; hidroxil-carbonil-; -S-haloalquilo C₁-C₇;; -S-alquilo C₁-C₇;; -S-arilo;
- haloalquil C₁-C₇-S-alquilo C₁-C₇;; alquil C₁-C₇-S-alquilo C₁-C₇;;
- S(=O)₂-alquilo C₁-C₇;; -S(=O)₂-haloalquilo C₁-C₇;; -S(=O)₂-arilo;; -S(=O)₂-heteroarilo;; -S(=O)₂-NR⁴R⁴;; -S(=O)₂-heterociclicilo;
- 30 haloalquil C₁-C₇-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇;; alquil C₁-C₇-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇;;
- S(=O)-alquilo C₁-C₇;; -S(=O)-haloalquilo C₁-C₇;; -S(=O)-alcoxilo C₁-C₇;; -S(=O)-cicloalquilo C₃-C₁₀;; -C(O)-alquilo C₁-C₇;; -C(O)-haloalquilo C₁-C₇;; -C(O)-alcoxilo C₁-C₇;; -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₀;; -C(O)O-alquilo C₁-C₇;; -C(O)O-cicloalquilo C₃-C₁₀;; -C(O)O-haloalquilo C₁-C₇;; -C(O)O-alcoxilo C₁-C₇;; -C(O)-NR⁴R⁴ o -NHC(O)-R⁴ en los que
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₇ y

alcoxilo C₁-C₇;

R^{4a} se selecciona de hidrógeno;

5 o R⁴ y R^{4a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, y en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con arilo, ariloxi-, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇, y dicho arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇;

o

(b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

10 R⁵ y R^{5a} se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxilo C₁-C₇; haloalquilarilo C₁-C₇; arilalquil C₁-C₇; arilo; heteroarilo; heteroarilalquil C₁-C₇; heterociclilo; indano; o R⁵ y R^{5a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-9 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

15 en el que dicho cicloalquilo C₃-C₁₀; arilo, heteroarilo, heterociclilo e indano están sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, haloalquil C₁-C₇-oxi-, haloalquil C₁-C₇-oxialquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-oxialquilo C₁-C₇ e hidroxialquilo C₁-C₇;

m es 0-1;

n es 0-2;

20 R⁸ es hidrógeno y R⁹ se selecciona de hidrógeno, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-, alquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇ y haloalquilo C₁-C₇;

"cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados de 3-12 átomos de carbono;

"arilo" se refiere a sistema de anillos aromáticos monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos o tricíclico de 14 carbonos;

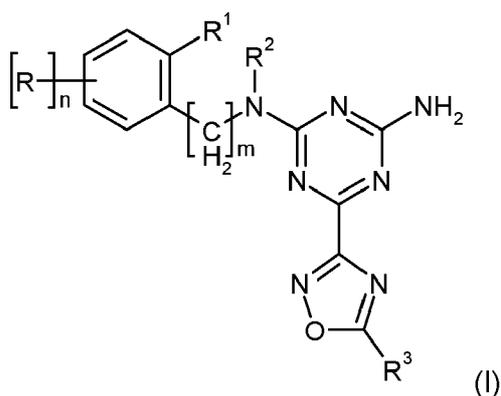
25 "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos o anillo insaturado monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros que porta el mayor número posible de dobles enlaces conjugados en el/los anillo(s), que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que el N y S también pueden estar oxidados opcionalmente en diversos estados de oxidación;

30 "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos o anillo insaturado monocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que el N y S también pueden estar oxidados opcionalmente en diversos estados de oxidación; y

35 "espirociclilo" se refiere a un "heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros" tal como se definió anteriormente en el presente documento que se condensa con un segundo anillo saturado de 3 a 6 miembros por medio de un único átomo, y en el que el segundo anillo contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

con la condición de que se excluyan 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N₂-metil-N₂-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina y 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N,N,N'-metil-N'-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

2. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que R¹ se selecciona de

hidrógeno-

halógeno-

5 alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-;

R² se selecciona de

hidrógeno-

alquil C₁-C₇-

10 haloalquil C₂-C₇-

aminoalquil C₂-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-

hidroxialquil C₂-C₇-

15 alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-

cianoalquil C₂-C₇-;

o

20 R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-

aminoalquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-

25 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-

- hidroxialquil C₁-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
 cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
 cianoalquil C₁-C₇-;
- 5 R se selecciona de
 halógeno-
 alquil C₁-C₇-
 haloalquil C₁-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-
- 10 ciano-
 haloalcoxi C₁-C₇-
 nitro;
 R³ se selecciona de
 (a) -(CH₂)_p-Y, en el que
- 15 p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e
 Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de
 halógeno-
 alquil C₁-C₇-
- 20 haloalquil C₁-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-
 cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-
 hidroxil-
 haloalquil C₁-C₇-oxi-
- 25 amino-
 N-alquil C₁-C₇-amino-
 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-
 ciano-
 alcoxi C₁-C₇-carbonil-
- 30 hidroxil-carbonil-
 -C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R^{4a} se selecciona de hidrógeno,

5 o R⁴ y R^{4a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

o

(b) -C(O)-NR^{5a}R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

R⁵ se selecciona de hidrógeno, bencilo, indanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxiranilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilo C₁-C₇;

10 R^{5a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇,

o R⁵ y R^{5a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

m es 0-1; y

15 n es 0-1;

con la condición de que excluya 6-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-N2-metil-N2-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

20 cloro-

fluoro-

metil-;

R² se selecciona de

hidrógeno-

25 alquil C₁-C₄-

haloalquil C₂-C₄-

N,N-di-alquil C₁-C₂-aminoalquil C₂-C₄-

hidroxialquil C₂-C₄-

alcoxi C₁-C₂-alquil C₂-C₄-

30 cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₇-.

4. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R³ se selecciona de

-(CH₂)_p-Y, en el que

p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e

Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

5 alquil C₁-C₇-

haloalquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-

hidroxi-

10 haloalquil C₁-C₇-oxi-

amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-haloalquilo C₁-C₇;

15 -S(=O)-alquilo C₁-C₇; -S(=O)-haloalquilo C₁-C₇

cicloalquil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;

ciano-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

hidroxi-carbonil-

20 -C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S.

25

5. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹ se selecciona de

hidrógeno-

fluoro-;

30 R² se selecciona de

hidrógeno-

alquil C₁-C₄-

- haloalquil C₂-C₄-
- N,N-di-alquil C₁-C₂-aminoalquil C₂-C₄-
- hidroxialquil C₂-C₄-
- alcoxi C₁-C₂-alquil C₂-C₄-
- 5 cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₇;
- o
- R¹ y R² juntos se seleccionan de
- CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂;
- R se selecciona de
- 10 halógeno-
- alquil C₁-C₄-
- haloalquil C₁-C₄-
- alcoxi C₁-C₄-
- ciano-; y
- 15 R³ se selecciona de
- (CH₂)_p-Y, en el que
- p se selecciona de 0, 1, 2 ó 3, e
- Y se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- 20 halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-
- 25 hidroxi-
- haloalquil C₁-C₇-oxi-
- amino-
- N-alquil C₁-C₇-amino-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-
- 30 ciano-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-

-C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

5 o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S,

m es 0; y

n es 0-1.

10 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R³ se selecciona de

fenilo, furanilo, tiofenilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, pirimidinilo, oxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, dihidrobenzofuranilo que no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de

15 cloro-

bromo-

fluoro-

metil-

trifluorometil-

20 2,2,2-trifluoro-etil-

2,2,2-trifluoro-etil-oxi-metil-

ciclopropil-metoxi-metil-

-S(=O)₂-2,2,2-trifluoro-etil-;

-S(=O)₂-propilo;

25 -S(=O)-3,3,3-trifluoro-propilo;

3,3,3-trifluoro-propil-oxi-metil-;

metoxi-

ciclopentil-oxi-

trifluorometil-oxi-

30 2,2,2-trifluoro-etil-oxi-

amino-

ciano-

metoxi-carbonil-

-C(O)-NR⁴R⁴, en el que

R⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo;

R⁴ se selecciona de hidrógeno,

o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo.

5 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[1-(propano-2-sulfonyl)piperidin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

6-(5-{4-[(ciclopropilmetoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-N-metil-2-N-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

2-N-(3-fluorofenil)-6-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

10 2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

2-N-metil-2-N-fenil-6-{5-[(2R)-1-[(2,2,2-trifluoroetano)sulfonyl]pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{6-[(3,3,3-trifluoropropano)sulfinil]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

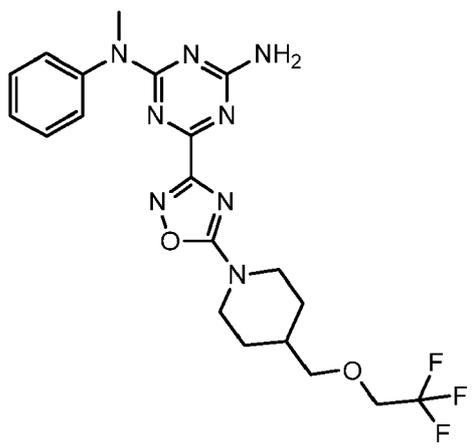
2-N-metil-2-N-fenil-6-(5-{4-[(3,3,3-trifluoropropoxi)metil]piperidin-1-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina;

15 y

N-metil-N-fenil-6-{5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-[1,3,5]triazin-2,4-diamina;

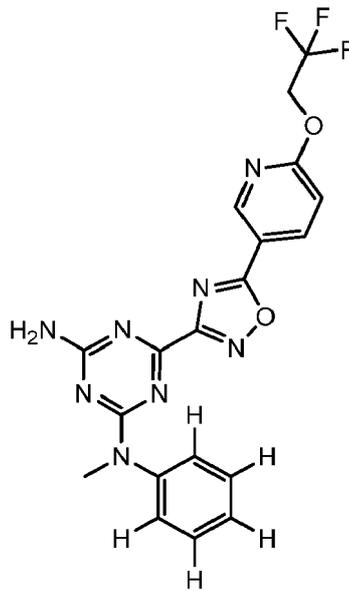
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 1, con la estructura



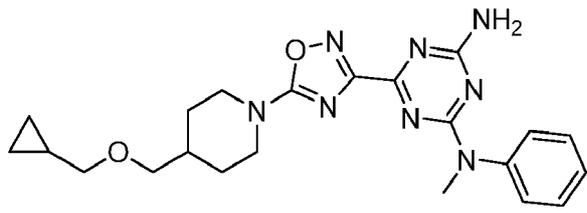
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 1, con la estructura



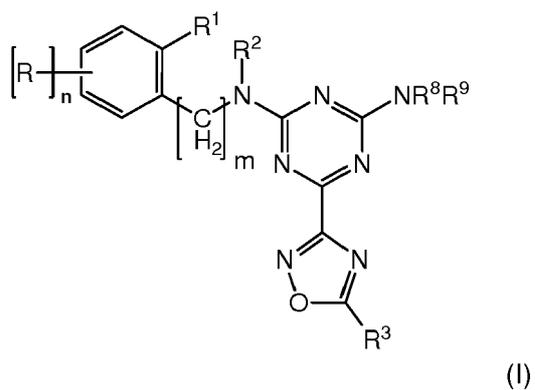
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 1, con la estructura



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

R¹ se selecciona de

- 10 hidrógeno-
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-

- haloalquil C₁-C₇;
- R² se selecciona de
- hidrógeno-
- alquil C₁-C₇-
- 5 haloalquil C₂-C₇-
- aminoalquil C₂-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₂-C₇-
- hidroxialquil C₂-C₇-
- 10 alcoxi C₁-C₇-alquil C₂-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- cianoalquil C₂-C₇;
- o
- R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- 15 alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- aminoalquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- 20 N,N-di-alquil C₁-C₇-aminoalquil C₁-C₇-
- hidroxialquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-
- cianoalquil C₁-C₇;
- 25 R se selecciona de
- halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- haloalquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-
- 30 ciano-
- haloalcoxi C₁-C₇-

nitro;

-C(O)-O-R', en el que R' se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxilo C₁-C₇; haloalquilarilo C₁-C₇; arilalquil C₁-C₇; heteroarilo; heteroarilalquil C₁-C₇; heterociclilo;

-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-cicloalquilo C₃-C₁₀; -S(=O)₂-alcoxilo C₁-C₇;

5 R³ se selecciona de

(a) -L-Y, en el que

-L- se selecciona de un enlace directo; -(CH₂)_p-, -C(O)-, -NR⁷-, -NR⁷-C(O)- o -C(O)-NR⁷-,

en el que p se selecciona de 1, 2 ó 3

R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₇

10 Y se selecciona de cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, espirociclilo, que no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de

halógeno-;

alquil C₁-C₇;

haloalquil C₁-C₇;

15 haloalquil C₁-C₇-oxialquilo C₁-C₇; haloalquil C₁-C₇-oxialquil C₁-C₇-oxilo;

alcoxi C₁-C₇-; alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-; NC-alcoxi C₁-C₇-;

alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;

cicloalquil C₃-C₁₀-oxialquil C₁-C₇-;

cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-oxi-;

20 cicloalquil C₃-C₁₀-oxi-;

cicloalquil C₃-C₁₀-NR⁷-alquil C₁-C₇-, en el que R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₇;

cicloalquil C₃-C₁₀-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-;

alquenilo C₂-C₇; haloalquenilo C₂-C₇;

hidroxi-;

25 hidroxialquil C₁-C₇-;

haloalquil C₁-C₇-oxi-;

amino-;

N-alquil C₁-C₇-amino-;

N-haloalquil C₁-C₇-amino-;

30 N-heterocicil-amino-, N-cicloalquil C₃-C₁₀-amino-, en los que el heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con haloalquil C₁-C₇-oxi, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀ y alcoxilo C₁-C₇;

N-cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₇-amino-;

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-; N,N-di-haloalquil C₁-C₇-amino-;

N,N-di-heterocicliil-amino-, N,N-di-cicloalquil C₃-C₁₀-amino- en los que el heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con haloalquil C₁-C₇-oxi, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀ y alcoxilo C₁-C₇;

ciano-; oxo;

5 alcoxi C₁-C₇-carbonil-;

alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇;

arilo; arilalquil C₁-C₇; ariloxilo;

heterociclilo;

heterocicliil-alquil C₁-C₇; heterocicliil-oxi-;

10 heterocicliil-oxialquil C₁-C₇; aril-oxialquil C₁-C₇; heteroaril-oxialquil C₁-C₇; hidroxil-carbonil-; -S-haloalquilo C₁-C₇; -S-alquilo C₁-C₇; -S-arilo;

haloalquil C₁-C₇-S-alquilo C₁-C₇; alquil C₁-C₇-S-alquilo C₁-C₇;

-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-haloalquilo C₁-C₇; -S(=O)₂-arilo; -S(=O)₂-heteroarilo;-S(=O)₂-NR⁴R⁴; -S(=O)₂-heterociclilo;

15 haloalquil C₁-C₇-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇; alquil C₁-C₇-S(=O)₂-alquilo C₁-C₇;

-S(=O)-alquilo C₁-C₇; -S(=O)-haloalquilo C₁-C₇; -S(=O)-alcoxilo C₁-C₇; -S(=O)-cicloalquilo C₃-C₁₀;

-C(O)-alquilo C₁-C₇; -C(O)-haloalquilo C₁-C₇; -C(O)-alcoxilo C₁-C₇; -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₀;

-C(O)O-alquilo C₁-C₇; -C(O)O-cicloalquilo C₃-C₁₀; -C(O)O-haloalquilo C₁-C₇; -C(O)O-alcoxilo C₁-C₇; -C(O)-NR⁴R⁴ o -NHC(O)-R⁴, en los que

20 R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₇ y alcoxilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona de hidrógeno;

25 o R⁴ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, y en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con arilo, ariloxi-, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇, y dicho arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇;

o

(b) -C(O)-NR⁵R⁵ o -C(O)-O-R⁵, en los que

30 R⁵ y R⁵ se seleccionan de hidrógeno, alquilo C₁-C₇; cicloalquilo C₃-C₁₀; alcoxilo C₁-C₇; haloalquilarilo C₁-C₇; arilalquil C₁-C₇; arilo; heteroarilo; heteroarilalquil C₁-C₇; heterociclilo; indano; o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4-9 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

35 en el que dicho cicloalquilo C₃-C₁₀; arilo, heteroarilo, heterociclilo e indano están sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, haloalquil C₁-C₇-oxi- e hidroxialquilo C₁-C₇;

m es 0-1; y

n es 0-2;

R⁸ es hidrógeno y R⁹ se selecciona de hidrógeno, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-, alquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇ y haloalquilo C₁-C₇;

para su uso como medicamento.

5 12. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más portadores / excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Combinación, en particular combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más agentes terapéuticamente activos, particularmente agentes de alivio del dolor.

10 14. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de dolor crónico.

15 15. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de dolor crónico, tal como síntomas positivos de dolor crónico por ejemplo parestesias, disestesias, hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo así como síntomas negativos por ejemplo pérdida de sensibilidad.