



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 950**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 253/06 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06755440 .2**

96 Fecha de presentación : **21.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1874761**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Derivados de 4H-1,2,4-triazin-5-onas, su preparación y su utilización como receptores de la acetilcolina de tipo nicotínicos alfa 7.**

30 Prioridad: **22.04.2005 FR 05 04042**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.01.2011

73 Titular/es: **AVENTIS PHARMA S.A.**
20, avenue Raymond Aron
92160 Antony, FR

72 Inventor/es: **Genevois-Borella, Arielle;**
Touyer, Gaetan;
Benedetti, Yannick;
Bohme, Andrees y
Zhang, Jidong

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 350 950 T3

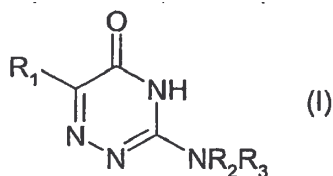
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

La invención se refiere a derivados de triazinas, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

Los compuestos de la invención son nuevos ligandos de receptores de acetilcolina de tipo nicotínico. Estos compuestos se caracterizan más particularmente porque son ligandos de receptores nicotínicos de tipo $\alpha 7$.

La presente invención tiene por objetivo los compuestos que responden a la fórmula (I):



en la que

10 R_1 representa un grupo heteroarilo o arilo, estando dichos grupos heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos seleccionados entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), arilo, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NO_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

15 R_3 representa:

un grupo $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ en el que

n es igual a 2, 3 o 4 y

R_4 y R_5 representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo (C_1-C_4), o cicloalquilo (C_3-C_7), o bien R_4 y R_5 forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno

20 que los lleva, un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_9) ; o

un grupo $-(CH_2)_mR_6$ en el que

m es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y

R_6 representa un grupo un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_9) que comporta al menos un átomo de nitrógeno y está unido al núcleo de triazina por un átomo de

25 carbono, estando el grupo heterocicloalquilo (C_3-C_9) opcionalmente sustituido por uno o varios grupos alquilo (C_1-C_4),

o bien R_2 y R_3 forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que les transporta, un heterocicloalquilo (C_5-C_9) que comprende 2 átomos de nitrógeno;

a condición de que cuando R_1 representa un fenilo entonces R_4 y R_5 no

30 representan simultáneamente un metilo.

El compuesto 3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-6-fenil-1,2,4-triazin-5(2H)-ona (Biblioteca Química; RN : 451523-47-0) se ha descrito sin ninguna propiedad farmacológica asociada.

Se excluye de la fórmula general (I) de la invención.

5 El documento de patente JP2002030084 divulga derivados de 1-azabicycloalcano como agonistas de los receptores nicotínicos de tipo alfa 7.

El documento de patente WO03/029252 A1 describe derivados de heteroarilcarboxamidas sustituidos con azabicyclos que tienen actividad sobre los receptores de tipo alfa 7.

10 Los documentos Ried W. et al., Liebigs annalen der chemie, (2). 141-8, 1988; Lavergne, J.-P. et al., Bulletin de la Société Chimique de France, (11-12, PT. 2), 1827-8, 1976; Lalezari, I., Journal of Heterocyclic Chemistry, 13(6), 1249-51, 1976 describen la síntesis de derivados de triazinas sin ninguna propiedad farmacológica asociada.

El documento Burch, H., Journal of Medicinal Chemistry, 13(2), 288-91, 1970
15 describe la síntesis de derivados de triazinas ensayados por su actividad sobre el sistema urinario.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas,
20 incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los
25 compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

30 En el marco de la presente invención se entiende por:

(C_t-C_z) en donde t y z pueden tomar los valores de 1 a 9 representa una cadena carbonada que puede tener de 1 a 9 átomos de carbono ;

un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo ;

un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, etc ;

5 un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;

un grupo cicloalquilo : un grupo alquilo cíclico. Como ejemplos se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;

10 un grupo heterocicloalquilo: un heterociclo saturado que comprende de 1 a 2 heteroátomos, tales como el nitrógeno, el oxígeno o el azufre, estando opcionalmente formando un puente, es decir comportando opcionalmente un enlace carbonado de 1 a 3 átomos de carbono entre 2 átomos del ciclo. A título de ejemplo de grupos heterocicloalquilo, se puede citar los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, perhidro-azepinilo, perhidro-1,4-oxazepinilo, perhidro-1,4-tiazepinilo, perhidro-1,4-diazepinilo, 7-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, 1-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo , 1-aza-biciclo[2.2.2]octanilo, 15 2-aza-biciclo[2.2.2]octanilo, 1-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, 1-aza-biciclo[3.2.2]nonanilo, 3-aza-biciclo[3.2.2]nonanilo, 1-aza-biciclo[3.3.1]nonanilo, 3-aza-biciclo[3.3.1]nonanilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonanilo, 1,4-diaza-biciclo[3.2.2]nonanilo ;

20 un grupo arilo : un grupo aromático cíclico que comprende de 6 a 10 átomos de carbono. A título de ejemplo de grupos arilo, se pueden citar los grupos fenilo, naftilo, indenilo;

un grupo heteroarilo : un grupo aromático cíclico que comprende de 1 a 9 átomos de carbono, comprendido en él de 1 a 3 heteroátomos, tales como el nitrógeno, el oxígeno o el azufre. A título de ejemplo de grupos heteroarilo, se pueden 25 citar los grupos furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoxadiazolilo, isotiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y azaindolilo.

30 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

R₁ representa un grupo heteroarilo, más particularmente un furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoxadiazolilo, isotiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, 35 pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo,

indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, azaindolilo, estando dicho grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos, más particularmente por uno o dos grupos, seleccionados entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo de (C₁-C₄), alcoxi de (C₁-C₄), cicloalquilo de (C₃-C₇), arilo, hidroxilo, ciano, -NH₂, -NO₂.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

R₁ representa un grupo heteroarilo, más particularmente un furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, benzotienilo, azaindolilo o arilo, más particularmente fenilo o naftilo, estando dichos grupos heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos, más particularmente por uno o dos grupos, seleccionados entre los átomos de halógeno, más particularmente, de flúor, y los grupos alquilo (C₁-C₄), más particularmente metilo, alcoxi (C₁-C₄), más particularmente metoxi, arilo, más particularmente fenilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

R₁ representa un grupo heteroarilo, más particularmente un furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, benzotienilo, azaindolilo, estando dicho grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos, más particularmente por uno o dos grupos, seleccionados entre los átomos de halógeno, más particularmente, de flúor, y los grupos alquilo (C₁-C₄), más particularmente metilo, alcoxi de (C₁-C₄), más particularmente metoxi, arilo, más particularmente fenilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

R₂ representa un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un quinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

R₃ representa:

un grupo -(CH₂)_n-NR₄R₅ en el que

n es igual a 2, 3 o 4, y

R₄ y R₅ representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₄), más particularmente metilo o etilo, o bien R₄ y R₅ forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que les transporta, un grupo heterocicloalquilo (C₃-C₇), más particularmente pirrolidinilo o piperidinilo; o

un grupo -(CH₂)_mR₆ en el que

m es igual a 0, 1, 2, 3 o 4, más particularmente 0 o 2, y

R_6 representa un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_7) que comporta al menos un átomo de nitrógeno y está unido al núcleo de triazina por un átomo de carbono, más particularmente pirrolidinilo o quinuclidinilo, estando opcionalmente sustituido el grupo heterocicloalquilo (C_3-C_7) por uno o varios grupos alquilo (C_1-C_4), más particularmente metilo ;

con la condición de que cuando R_1 representa un fenilo entonces R_4 y R_5 no representan simultáneamente un metilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que a la vez

R_1 es tal como el definido en el primer, segundo o tercer subgrupo anterior;

R_2 es tal como el definido en el cuarto subgrupo anterior;

R_3 es tal como el definido en el quinto subgrupo anterior.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un séptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

R_1 representa un grupo indolilo, estando dicho grupo indolilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos, más particularmente por uno o dos grupos, seleccionados entre los átomos de halógeno, más particularmente, de flúor y de cloro, y los grupos alquilo (C_1-C_4), más particularmente metilo, alcoxi (C_1-C_4), más particularmente metoxi, cicloalquilo de (C_3-C_7), más particularmente ciclohexilo, arilo, más particularmente fenilo, $-NH_2$, $-NO_2$; y/o

R_2 representa un átomo de hidrógeno; y/o

R_3 representa:

un grupo $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ en el que

n es igual a 2, 3 o 4, y

R_4 y R_5 representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo (C_1-C_4), más particularmente metilo o etilo, o bien R_4 y R_5 forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que les transporta, un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_7), más particularmente pirrolidinilo o piperidinilo; o

un grupo $-(CH_2)_mR_6$ en el que

m es igual a 0, 1, 2, 3 o 4, más particularmente 0 o 2, y

R_6 representa un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_7), más particularmente pirrolidinilo o quinuclidinilo, estando el grupo heterocicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido por uno o varios grupos alquilo (C_1-C_4), más particularmente metilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objetivo de la invención se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-(3-piperidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 3-(3-dietilamino-propilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 5 - 3-(3-dietilamino-propilamino)-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 3-(2-dietilamino-etilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 3-(3-dimetilamino-propilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 10 - 6-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-piperidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 3-[(*S*)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amino]-6-(1*H*-indol-3-il)-4*H*-12,4-triazin-5-ona
- 3-[(*R*)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amino]-6-(1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(furan-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 15 - 6-(naft-1-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(1-metil-5-metoxi-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(1-fenil-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(benzotiofen-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 20 - 6-(4-metoxifenil)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(1-metil-5-fluoro-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(1-metil-6-fluoro-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(3-metoxifenil)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(4-(4-metilfenil))-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 25 - 6-(1-metil-4-flúor-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona.

Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según los procedimientos ilustrados por los esquemas siguientes.

Un primer método de preparación de los compuestos de fórmula general (I) se ilustra en el esquema 1.

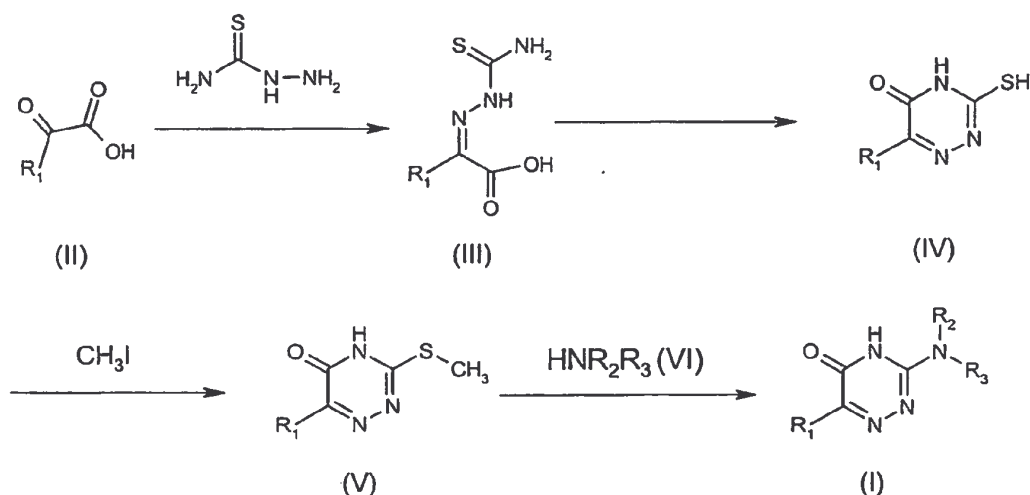
- 30 Según este método, el compuesto de fórmula general (II), en el que R₁ es tal como el definido en la fórmula general (I), se condensa en caliente con tiosemicarbazida en presencia de agua y en medio ácido concentrado, para obtener el compuesto de fórmula general (III).

El compuesto de fórmula general (III) se cicla a continuación en caliente y en medio básico, por ejemplo en presencia de hidróxido de sodio, para formar el compuesto de fórmula general (IV).

El compuesto de fórmula general (V) se obtiene a continuación por metilación del compuesto de fórmula general (IV) en presencia de yoduro de metilo y de una base fuerte tal como el hidruro de sodio en un disolvente tal como la dimetilformamida (DMF).

Por último, el compuesto de fórmula general (I) se obtiene mediante reacción del compuesto de fórmula general (V) con una amina de fórmula general HNR_2R_3 (VI), en la cual R_2 y R_3 son tales como los definidos en la fórmula general (I).

Esquema 1

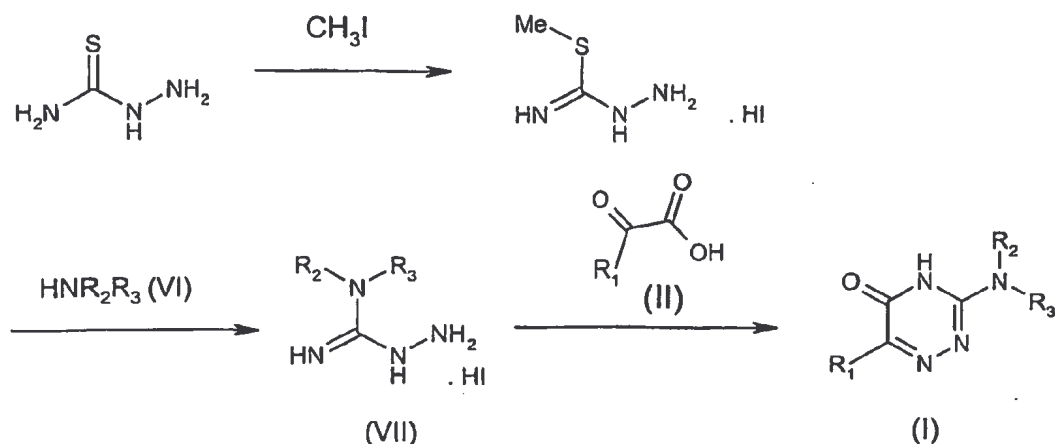


Un segundo método de preparación de los compuestos de fórmula general (I) se ilustra en el esquema 2.

Según este método, la tiosemicarbazida está en primer lugar metilada en presencia de yoduro de metilo en un disolvente tal como el etanol. El producto metilado resultante a continuación se pone en presencia de una amina de fórmula general HNR_2R_3 (VI), en la que R_2 y R_3 son tales como los definidos en la fórmula general (I), en un disolvente tal como el etanol, para formar el compuesto de fórmula general (VII).

Por último, el compuesto de fórmula general (I) se obtiene por reacción del compuesto de fórmula general (VII) con el compuesto de fórmula general (II), en la que R_1 es tal como el definido en la fórmula general (I), en agua, calentando por ejemplo en presencia de microondas a una temperatura del orden de 140°C .

Esquema 2



Los compuestos de fórmula general (II) son comerciales, conocidos en la bibliografía o pueden prepararse por métodos conocidos por el especialista en la materia. Los compuestos de fórmula general (II) o los ésteres correspondientes

5 pueden sintetizarse por ejemplo por aplicación o adaptación de los métodos descritos en *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35 (19), 3013-3016, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39 (52), 9629-9630, *J. Org. Chem.*, 2002, 67 (17), 6226-6227, *Synthesis*, 1998 (9), 1241-1242, *J. Heterocycl. Chem.*, 1997, 34 (2), 441-444, *J. Heterocycl. Chem.*, 1997, 34 (3), 789-795, *Tetrahedron*, 2003, 59 (7), 1083-1094, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 12 (7),

10 1117-1120, *Heterocycles*, 1998, 49 (1), 459-464, *J. Org. Chem.*, 1981, 46 (1), 211-213, *Tetrahedron*, 1196, 52 (42), 13513-13520, *Tetrahedron*, 1999, 55 (37), 11343-11364, *J. Org. Chem.*, 1987, 52 (26), 5733-5740, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, 343 (3), 289-298 o *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24 (33), 3455-3456. La transformación final del éster de un compuesto de fórmula general (II) en un compuesto de fórmula general (II) se efectúa

15 según los métodos clásicos conocidos por el especialista en la materia.

Los compuestos de fórmula general (VI) son comerciales, conocidos en la bibliografía o pueden prepararse por métodos conocidos por el especialista en la materia. Los compuestos de fórmula general (VI) pueden sintetizarse por ejemplo por aplicación o adaptación de los métodos descritos en los documentos WO

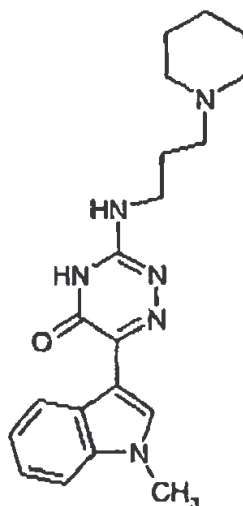
20 2003018585A1, WO 2002085901A1, WO 2003029252A1, *Synth. Comm.*, 2002, 32 (13), 1985-1995, WO 2002068420A1, EP 115933A2, *J. Med. Chem.*, 1993, 36 (6), 683-689, *Tetrahedron*, 1992, 49 (2), 451-468, *Hev. Chim. Acta*, 1955, 38 (3), 559-570, *Hev. Chim. Acta* 1959, 42 (1), 67-72, *J. Med. Chem.*, 1993, 36 (16), 2311-20, WO 2003070728A2, o *J. Org. Chem.*, 1996, 61 (11), 3766-3772.

En los esquemas 1 y 2, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, se encuentran disponibles en el mercado o descritos en la bibliografía, o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en la misma, o que son conocidos por el experto en la técnica.

- 5 Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los que se dan en la Tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Ejemplo 1

- 10 **6-(1-Metil-1*H*-indol-3-il)-3-(3-piperidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto nº2)**



- 15 **1.1 3-mercapto-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona**

- A una suspensión de 15 g de ácido (1-metil-1*H*-indol-3-il)-oxo-acético y de 7,8 g de tiosemicarbazida en 150 cm³ de agua se le añade 2,25 cm³ de ácido clorhídrico 12 N y la mezcla se calienta en agitación 2,5 h a 100 °C. El medio de reacción se enfría en un baño de agua helada y el sólido en suspensión se filtra, se enjuaga con agua y se
20 seca al aire. Una vez recuperado el sólido amarillo obtenido (20,5 g) por 150 cm³ de agua y ajustado el pH de la solución a un pH próximo a 11 con ayuda de hidróxido de sodio 1 N, se calienta la mezcla en agitación 4 h a reflujo y se mantiene la agitación todavía 15 h a una temperatura próxima a 20 °C. El medio de reacción, enfriado en un
25 precipitado resultante se recoge por filtración, se enjuaga con agua y se seca al aire

durante 3 días para dar 18,9 g de 3-mercapto-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido amarillo.

1.2 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-metilsulfanil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

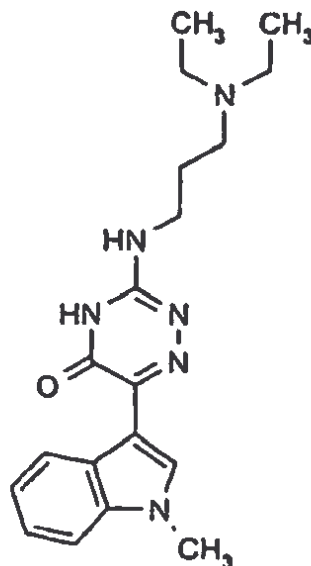
A una suspensión de 1,35 g de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 25 cm³ de dimetilformamida en atmósfera de argón y en agitación, se añade una solución de 10 g de 3-mercapto-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona, preparada en la etapa 1.1, en 75 cm³ de dimetilformamida. Tras 1 h de reacción a una temperatura próxima a 20 °C, se añade al medio de reacción 2,4 cm³ de yoduro de metilo, después se agita 15 h a una temperatura próxima a 20 °C. La adición de 50 cm³ de agua a la mezcla provoca la aparición de un precipitado que se recoge por filtración, se enjuaga tres veces con agua y se seca al aire. El sólido obtenido se disgrega en el éter diisopropílico, recogido por filtración y se seca a presión reducida (2,7 kPa) para dar 8,3 g de 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-metilsulfanil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido amarillo. Espectro RMN ¹H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO-d₆ : 2,56 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); de 7,17 a 7,35 (m, 2H) ; 7,56 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,33 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,73 (s, 1H); de 13,6 a 14,1 (m muy extendido, 1H)

1.3 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-(3-piperidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

Una mezcla en atmósfera de argón de 780 mg de 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-metilsulfanil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona, preparada en la etapa 1.2, y de 1 g de 3-piperidin-1-il-propilamina se calienta en agitación 24 h a 130 °C, después se enfría a una temperatura próxima a 20 °C y se echa en agua helada. El precipitado formado se solubiliza mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. El medio se vuelve a alcalinizar mediante la adición de hidróxido de sodio 1 N. El sólido que precipita se recoge por filtración y se cristaliza en metanol. Después de la recogida por filtración y secado de los cristales a presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 260 mg de 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-(3-piperidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido gris. Espectro de masas (IC) : m/z=367 (MH⁺, pico de base). Espectro RMN ¹H (300MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d₆: 1,44 (m, 2H) ; 1,60 (m, 4H) ; 1,71 (m, 2H); de 2,29 a 2,42 (m, 6H) ; 3,26 (m, 2H); 3,86 (s, 3H) ; 7,10 (m extendido, 1H); 7,16 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,25 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,34 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,63 (s, 1H).

Ejemplo 2

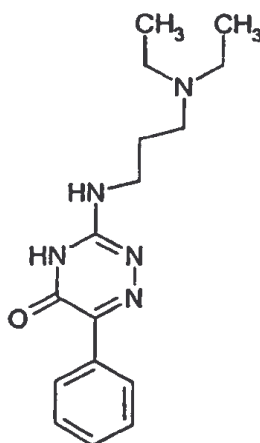
3-(3-dietilamino-propilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto n° 1)



- 5 La 3-(3-dietilamino-propilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona se prepara siguiendo un protocolo idéntico al descrito en el ejemplo 1, sustituyendo, en la etapa 1.3, la 3-piperidin-1-il-propilamina por la *N*1,*N*1-dietil-propano-1,3-diamina. Espectro RMN ¹H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d₆) referido a 2,50 ppm: 0,98 (t, J = 6,5 Hz, 6H) ; 1,66 (m, 2H); de 2,40 a 2,57 (m parcialmente enmascarado, 6H) ;
- 10 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 3,85 (s, 3H) ; 7,08 (t ancho, J = 6,5 Hz, 1H) ; 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,60 (s, 1H).

Ejemplo 3

- 15 **3-(3-dietilamino-propilamino)-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto n° 20)**



3.1 3-mercapto-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

A una suspensión de 10 g de ácido oxo-fenil-acético y de 7 g de tiosemicarbazida en 150 cm³ de agua se le añade 0,88 cm³ de ácido clorhídrico 12 N y la mezcla se calienta en agitación 2,5 h a reflujo del medio de reacción. Tras el enfriamiento de la mezcla en un baño de agua helada, el sólido en suspensión se recoge por filtración, se enjuaga en agua y se seca al aire. Después de recuperar el sólido amarillo pálido obtenido (15,5 g) por 150 cm³ de agua y de llevar el medio a un pH próximo a 14 con ayuda de hidróxido de sodio 1 N, se calienta la mezcla en agitación 4 h a reflujo del medio de reacción, se enfría en un baño de hielo, y se lleva el pH a 4 por adición de ácido acético. El precipitado resultante se recoge por filtración, se enjuaga con agua y se seca sobre arcilla durante 2 días para dar 11,3 g de 3-mercapto-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (IE) : m/z=205 (M⁺, pico de base), m/z=118 ((M – C₂H₂NO)⁺), m/z=104 (C₇H₆N⁺).

3.2 3-metilsulfanil-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

A una suspensión de 1,96 g de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 70 cm³ de dimetilformamida en atmósfera de argón y en agitación, se añade una solución de 11,3 g de 3-mercapto-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona, preparada en la etapa 3.1, en 120 cm³ de dimetilformamida. Tras 1 h de reacción a una temperatura próxima a 20°C, se añade al medio de reacción 3,45 cm³ de yoduro de metilo, se agita 15 h a una temperatura próxima a 20°C después se echa en 200 cm³ de agua. El enfriamiento de la mezcla en hielo provoca la cristalización de un compuesto que se recoge por filtración y se seca al aire para dar 7,6 g de 3-metilsulfanil-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (IE) : m/z=219 (M⁺), m/z=172 ((M – CH₃S)⁺), m/z=104 (C₇H₆N⁺, pico de base).

3.3 3-(3-dietilamino-propilamino)-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

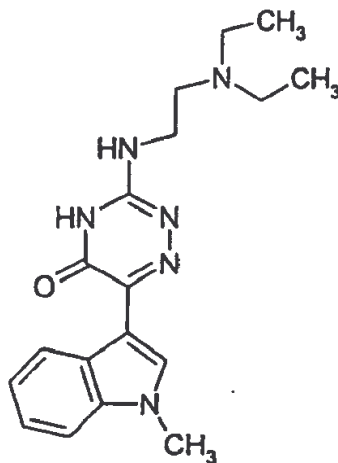
Una mezcla en atmósfera de argón de 900 mg de 3-metilsulfanil-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona, preparada en la etapa 3.2, y de 1,65 cm³ de *N*1,*N*1-dietil-propano-1,3-diamina se calienta en agitación 15 h a 100°C, después se enfría a una temperatura próxima a 20°C y se echa en agua helada. El precipitado formado por acidificación del medio a pH próximo a 4 con ácido clorhídrico 1 N se elimina por filtración. El filtrado se lleva a pH próximo a 11 mediante la adición de sosa 1 N y se extrae dos veces con diclorometano. La fase acuosa resultante se neutraliza con ayuda de ácido clorhídrico 1 N y ésta se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se

concentran a presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite amarillo (170 mg) que se purifica por cromatografía de flash sobre alúmina CTB1 a presión de argón (50 kPa) [eluyente : diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)]. Después de la concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 115 mg de 3-(3-dietilamino-propilamino)-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido crema. Espectro de masas (IC) : $m/z=302$ (MH^+ , pico de base). Espectro RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO- d_6 + 1 gota de ácido acético- d_4 : 1,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H) ; de 1,80 a 1,95 (m enmascarados, 2H); de 3,05 a 3,19 (m, 6H) ; 3,35 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H) ; 7,41 (m, 3H) ; 7,96 (m, 2H).

10

Ejemplo 4

3-(2-dietilamino-etilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
(compuesto n° 17)

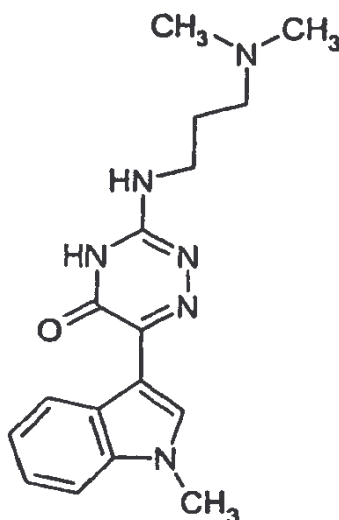


Una mezcla bajo atmósfera de argón de 1 g de 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-metilsulfanil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona, preparada según la etapa 1.2 del ejemplo 1, y de 1,3 cm³ de *N*1,*N*1-dietil-etano-1,2-diamina se calienta en agitación 15 h a 130°C, después se enfría a una temperatura próxima a 20°C. El producto en bruto de reacción se purifica por cromatografía de flash sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente : diclorometano después diclorometano / metanol (98 / 2 en volúmenes)]. Tras la concentración de las fracciones a presión reducida (2,7 kPa), se obtiene un residuo que se disgrega en éter diisopropílico, se recoge por filtración y se seca a presión reducida para dar 150 mg de 3-(2-dietilamino-etilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido crema. Espectro de masas (IE): $m/z=340$ (M^+), $m/z=241$ ($(M - C_6H_{13}N)^+$), $m/z=86$ ($C_5H_{12}N^+$, pico de base). Espectro RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO- d_6 + 1 gota de ácido acético- d_4 : 1,10 (m, 6H); de 2,72 a 2,90 (m, 6H) ; 3,42 (m, 2H); 3,85 (s, 3H) ; 7,18 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H);

7,26 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,52 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,32 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,62 (s, 1H).

Ejemplo 5

5 3-(3-dimetilamino-propilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto n° 14)

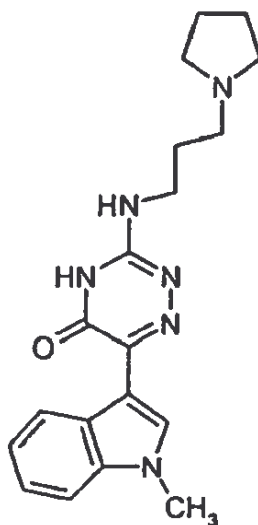


Una mezcla en atmósfera de argón de 1 g de 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-metilsulfanil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona, preparada según la etapa 1.2 del ejemplo 1, y de 1,15 cm³ de *N*1,*N*1-dimetil-propano-1,3-diamina se calienta en agitación 15 h a 130 °C después se enfría a una temperatura próxima a 20 °C, se añade ácido clorhídrico 1 N de manera que el pH del medio sea próximo a 4 y se extrae mediante diclorometano que se descarta. La fase acuosa P se lleva a un pH próximo a 8 mediante la adición de sosa 1 N, después se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida (2,7 kPa). El aceite residual obtenido se purifica por cromatografía de flash sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente : diclorometano después diclorometano / metanol (98 / 2 en volúmenes)]. Tras la concentración de las fracciones a presión reducida, se obtiene un sólido R1 (250 mg). La fase acuosa P se alcaliniza hasta un pH próximo a 10 mediante sosa 1 N y se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida (2,7 kPa) para dar un sólido R2 (330 mg). Los sólidos R1 y R2 se reúnen, se disgregan en éter diisopropílico, se recogen por filtración en caliente y se secan a presión reducida para dar 550 mg de 3-(3-dimetilamino-propilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (IE) : $m/z=326$ (M^+), $m/z=282$ ($(M - C_2H_6N)^+$), $m/z=156$ ($C_{11}H_{10}N^+$), $m/z=58$ ($C_3H_8N^+$, pico de base). Espectro RMN ¹H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO-d₆ : 1,69 (m, 2H) ; 2,19 (s, 6H);

2,32 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H) ; 3,29 (m, 2H); 3,85 (s, 3H) ; 7,08 (t muy ancho, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,17 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,26 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,51 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,33 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,62 (s, 1H).

Ejemplo 6

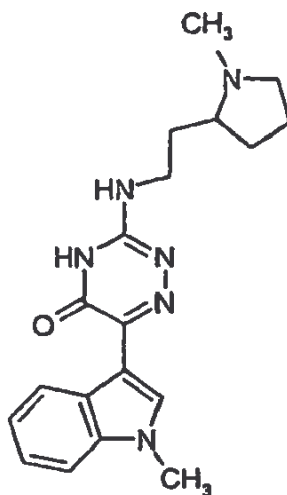
- 5 **6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto nº8)**



- Una mezcla en atmósfera de argón de 1,1 g de 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-metilsulfanil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona, preparada según la etapa 1.2 del ejemplo 1, y de 10 1,5 cm³ de 3-pirrolidin-1-il-propilamina se calienta en agitación 15 h a 150°C, después se enfría a una temperatura próxima a 20°C, se disgrega en acetato de etilo y se filtra. El residuo se recupera mediante 10 cm³ de etanol y la mezcla se lleva a reflujo. La suspensión se filtra en caliente, el residuo se enjuaga dos veces con etanol y se seca a presión reducida (2,7 kPa) para dar 690 mg de 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido beige. Espectro de masas (IE) : $m/z=352$ (M^+), $m/z=282$ ($(M - C_4H_8N^+)$), $m/z=156$ ($C_{11}H_{10}N^+$), $m/z=110$ ($C_7H_{12}N^+$, pico de base), $m/z=84$ ($C_5H_{10}N^+$). Espectro RMN ¹H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO-d₆ : De 1,64 a 1,82 (m, 6H) ; de 2,44 a 2,55 (m parcialmente enmascarado, 6H); 3,30 (enmascarados, 2H) ; 3,86 (s, 3H) ; 7,05 (t muy ancho, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 7,16 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,25 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,50 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,32 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,63 (s, 1H).
- 15
- 20

Ejemplo 7

6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto n° 15)



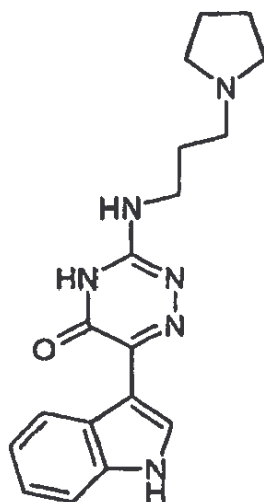
- 5 Una mezcla en atmósfera de argón de 1,1 g de 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-metilsulfanil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona, preparada según la etapa 1.2 del ejemplo 1, y de 1,9 cm³ de 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamina se calienta en agitación 15 h a 140°C, después se enfría a una temperatura próxima a 20°C, se recupera mediante acetato de etilo y agua y se agita 15 min a una temperatura próxima a 20°C. La fase orgánica
- 10 se decanta, se lava tres veces con agua y una vez con salmuera, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite anaranjado (850 mg) que se purifica por cromatografía de flash sobre alúmina CTB1 a presión de argón (50 kPa) [eluyente : acetato de etilo /metanol (97 / 3 en volúmenes)]. Tras la evaporación de las fracciones a presión reducida (2,7 kPa), se
- 15 obtiene un sólido que se purifica una segunda vez por cromatografía de flash sobre alúmina CTB1 a presión de argón (50 kPa) [eluyente : acetato de etilo /metanol (90 / 10 en volúmenes)]. La concentración de las fracciones apropiadas a presión reducida (2,7 kPa) proporciona un residuo que se disgrega en éter diisopropílico, se recoge por filtración y se seca a presión reducida (2,7 kPa) para dar 80 mg de 6-(1-metil-1*H*-indol-
- 20 3-il)-3-[2(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido crema. Espectro de masas (IE) : m/z=352 (M⁺), m/z=156 (C₁₁H₁₀N⁺), m/z=110 (C₇H₁₂N⁺, pico de base), m/z=84 (C₅H₁₀N⁺). Espectro RMN ¹H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO-d₆ + 1 gota de ácido acético-d₄: de 1,65 a 2,40 (m, 6H) ; 2,84 (s, 3H) ; 3,10 (m, 1H); de 3,25 a 3,45 (m, 3H) ; 3,54 (m, 1H); 3,85 (s, 3H) ; 7,17 (t ancho, J = 7,5 Hz,

1H) ; 7,25 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,30 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,61 (s, 1H)

Ejemplo 8

6-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

5 **(compuesto n° 10)**



8.1 yodohidrato de S-metil-tiosemicarbazida

A una solución de 20 g de tiosemicarbazida en 70 cm³ de metanol en agitación se añaden gota a gota, a una temperatura próxima a 20°C, 14 cm³ de yoduro de metilo. La agitación se continúa 3,5 h a la misma temperatura, después el medio de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa). El residuo se disgrega tres veces sucesivamente en diclorometano, se recoge por filtración y se seca a presión reducida (2,7 kPa), para dar 47,9 g de yodohidrato de S-metil-tiosemicarbazida en forma de un sólido. Espectro de masas (IE) : m/z=128 (IH⁺, pico de base), m/z=105 (M⁺), m/z=58 ((M - CH₃S)⁺).

8.2 yodohidrato de N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-hidrazincarboximidamida

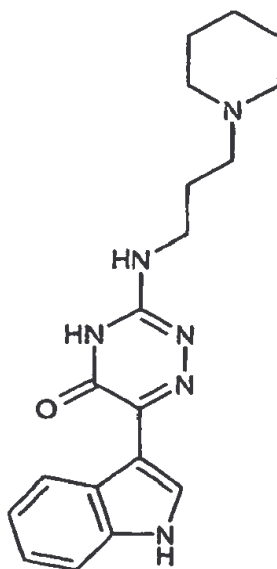
Una mezcla de 1,99 g de yodohidrato de S-metil-tiosemicarbazida, preparada en la etapa 8.1, y de 1 g de 3-pirrolidin-1-il-propilamina en 30 cm³ de etanol se agita 5 días a una temperatura próxima a 20°C. El medio de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa), se disgrega en éter etílico, se filtra y se seca a presión reducida (2,7 kPa) para dar 2,3 g de yodohidrato de N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-hidrazinacarboximida en forma de un sólido. Espectro de masas (IC) : m/z=186 (MH⁺), m/z=129 ((M - CH₄N₃ + 2H)⁺, pico de base).

8.3 6-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

Una solución de 0,55 g de ácido (1*H*-indol-3-il)-oxo-acético y de 1 g de yodohidrato de N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-hidrazinacarboximidamida, preparado en la etapa 8.2, en 3,5 cm³ de agua se introducen en un reactor. Después de sellar el tubo, se somete la mezcla durante 10 min a una irradiación discontinua de microondas de modo que la temperatura del medio se mantenga a 140°C. Le mezcla de reacción se enfría a continuación a una temperatura próxima a 20°C, se añade etanol y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se purifica por cromatografía de flash sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente : diclorometano / metanol / amoniaco al 32% (90 / 10 / 1 y luego 95 / 15 / 1,5 en volúmenes)]. Tras la concentración de las fracciones a presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 108 mg de 6-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido. Espectro de masas (ES) : m/z=339 (MH⁺, pico de base). Espectro RMN ¹H (400MHz) – δ en ppm – en DMSO-d₆: De 1,65 a 1,85 (m, 6H) ; 2,57 (m, 6H); 3,30 (m enmascarados, 2H); de 7,05 a 7,20 (m, 3H) ; 7,46 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,30 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 11,45 (m ancho, 1H).

Ejemplo 9

20 6-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-piperidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto n° 9)



9.1 Yodohidrato de *N*-(3-piperidin-1-il-propil)-hidrazinacarboximidamida

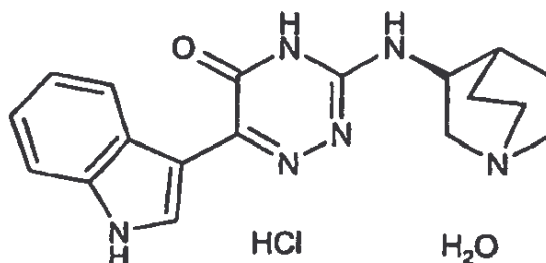
Una mezcla de 2 g de yodohidrato de *S*-metil-tiosemicarbazida, preparada según la etapa 8.1 del ejemplo 8, y de 1,22 g de 3-piperidin-1-il-propilamina en 30 cm³ de etanol se agita 6 días a una temperatura próxima a 20 °C. El medio de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa), y a las tres repeticiones sucesivamente se tritura en éter etílico, se filtra y se seca a presión reducida (2,7 kPa), para dar 2,6 g de yodohidrato de *N*-(3-piperidin-1-il-propil)-hidrazinacarboximidamida en forma de un sólido. Espectro de masas (IE) : $m/z=199$ (M^+), $m/z=168$ ($(M - N_2H_3)^+$), $m/z=128$ (IH^+ , pico de base), $m/z=98$ ($C_6H_{12}N^+$).

9.2 6-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-piperidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

Una solución de 0,55 g de ácido (1*H*-indol-3-il)-oxo-acético y de 1,04 g de yodohidrato de *N*-(3-piperidin-1-il-propil)-hidrazinacarboximidamida, preparado en la etapa 9.1, en 3,5 cm³ de agua se introducen en un reactor. Después de sellar el tubo, se somete la mezcla durante 10 min a una irradiación discontinua de microondas de modo que la temperatura del medio se mantenga a 140 °C. La mezcla de reacción se enfría a continuación a una temperatura próxima a 20 °C, se añade etanol y se evapora a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se purifica por cromatografía de flash sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente : diclorometano / metanol / amoníaco 32% (90 / 10 / 1 en volúmenes)]. Tras la concentración de las fracciones a presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 35 mg de 6-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-piperidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido. Espectro de masas (ES) : $m/z=353$ (MH^+ , pico de base). Espectro RMN ¹H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO-d₆ : De 1,15 a 1,85 (m extendido, 6H) ; 1,95 (m, 2H); de 2,80 a 3,55 (m extendido, 8H); de 7,05 a 7,22 (m, 3H) ; 7,47 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 8,31 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 8,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; de 8,95 a 9,15 (m extendido, 1H); 11,45 (m ancho, 1H) ; 12,3 (m extendido, 1H).

Ejemplo 10

Hidrocloreto de hidrato de 3-[(S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amino]-6-(1H-indol-3-il)-4H-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto nº6)



5

10.1 Yodohidrato de (S)-N-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-hidrazinacarboximidamida

Una mezcla de 2,77 g de yodohidrato de S-metil-tiosemicarbazida, preparada según la etapa 8.1 del ejemplo 8, y de 1,5 g de (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amina en 25 cm³ de etanol se agita 6 días a una temperatura próxima a 20 °C. El medio de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa), y el residuo se disgrega en éter etílico, se recoge por filtración y se seca a presión reducida (2,7 kPa), para dar 3,2 g de yodohidrato de (S)-N-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-hidrazinacarboximidamida en forma de un sólido que se utiliza sin otra purificación en la etapa siguiente.

15

10.2 Hidrocloreto hidrato de 3-[(S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amino]-6-(1H-indol-3-il)-4H-1,2,4-triazin-5-ona

Una solución de 0,55 g de ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético y de 1,2 g de yodohidrato de (S)-N-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-hidrazinacarboximidamida, preparada en la etapa 10.1, en 3 cm³ de agua se introducen en un reactor. Después de sellar el tubo, se somete la mezcla durante 20 min a una irradiación discontinua de microondas de modo que la temperatura del medio se mantenga a 140 °C. La mezcla de reacción se enfría a continuación a una temperatura próxima a 20 °C, se añade metanol y se evapora a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se purifica por cromatografía de flash sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano / metanol / amoníaco 32% (75 / 22 / 3 en volúmenes)]. Tras la concentración de las fracciones a presión reducida (2,7 kPa), se obtiene un sólido que se lava sucesivamente con diclorometano y éter etílico, después se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 74 mg de hidrato de hidrocloreto de 3-[(S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amino]-6-(1H-indol-3-il)-4H-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un

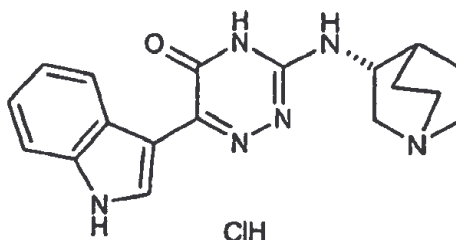
25

30

sólido amarillo. Espectro de masas (IE) : $m/z=336$ (M^+ , pico de base), $m/z=252$ ($(M - C_5H_{10}N)^+$), $m/z=227$ ($(M - C_7H_{11}N)^+$), $m/z=109$ ($C_7H_{11}N^+$), $m/z=36$ (HCl^+). Espectro RMN 1H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO- d_6) referido a 2,50 ppm: 1,66 (m, 1H); 1,83 (m, 2H); 2,00 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,93 (m, 1H); de 3,00 a 3,19 (m, 4H) ; 3,54 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 7,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,66 (d ancho, $J = 7,0$ Hz, 1H) ; 8,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 8,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 11,5 (s ancho, 1H) ; de 11,9 a 12,4 (m muy extendido, 1H). $[\alpha]^{20}_D = -24,5 \pm 0,7^\circ$ (c 0,42, metanol).

Ejemplo 11

10 **Hidrocloreto de 3-[(*R*)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amino]-6-(1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto n° 13)**



15 **11.1 Yodohidrato de (*R*)-*N*-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-hidrazinacarboximidamida**

Una mezcla de 1 g de yodohidrato de *S*-metil-tiosemicarbazida, preparada según la etapa 8.1 del ejemplo 8, de 0,89 g de dihidrocloreto de (*R*)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amina y de 1,2 cm³ de trietilamina en 20 cm³ de etanol se agita 6 días a una temperatura próxima a 20°C. El medio de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa), y el residuo se tritura en éter etílico, se recoge por filtración y se seca a presión reducida (2,7 kPa), para dar 1,25 g de yodohidrato de (*R*)-*N*-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-hidrazinacarboximidamida en forma de un sólido. Espectro de masas (ES) : $m/z=184$ (MH^+), $m/z=127$ ($(M - CH_4N_3 + 2H)^+$), $m/z=102$ ($(M - C_5H_9N + 2H)^+$, pico de base).

25 **11.2 Hidrocloreto de 3-[(*R*)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amino]-6-(1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona**

Una solución de 0,55 g de ácido (1*H*-indol-3-il)-oxo-acético y de 1,22 g de yodohidrato de (*R*)-*N*-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-hidrazinacarboximidamida, preparada en la etapa 11.1, en 3 cm³ de agua se introducen en un reactor. Después de sellar el tubo, se somete la mezcla durante 20 min a una irradiación discontinua de microondas de modo que la temperatura del medio se mantenga a 140°C. La mezcla

de reacción se enfría a continuación a una temperatura próxima a 20°C, se añade metanol y se evapora a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se purifica por cromatografía de flash sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano / metanol / amoniaco 32% (75 / 22 / 3 en volúmenes)]. Tras la

5 concentración de las fracciones a presión reducida (2,7 kPa), se obtiene un residuo que se lava sucesivamente con diclorometano y éter etílico, después se seca a presión reducida (2,7 kPa). El sólido obtenido se trata sobre un cartucho BOND ELUT VARIAN que contiene 2 g de fase SCX acondicionado previamente con metanol (eluyente: metanol, después metanol amoniacal 2 N) y las fracciones apropiadas se evaporan a

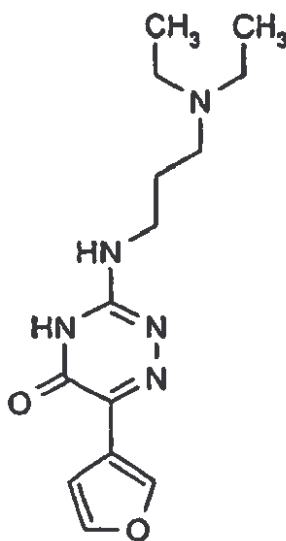
10 presión reducida (2,7 kPa) para dar un residuo que se disuelve en etanol y se añade una solución 1 N de ácido clorhídrico en éter etílico. El precipitado formado se recoge por filtración, se lava con éter etílico y se seca a presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 60 mg de hidrocloreuro de 3-[(*R*)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amino]-6-(1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido anaranjado. Espectro de masas (ES) :

15 $m/z = 337$ (MH^+). Espectro RMN 1H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO- d_6) referido a 2,50 ppm: 1,79 (m, 1H); 1,92 (m, 2H); 2,10 (m, 1H) ; 2,22 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); de 3,17 a 3,32 (m, 4H) ; de 3,60 a 3,90 (m parcialmente enmascarado, 1H) ; 4,22 (m, 1H); 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,90 (d ancho, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 8,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 8,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 9,92 (s

20 ancho, 1H) ; 11,5 (s ancho, 1H) ; de 12,2 a 12,5 (m extendido, 1H).

Ejemplo 12

6-(furan-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
(compuesto n° 23)

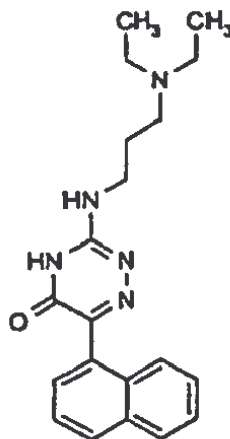


12.1 Yodohidrato de *N*-amino-*N'*-(3-dietilaminopropil)-guanidina

Una mezcla de 18,38 g de yodohidrato de *S*-metil-tiosemicarbazida, preparada según la etapa 8.1 del ejemplo 8, y de 9,45 g de 3-(dietilamino)propilamina en 180 cm³ de etanol se agita a una temperatura próxima a 20 °C durante 48 h. La solución naranja se concentra a presión reducida (2,7 kPa). El residuo se recoge en éter etílico y el sobrenadante se elimina. Se recommienza dos veces esta operación después se empasta el sólido residual con éter etílico y se escurre para dar 17,36 g de yodohidrato de *N*-amino-*N'*-(3-dietilaminopropil)-guanidina.

12.2 6-(furan-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

Una mezcla de 473 mg de yodohidrato de *N*-amino-*N'*-(3-dietilamino-propil)-guanidina, preparada en la etapa 12.1, y de 210 mg de ácido furan-3-il-oxo-acético en 3 cm³ de agua, se calienta durante 10 min a 140 °C en el horno de microondas, después se enfría a una temperatura próxima a 20 °C y se añaden 15 cm³ de diclorometano y 5 cm³ de sosa 1 N. Tras la decantación, la fase orgánica se transvasa y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con 15 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 1,4 g de un producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice 60 (40-63 µm) bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente : diclorometano después diclorometano / metanol / amoníaco 32% (90 / 9 / 1 en volúmenes)] para dar 0,185 g de un sólido amarillo pálido, que a continuación se recupera en éter, se orea, se lava con un mínimo de éter, después se seca a presión reducida (2,7 kPa) a 40 °C. Se obtienen así 0,155 g de un polvo amarillo pálido. Espectro de masas (ES) : m/z = 292 (MH⁺) ; Espectro RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO-d₆ : 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ; 1,67 (m, 2H); de 2,42 a, 2,60 (m, 6H) ; 3,27 (m, 2H); 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,24 (m extendido, 1H); 7,74 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,53 (d, J=2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 13**6-(naftalen-1-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
(compuesto n° 21)****5 13.1 naftalen-1-il-oxo-acetato de sodio**

Una mezcla bifásica de 0,912 g de naftoilformiato de etilo y de 4 cm³ de sosa 1 N en 4 cm³ de agua se calienta a una temperatura próxima a 70°C durante 2 h en las que el medio se vuelve homogéneo después se filtra sobre Acrodisc® Gelman 0,45 μm. El filtrado se liofiliza para dar 0,855 g de naftalen-1-il-oxo-acetato de sodio en forma de un polvo blanco.

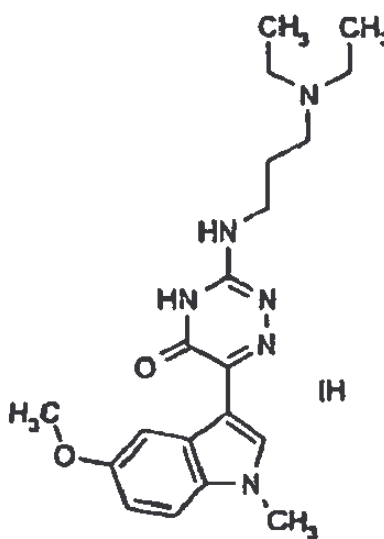
13.2 6-(naftalen-1-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

Una mezcla de 640 mg de yodohidrato de *N*-amino-*N*-(3-dietilaminopropil)-guanidina, preparada en la etapa 12.1 del ejemplo 12, y de 0,44 g de naftalen-1-il-oxo-acetato de sodio, preparado en la etapa 13.1, en 0,5 cm³ de ácido acético y 2 cm³ de agua, se calienta durante 10 min a 140°C en el horno de microondas después se enfría a una temperatura próxima a 20°C, se diluye con 15 cm³ de diclorometano y 10 cm³ de sosa 1 N y se decanta. La fase orgánica se transfiere y la fase acuosa se vuelve a extraer con 15 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida. Se obtienen 0,384 g de un producto en bruto, que se purifica por cromatografía sobre sílice 60 (40-63 μm) [eluyente : diclorometano después diclorometano / metanol / amoniaco % (85 / 14 / 1 en volúmenes)] para dar 0.058 g de un sólido amarillo pálido, que a continuación se recupera en éter, seorea, se lava con un mínimo de éter y se seca a presión reducida (2,7 kPa) a 40°C. Se obtienen así 0,048 g de 6-(naftalen-1-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un polvo blanco. Espectro de masas (ES) : m/z = 352 (MH⁺) ;

Espectro RMN ^1H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO- d_6 : 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H) ; 1,90 (m, 2H); de 2,40 a 3,00 (m parcialmente enmascarado, 6H); 3,42 (m, 2H); 7,12 (m extendido, 1H); de 7,44 a 7,60 (m, 4H) ; 7,80 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,98 (m, 2H).

Ejemplo 14

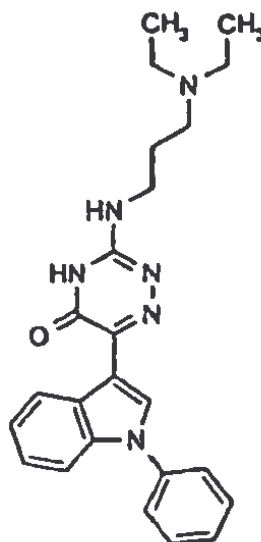
5 **Yodohidrato** **de** **6-(1-metil-5-metoxi-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto n° 22)**



Una mezcla de 472 mg de yodohidrato de *N*-amino-*N*-(3-dietilamino-propil)-
 10 guanidina, preparada en la etapa 12.1 del ejemplo 12, y de 349 mg de ácido (5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-oxo-acético, en 3 cm³ de agua y 0,5 cm³ de dioxano se calienta durante 10 min a 140°C en el horno de microondas, después se enfría a una temperatura próxima a 20°C y se evapora a sequedad a presión reducida (2,7 kPa).. Se obtienen 810 mg de un sólido marrón, que se purifica por cromatografía sobre sílice
 15 60 (40-63 μm) [eluyente: diclorometano después diclorometano / metanol / amoniaco 32% (85 / 14 / 1 en volúmenes)] para dar 0,157 g de un sólido amarillo, que a continuación se recupera en metanol, se oreo, se lava con un mínimo de metanol y se seca a presión reducida (2,7 kPa) a 40°C. Se obtienen así 0,087 g de yodohidrato de 6-(1-metil-5-metoxi-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en
 20 forma de un polvo amarillo. Espectro de masas (ES) : $m/z = 385$ (MH^+) ; Espectro RMN ^1H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO- d_6 : 1,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H); 1,92 (m, 2H); 3,13 (m, 6H); 3,34 (m enmascarado, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,83 (s, 3H) ; 6,92 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H); 7,13 (m extendido, 1H); 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,84 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 8,60 (s, 1H); 9,15 (m extendido, 1H); 12,3 (m muy extendido, 1H).

Ejemplo 15

6-(1-fenil-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
(compuesto n° 11)



5

15.1 1-fenil-1*H*-indol

Una mezcla de 1,17 g de indol, 1,6 cm³ de bromobenceno, 112 mg de acetato de paladio, 333 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 1,44 g de terciobutilato de sodio en 20 cm³ de tolueno se calienta durante 48 h a reflujo. La suspensión de color marrón oscuro se diluye con 50 cm³ de acetato de etilo y 10 cm³ de agua. Se filtran los insolubles y se decantan las dos fases. La fase acuosa se vuelve a extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro de amonio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa). El aceite marrón (1,85 g) obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice 60 (40-63 µm) [eluyente: heptano / acetato de etilo (90 / 10 en volúmenes)] para dar 0,375 g de 1-fenil-1*H*-indol en forma de un sólido amarillo pálido.

10

15

15.2 ácido oxo-(1-fenil-1*H*-indol-3-il)-acético

Una solución de 0,368 cm³ de cloruro de oxalilo en 2 cm³ de éter se introduce gota a gota, a una temperatura próxima a 0°C, a una solución en 16 cm³ de éter de 0,35 g de 1-fenil-1*H*-indol, preparado en la etapa 15.1. Se deja retornar el medio de reacción a una temperatura próxima a 20°C y se agita la mezcla durante 3 h a esta temperatura. El medio de reacción se lleva a continuación a pH 8 con sosa 1 N y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica hasta pH 2 con ácido

20

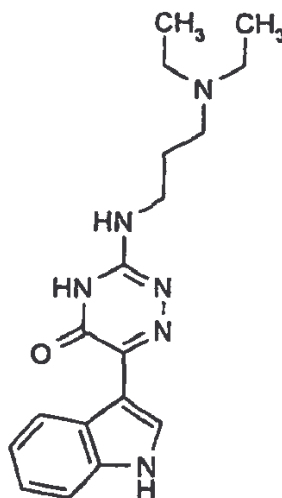
clorhídrico concentrado. Los precipitados formados se recogen por filtración, se lavan con agua y éter, y se secan a presión reducida (2,7 kPa) a 40 °C para dar 0,352 g de ácido oxo-(1-fenil-1*H*-indol-3-il)-acético.

15.3 6-(1-fenil-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

Una mezcla de 458 mg de yodohidrato de *N*-amino-*N'*-(3-dietilamino-propil)-guanidina, preparada en la etapa 12.1 del ejemplo 12, y de 340 mg de ácido oxo-(1-fenil-1*H*-indol-3-il)-acético, preparado en la etapa 15.2, en 4 cm³ de agua, se calienta durante 10 min a 140 °C en el horno de microondas después se enfría a una temperatura próxima a 20 °C, se diluye con 15 cm³ de diclorometano y 5 cm³ de sosa 1 N y se decanta. La fase orgánica se transfiere y la fase acuosa se vuelve a extraer con 15 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 0,3 g de un residuo amarillo que se purifica por una cromatografía sobre sílice 60 (40-63 µm) [eluyente diclorometano / metanol / amoníaco 32% (90 / 9 / 1 en volúmenes)] para dar 0,135 g de 6-(1-fenil-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (ES) : *m/z* = 417 (MH⁺), 344 (M-C₄H₁₁N+H⁺) . Espectro RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO-d₆ : 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ; 1,70 (m, 2H); de 2,44 a 2,55 (m parcialmente enmascarado, 6H) ; 3,31 (m, 2H); de 7,14 a 7,34 (m, 3H) ; de 7,45 a 7,70 (m, 6H) ; 8,45 (dd, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 16

6-(indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
(compuesto n° 7)



16.1 ácido (1*H*-indol-3-il)-oxo-acético

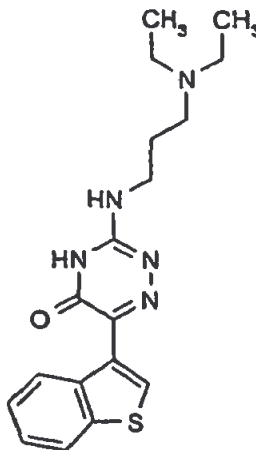
Una mezcla de 610 mg de indolil-3-glioxilato de metilo y de 3,3 cm³ de sosa 1 N en 3,3 cm³ de agua se calienta durante 1 h a 80 °C, después se enfría en un baño de hielo y se añaden 3,5 cm³ de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) para dar 554 mg de ácido (1*H*-indol-3-il)-oxo-acético en forma de un sólido amarillo.

16.2 6-(indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

Una mezcla de 350 mg de yodohidrato de *N*-amino-*N*-(3-dietilamino-propil)-guanidina, preparada en la etapa 12.1 del ejemplo 12, y de 189 mg de ácido (1*H*-indol-3-il)-oxo-acético, preparado en la etapa 16.1, en 4 cm³ de agua se calienta durante 15 min a 140 °C en el horno de microondas, después se enfría a una temperatura próxima a 20 °C y se diluye con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, se añade acetato de etilo, después se alcaliniza con sosa 2 N. Se transvasa la fase orgánica y se vuelve a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa). Se disgrega el residuo en acetato de etilo, se recoge por filtración y se escurre el sólido (83 mg) que se empasta en metanol después de escurrido. El producto obtenido (50 mg) se purifica por cromatografía sobre sílice [eluyente diclorometano / metanol / amoníaco 32% (90 / 9 / 1,90 / 10 / 0,5 después 85 / 15 / 1 en volúmenes)] para dar 0,044 g de 6-(indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (ES) : $m/z = 341$ (MH⁺) ; Espectro RMN 1H (400MHz) – δ en ppm – en DMSO-d₆: 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ; 1,69 (m, 2H) ; de 2,38 a 2,55 (m parcialmente enmascarado, 6H); 3,30 (m parcialmente enmascarados, 2H); de 7,03 a 7,21 (m, 3H) ; 7,46 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,32 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 11,5 (m ancho, 1H) ;

Ejemplo 17

6-(benzotiofen-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
(compuesto n° 12)



5 **17.1 benzo[b]tiofen-3-il-oxo-acetato de etilo**

A una solución, bajo nitrógeno y enfriada a -10°C, de 8,34 cm³ de cloruro de oxalilo en 140 cm³ de diclorometano se añaden sucesivamente 10,54 g de cloruro de aluminio, después, en 2h, una solución de 10 g de benzotiofeno en 100 cm³ de diclorometano. La temperatura se mantiene a -10°C durante toda la duración de la
10 adición, después se continúa la agitación durante alrededor de 1 h a una temperatura próxima a 20°C. El medio de reacción se vierte a continuación en agua helada y se añade a una solución saturada de tartrato doble de potasio y de sodio lo que provoca la precipitación de las sales de aluminio. La suspensión se filtra en Hyflosupercel® Kieselghur y se decanta. La fase orgánica se transfiere y la fase acuosa se vuelve a
15 extraer con diclorometano. Les fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa). El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice [eluyente: diclorometano / heptano (70 / 30 en volúmenes)] para dar 10,78 g de benzo[b]tiofen-3-il-oxo-acetato de etilo en forma de un aceite anaranjado.

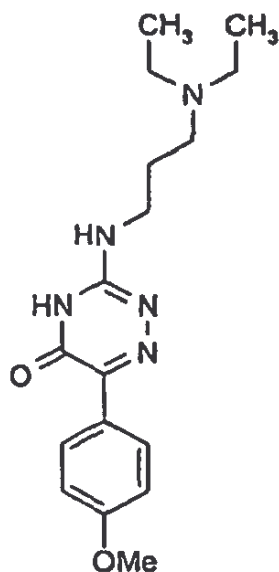
20 **17.2 6-(benzotiofen-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona**

Una mezcla de 469 mg de benzo[b]tiofen-3-il-oxo-acetato de etilo, preparada en la etapa 17.1, y de 2 cm³ de sosa 1 N en 2 cm³ de agua se agita 15 min a una temperatura próxima a 20°C, después se calienta a 70°C durante 30 min. El medio de
25 reacción se lleva a una temperatura próxima a 20°C, después se transfiere a un recipiente para microondas. Se añade al medio 700 mg de yodohidrato de N-amino-N'-

(3-dietilamino-propil)-guanidina, preparada en la etapa 12.1 del ejemplo 12, después se calienta a 140 °C durante 10 min. El medio de reacción se concentra a presión reducida (2,7 kPa), después se purifica por cromatografía sobre sílice, [eluyente: diclorometano / metanol / amoníaco 32% (90 / 9 / 1, 90 / 10 / 0,5 después 85 / 15 / 1 en volúmenes)] para dar 0,045 g de 6-(benzotiofen-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (ES) : $m/z = 357$ (MH^+) ; Espectro RMN 1H (400MHz) – δ en ppm – en DMSO- d_6 : 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ; 1,70 (m, 2H); de 2,42 a 2,59 (m parcialmente enmascarado, 6H) ; 3,30 (m, 2H); de 7,30 a 7,50 (m, 3H); 8,06 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,54 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,92 (s, 1H).

Ejemplo 18

6-(4-metoxifenil)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
(compuesto n° 18)



18.1 (4-metoxi-fenil)-oxo-acetato de sodio

Una mezcla de 1,041 g 4-metoxibenzoato de etilo y de 5 cm³ de sosa 1 N en 5 cm³ de agua se calienta a 80 °C durante 1 h, después se enfría y se liofiliza para dar 1 g de (4-metoxi-fenil)-oxo-acetato de sodio.

18.2 6-(4-metoxifenil)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

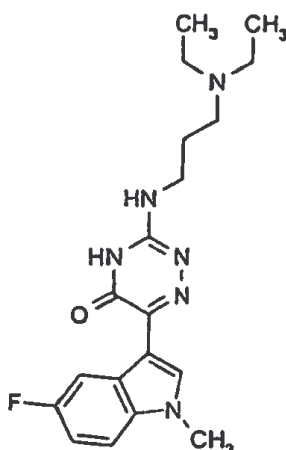
Una mezcla de 700 mg deyodohidrato de *N*-amino-*N*-(3-dietilamino-propil)-guanidina, preparada en la etapa 12.1 del ejemplo 12, y de 400 mg de (4-metoxi-fenil)-oxo-acetato de sodio preparado en la etapa 18.1, en 4 cm³ de agua se calienta durante 15 min a 140 °C al horno de microondas, después se enfría a una temperatura

próxima a 20°C. El medio de reacción se lleva a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) y el residuo se purifica por cromatografía sobre sílice [eluyente: diclorometano / metanol / amoníaco 32% (90 / 9 / 1 en volúmenes)] para dar un sólido que se empasta en acetato de etilo y se escurre. Se obtienen así 0,092 g de 6-(4-metoxifenil)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (ES) : m/z = 332 (MH^+), 259 ($M-C_4H_{11}N+H^+$) ; Espectro RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO- d_6 : 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ; 1,66 (m, 2H); de 2,49 a 2,56 (m parcialmente enmascarado, 6H) ; 3,26 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 6,97 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,20 (m extendido, 1H); 8,01 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H).

10

Ejemplo 19

6-(1-metil-5-fluoro-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto n° 3)



15

19.1 ácido 5-fluoro-1*H*-indol-3-il-oxo-acético

A una solución mantenida entre 0°C y 5°C de 5-fluoroindol en 10 cm³ de éter etílico, se añade con jeringuilla en 15 min una solución de 523 μ l de cloruro de oxalilo en 5 cm³ de éter etílico. El medio de reacción, inicialmente incoloro, se tiñe en amarillo, después un precipitado amarillo aparece poco a poco. La suspensión se agita 1 h 30 a una temperatura próxima a 20°C, después se enfría en un baño con hielo y se alcaliniza con sosa 1 N. Se agita hasta la disolución completa del precipitado. La solución se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases acuosas se agrupan, se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y se enfrían en un baño de hielo. El precipitado se recoge por filtración, se escurre y se seca a presión reducida (2,7 kPa) a 50°C para dar 795 mg de ácido 5-fluoro-1*H*-indol-3-il-oxo-acético en forma de un sólido amarillo pálido.

25

19.2 ácido (5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-oxo-acético

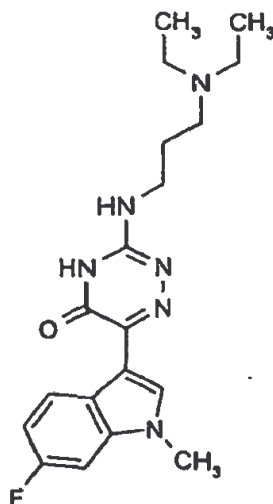
A una suspensión enfriada en un baño de hielo de 622 mg de ácido 5-fluoro-1*H*-indol-3-il-oxo-acético, preparada en la etapa 19.1, en 10 cm³ de acetona, se añade de una vez 1,01 g de potasa. Se deja subir la mezcla a una temperatura próxima a 20°C, se agita algunos minutos a esta temperatura, se enfría de nuevo con ayuda de un baño de hielo después se introducen 757 µl de yoduro de metilo. Después de 15 h de agitación a una temperatura próxima a 20°C, la suspensión incolora muy espesa se diluye con acetona, se añaden 373 µl de yoduro de metilo, después se agita todavía 1 h a una temperatura próxima a 20°C. Se añade agua al medio de reacción y se agita hasta disolución completa. La solución se extrae dos veces con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua. Las fases acuosas combinadas se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y se enfrían en un baño con hielo. El precipitado formado se recoge por filtración y se seca a presión reducida (2,7 kPa) a 50°C durante 15 h para dar 517 mg de ácido (5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-oxo-acético en forma de pepitas amarillo pálido.

19.3 6-(1-metil-5-fluoro-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

Una mezcla de 630 mg deyodohidrato de *N*-amino-*N'*-(3-dietilamino-propil)-guanidina, preparada en la etapa 12.1 del ejemplo 12, y de 442 mg de ácido (5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-oxo-acético, preparado en la etapa 19.2, en 2 cm³ de agua se calienta durante 15 min a 140°C en el horno de microondas, después se enfría a una temperatura próxima a 20°C. La mezcla anaranjada resultante se empasta con etanol y se filtra. El sólido amarillo obtenido se seca a presión reducida (2,7 kPa) a 30°C y se purifica por cromatografía sobre sílice, [eluyente: diclorometano / metanol / amoniaco 32% (80 / 20 / 1 en volúmenes)] para dar 0,078 g de 6-(1-metil-5-fluoro-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (ES) : $m/z = 373$ (MH⁺), 300 (M-C₄H₁₁N+H⁺) . Espectro RMN 1H (400MHz) – δ en ppm – en DMSO-d₆: 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 6H) ; 1,68 (m ancho, 2H) ; de 2,43 a 2,58 (m parcialmente enmascarado, 6H); 3,29 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); de 7,09 a 7,20 (m, 2H); 7,54 (dd, J = 5,5 y 8,0 Hz, 1H); 8,02 (dd, J = 2,0 y 10,5 Hz, 1H); 8,68 (s, 1H).

Ejemplo 20

6-(1-metil-6-fluoro-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto n° 4)



5

20.1 ácido 6-fluoro-1*H*-indol-3-il-oxo-acético

A una solución mantenida entre 0 °C y 5 °C de 1,0 g de 6-fluoroindol en 15 cm³ de éter etílico, se añade con la jeringuilla, en 15 min, una solución de 775 µl de cloruro de oxalilo en 7 cm³. El medio de reacción, inicialmente incoloro, se tiñe de amarillo, después aparece poco a poco un precipitado amarillo. Se agita la suspensión 2 h 30 a una temperatura próxima a 20 °C, se enfría en un baño de hielo y se alcaliniza con sosa 1 N. Se agita la mezcla hasta disolución completa del precipitado. La solución se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases acuosas se reúnen, se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y se enfrían en un baño de hielo. El precipitado formado se recoge por filtración después se seca a presión reducida (2,7 kPa) a 50 °C para dar 1,12 g de ácido 6-fluoro-1*H*-indol-3-il-oxo-acético en forma de un sólido amarillo vivo.

10

15

20.2 ácido (6-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-oxo-acético

A una suspensión enfriada en un baño de hielo de 1,036 mg de ácido 6-fluoro-1*H*-indol-3-il-oxo-acético, preparada en la etapa 20.1, en 17 cm³ de acetona, se añade de una vez 1,684 g de potasa. Se deja subir la mezcla a una temperatura próxima a 20 °C y se agita algunos minutos a esta temperatura. Después de enfriar de nuevo el medio de reacción con ayuda de un baño con hielo, se le añade 1,245 cm³ de yoduro de metilo, se deja volver la mezcla a una temperatura próxima a 20 °C y se agita 15 h a esta temperatura. La suspensión resultante, muy espesa, se añade a 650 µl de yodometano, se agita 24 h más a una temperatura próxima a 20 °C, se calienta 30 min

20

25

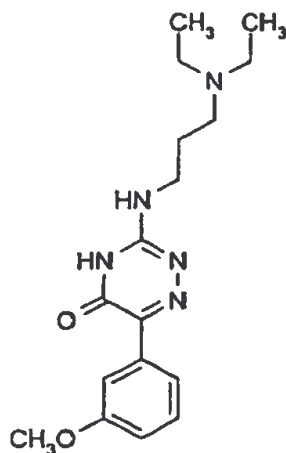
a reflujo, se deja enfriar a una temperatura próxima a 20°C y se añade agua. Se agita hasta disolución completa, después se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se lava con agua. Las fases acuosas combinadas se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y se enfrían en un baño con hielo. El precipitado se escurre y se seca a presión reducida (2,7 kPa) a 50°C durante 15 h para dar 1,04 g de ácido (6-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-oxo-acético.

20.3 6-(1-metil-6-fluoro-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

Una mezcla de 630 mg de deyodohidrato de *N*-amino-*N*'-(3-dietilamino-propil)-guanidina, preparada en la etapa 12.1 del ejemplo 12, y de 442 mg de ácido (6-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-oxo-acético, preparado en la etapa 20.2, en 2 cm³ de agua se calienta durante 15 min a 140°C en el horno de microondas, después se enfría a una temperatura próxima a 20°C. La mezcla anaranjada obtenida se empasta con etanol y el sólido resultante se escurre y se seca a presión reducida (2,7 kPa) a 40°C después este sólido se purifica por cromatografía sobre sílice [eluyente : diclorometano / metanol / amoniaco 32% (90 / 10 / 1 en volúmenes)] para dar 0,324 g de 6-(1-metil-6-fluoro-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (ES) : $m/z = 373$ (MH⁺) ; Espectro RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO-d₆ : 1,09 (m ancho, 6H) ; 1,77 (m ancho, 2H) ; de 2,40 a 2,86 (m parcialmente enmascarado, 6H); 3,30 (m enmascarado, 2H); 3,84 (s, 3H); de 6,98 a 7,14 (m, 2H) ; 7,40 (dd, $J = 2,5$ y 11,0 Hz, 1H); 8,29 (dd, $J = 5,0$ y 9,0 Hz, 1H); 8,62 (s, 1H).

Ejemplo 21

6-(3-metoxifenil)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
(compuesto n° 16)



21.1 3-Metoxi-fenil-oxo-acetato de etilo

Una mezcla, mantenida a una temperatura comprendida entre -78°C y -65°C, de 1,5 cm³ de oxalato de dietilo en 10 cm³ de éter, se añade a 10 cm³ de una solución 1 N de bromuro de 3-metoxifenilmagnesio en tetrahidrofurano. Al final de la adición, se
5 deja subir lentamente la temperatura a 10°C y se neutraliza el medio con ayuda de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae dos veces con éter etílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa). Se aíslan 2,15 g de 3-metoxi-fenil-oxo-acetato de etilo en mezcla con alrededor del 30 % de
10 oxalato de dietilo que no ha reaccionado en forma de un aceite amarillo claro.

21.2 ácido 3-metoxi-fenil-oxo-acético

Una mezcla de 2,14 g de 3-metoxi-fenil-oxo-acetato de etilo, preparado en la etapa 21.1, y de 6 cm³ de sosa 2 N se agita durante 30 min a una temperatura próxima a 20°C después se añade alrededor de 15 cm³ de agua lo que permite disolver el
15 insoluble, y se agita todavía 30 min a una temperatura próxima a 20°C. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava dos veces con agua. Las fases acuosas se combinan acidificadas con ácido clorhídrico concentrado en presencia de acetato de etilo y se extraen dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua, se secan sobre sulfato de sodio
20 anhidro, se filtran y después se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene un aceite amarillo que se seca con una bomba de paletas para dar 1,34 g de ácido 3-metoxi-fenil-oxo-acético.

21.3 6-(3-metoxifenil)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

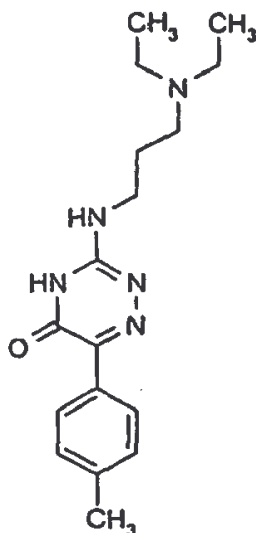
Una mezcla de 630 mg de yodohidrato de N-amino-N'-(3-dietilamino-propil)guanidina, preparada en la etapa 12.1 del ejemplo 12, y de 360 mg de ácido 3-metoxi-fenil-oxo-acético en 2 cm³ de agua se calienta durante 15 min a 140°C en
25 horno de microondas, después se enfría a una temperatura próxima a 20°C. El medio de reacción se evapora a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) y el residuo se purifica mediante una cromatografía sobre sílice [eluyente : diclorometano / metanol / amoniaco 32% (90 / 10 / 1 en volúmenes)] para dar, después del empastado con acetato de etilo y escurrido, 0,271 g de 6-(3-metoxifenil)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (ES) : m/z = 332 (MH⁺) ; Espectro RMN 1H (400MHz) – δ en ppm – en DMSO-d₆: 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ; 1,70 (m, 2H); de 2,45 a 2,66 (m parcialmente enmascarado, 6H) ; 3,30 (m
30

parcialmente enmascarado, 2H); 3,80 (s, 3H); 7,00 (m, 1H); de 7,25 a 7,36 (m, 2H) ; 7,59 (m, 2H).

Ejemplo 22

6-(4-(4-metilfenil))-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

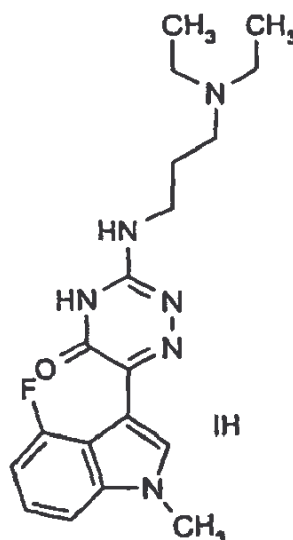
5 **(compuesto n° 19)**



Una mezcla de 630 mg de yodohidrato de N-amino-N'-(3-dietilamino-propil)-
 guanidina, preparada en la etapa 12.1 del ejemplo 12, y de 328 mg de ácido 2-(4-
 10 metilfenil)-2-oxo-acético en 2 cm³ de agua se calienta durante 15 min a 140°C en
 horno de microondas, después se enfría a una temperatura próxima a 20°C. El medio
 de reacción se evapora a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) y el residuo se
 purifica mediante una cromatografía sobre sílice [eluyente : diclorometano / metanol /
 amoniaco 32% (85 / 15 / 1 en volúmenes)] para dar, después del empastado con éter
 15 etílico y escurrido, 0,467 g de 6-(4-(4-metilfenil))-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-
 triazin-5-ona en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (ES) : m/z =
 316 (MH⁺), 243 (M-C₄H₁₁N+H⁺) ; Espectro RMN 1H (400MHz) – δ en ppm – en DMSO-
 d₆: 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ; 1,89 (m, 2H) ; 2,35 (s, 3H) ; de 3,05 a 3,20 (m, 6H) ; 3,32
 (m enmascarados, 2H); de 6,90 a 7,35 (m muy extendido, 5H); 7,90 (d ancho, J = 9,0
 20 Hz, 2H).

Ejemplo 23

Yodohidrato de 6-(1-metil-4-flúor-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona (compuesto n° 5)



5

23.1 ácido 4-fluoro-1*H*-indol-3-il-oxo-acético

A una solución mantenida a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C de 1 g de 6-fluoroindol en 15 cm³ de éter etílico, se añade con la jeringuilla, en 15 min, una solución de 800 µl de cloruro de oxalilo en 7 cm³ de éter. en el medio de reacción, se forman precipitados amarillos. Se agita la suspensión 3 h a una temperatura próxima a 20°C, se enfría en un baño de hielo y se alcaliniza con sosa 1 N. Se agita hasta la disolución completa del precipitado. La solución se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases acuosas se reúnen, se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y se enfrían en un baño de hielo. El precipitado formado se escurre, después se seca a presión reducida (2,7 kPa) a 50°C para dar 892 g de ácido 4-fluoro-1*H*-indol-3-il-oxo-acético en forma de un sólido amarillo vivo.

23.2 ácido (4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-oxo-acético

A una suspensión enfriada en un baño de hielo de 888 mg de ácido 4-fluoro-1*H*-indol-3-il-oxo-acético, preparada en la etapa 23.1, en 15 cm³ de acetona, se añade de una vez 1,443 g de potasa. Se deja subir a una temperatura próxima a 20°C, se agita algunos minutos a esta temperatura, se enfría de nuevo con ayuda de un baño de hielo, después se introducen 1,067 µl de yoduro de metilo. Después de 60 h de agitación a una temperatura próxima a 20°C, se añaden 550 µl de yodometano a la suspensión muy espesa obtenida y se deja el medio en agitación durante 9 h más a

una temperatura próxima a 20 °C. La mezcla de reacción se extrae dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavan con agua. Las fases acuosas combinadas se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y se enfrían en un baño con hielo. El precipitado se escurre y se seca a presión reducida (2,7 kPa) a 50 °C durante 15 h para dar 913 mg de ácido (4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-oxo-acético en forma de un sólido pardo-amarillo.

23.3 yodohidrato de 6-(1-metil-4-flúor-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

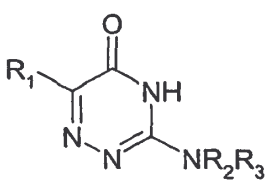
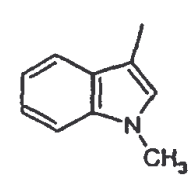
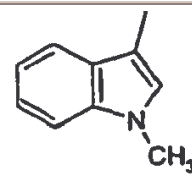
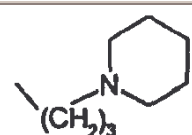
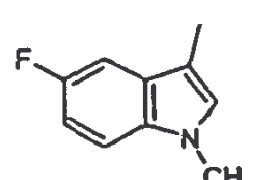
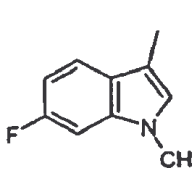
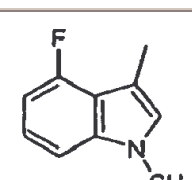
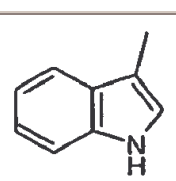
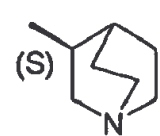
Una mezcla de 630 mg de yodohidrato de *N*-amino-*N*'-(3-dietilamino-propil)-guanidina, preparada en la etapa 12.1 del ejemplo 12, y de 442 mg de ácido (4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-oxo-acético, preparado en la etapa 23.2, en 2 cm³ de agua se calienta durante 15 min a 140 °C en el horno de microondas, después se enfría a una temperatura próxima a 20 °C. El medio de reacción se evapora a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) y el residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice [eluyente: diclorometano / metanol / amoníaco 32% (85 / 15 / 1 en volúmenes)] para dar, después del empastado con metanol y escurrido, 0,150 g de yodohidrato de 6-(1-metil-4-fluor-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (ES) : $m/z = 373$ (MH⁺) ; Espectro RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - en DMSO-*d*₆ : 1,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H) ; 1,90 (m, 2H); 3,14 (m, 6H); 3,35 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 3,87 (s, 3H); 6,87 (dd, $J = 5,5$ y 11,0 Hz, 1H); de 7,05 a 7,37 (m, 3H) ; 8,18 (s, 1H) ; de 9,00 a 9,25 (m muy extendido, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

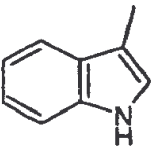
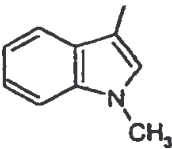
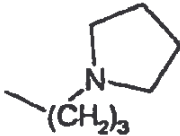
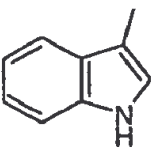
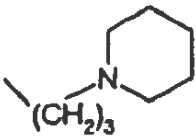
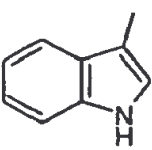
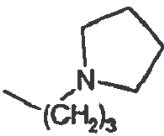
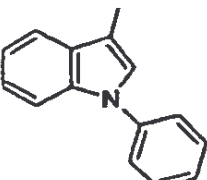
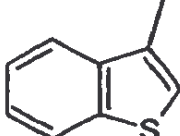
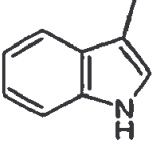
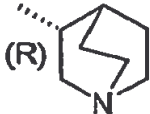
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla:

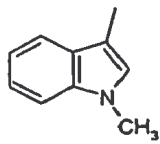
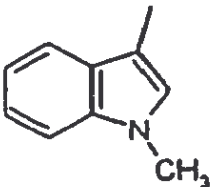
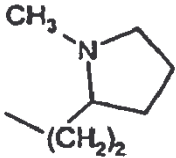
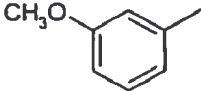
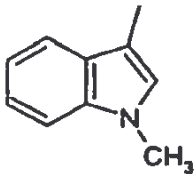
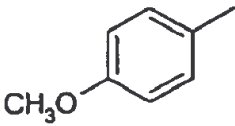
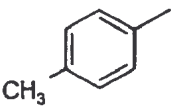
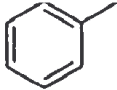
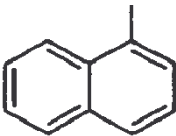
- en la columna « sal », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl », « HCl, H₂O » y « HI » representan respectivamente un compuesto en forma de hidrocloreto, de hidrocloreto hidrato y de yodohidrato, y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base),

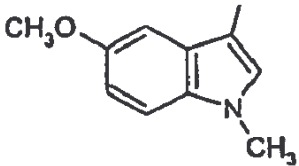
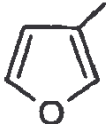
Et representa un grupo etilo.

Tabla

 (I)				
nº	R ₁	R ₂	R ₃	Sal
1		H	-(CH ₂) ₃ N(Et) ₂	-
2		H		-
3		H	-(CH ₂) ₃ N(Et) ₂	-
4		H	-(CH ₂) ₃ N(Et) ₂	-
5		H	-(CH ₂) ₃ N(Et) ₂	HI (1/1)
6		H		HCl, H ₂ O (1/1/1)

n°	R ₁	R ₂	R ₃	Sal
7		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
8		H		-
9		H		-
10		H		-
11		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
12		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
13		H		HCl (1/1)

n°	R ₁	R ₂	R ₃	Sal
14		H	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	-
15		H		-
16		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
17		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
18		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
19		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
20		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-
21		H	$-(CH_2)_3N(Et)_2$	-

nº	R ₁	R ₂	R ₃	Sal
22		H	-(CH ₂) ₃ N(Et) ₂	HI (1/1)
23		H	-(CH ₂) ₃ N(Et) ₂	-

Los compuestos de la invención han sido ensayados en cuanto a su capacidad para unirse a los receptores nicotínicos que contienen la subunidad $\alpha 7$ con ayuda de una prueba de enlace en las preparaciones de membranas del cerebro de rata según los métodos descritos anteriormente:

Preparaciones de membranas

Muestras congeladas de hipocampo de cerebro de ratas hembra Sprague-Dawley se han conservado a -20°C hasta su utilización. Los hipocampos de 10 ratas se han reunido y homogeneizado con ayuda de una trituradora de tipo Polytron en 10 volúmenes de un tampón enfriado en hielo de composición siguiente: KCl (11 mM); KH₂PO₄ (6 mM); NaCl (137 mM); Na₂HPO₄ (8 mM); HEPES (20 mM); yodoacetamida (5 mM); EDTA (1,5 mM); PMSF (0,1 mM). El pH se ha ajustado a 7,4 con ayuda de NaOH. La mezcla obtenida se ha centrifugado a 24.000 g durante 20 minutos a 4°C y el fondo se ha vuelto a poner en suspensión en 20 volúmenes de agua helada. Tras 60 minutos de incubación a 4°C, se ha obtenido un nuevo fondo por centrifugación a 24.000 g durante 20 minutos a 4°C. Este último se ha vuelto a poner en suspensión en tampón de la composición anterior y se ha congelado a -20°C. El día del análisis, las membranas se han descongelado, centrifugado a 24.000 g durante 20 minutos, después se han vuelto a poner en suspensión a una concentración final de 2-5 mg de proteínas/ml en tampón fosfato de Dulbecco a pH 7,4 que contiene 0,05% de albúmina sérica de vaca.

Medida de afinidad para los receptores que contienen la subunidad $\alpha 7$

Se ha medido el enlace de los compuestos de la invención para los receptores que contienen la subunidad $\alpha 7$ por competición frente a [³H]-metillicaconitina ([³H]-MLA), un trazador radiomarcado que reconoce a los receptores $\alpha 7$ (Davies et al.,

Neuropharmacology 1999, 38, 679-690) según los métodos clásicos adaptados al formato de placas de 96 pocillos. Se ha determinado por duplicado la capacidad de los compuestos de la invención para desplazar el enlace de [^3H]-MLA en membranas de hipocampo de rata después de 2 horas de incubación a una temperatura próxima a 20°C. Cada uno de los pocillos contenía una muestra de alrededor de 150 μg de proteínas de la membrana, 5 nM de [^3H]-MLA y uno de los compuestos de la invención diluido a una concentración determinada en tampón fosfato de Dulbecco a pH 7,4 que contiene 0,05% de albúmina sérica de vaca para un volumen final de 150 μl . Se ha determinado el enlace no específico en los pozos específicos que contienen 10 μM de MLA no radiomarcado. La incubación se ha interrumpido filtrando el contenido de cada pocillo a través de filtros de fibra de vidrio (Whatman GF/B) previamente impregnados en una solución de polietilenimina al 0,33% en tampón fosfato de Dulbecco para disminuir el enlace no específico. Los filtros se han lavado a continuación 3 veces con tampón fosfato de Dulbecco, después se han secado a 50°C durante alrededor de 2 horas. La radioactividad retenida en los filtros se ha medido por aplicación de centelleo (MeltiLex A, Perkin Elmer) seguido de un recuento por luminometría (Trilux 1450 microbeta, Perkin-Elmer).

Análisis de los datos

Para cada compuesto analizado, la radioactividad residual en los filtros se ha expresado en recuentos por minuto. Las determinaciones por duplicado han sido medias y la concentración de compuesto que inhibe la mitad del enlace específico del trazador radioactivo (CI_{50}) se ha calculado por regresión curvilínea con ayuda de un programa informático específico (GraphPad Prism). Las constantes de afinidad aparente K_i de los compuestos de la invención se han calculado con ayuda de la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng y Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108).

Los compuestos de la invención que se han estudiado en este ensayo presentan un valor de K_i inferior a 10 μM . Por ejemplo, los compuestos n° 11 y 12, han mostrado un valor de K_i de respectivamente 0,737 y 0,957 μM .

Parece pues que los compuestos según la invención son ligandos de los receptores nicotínicos que contienen la subunidad $\alpha 7$

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene como objetivo medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable, o incluso un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, particularmente en el tratamiento curativo y/o sintomático, para la prevención, el diagnóstico y/o el seguimiento de la evolución de los trastornos o enfermedades que implican una perturbación del funcionamiento de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ o que responden favorablemente a una modulación de éstos.

Más particularmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en los trastornos o enfermedades psiquiátricas o neurológicas del sistema nervioso central que implican alteraciones de las funciones cognitivas, de la atención, de las facultades de concentración, de las capacidades de aprendizaje y de la memorización, o del tratamiento de la información sensorial.

Pueden ser igualmente útiles en el tratamiento, la prevención, el diagnóstico y/o el seguimiento de la evolución de enfermedades que implican procesos neurodegenerativos espontáneos o a consecuencia de lesiones, dolores agudos o crónicos y enfermedades que implican fenómenos inflamatorios.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en caso de trastornos o de enfermedades psiquiátricas o neurológicas del sistema nervioso central tales como por ejemplo los trastornos cognitivos, las insuficiencias amnésicas relacionadas con la edad o con infecciones víricas o bacterianas, las alteraciones de las facultades de aprendizaje, de concentración y de memorización, las alteraciones cognitivas ligeras, las demencias seniles, las demencias vasculares, las demencias en los cuerpos de Levy, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, el síndrome de Gilles de la Tourette, las degeneraciones neuronales a consecuencia de un traumatismo, a los accidentes vasculares cerebrales, en la isquemia o en la hipoxia cerebral, la atrofia multisistemizada, la parálisis supranuclear progresiva, la esclerosis lateral amiotrófica, las neuropatías periféricas, los trastornos del movimiento tales como las discinesias, las discinesias tardías, las hipercinesias, las distonías y las epilepsias, las faltas de atención relacionadas con la hiperactividad, la esquizofrenia, la depresión, la psicosis maniaco-depresiva, la ansiedad, las fobias, los trastornos obsesivos compulsivos, el síndrome del estrés postraumático, los ataques de pánico, los trastornos de la alimentación tales como la anorexia, la bulimia y la obesidad, los trastornos del sueño comprendidos los relacionados con los desfases horarios. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para instaurar una reducción del consumo de sustancias adictivas, para ayudar al mantenimiento de la abstinencia frente a éstas o para atenuar los síntomas del destete. En el cuadro de la presente invención, la expresión «sustancia adictiva » se

aplica a las sustancias lícitas o ilícitas cuyo consumo puede dar lugar al abuso y/o dependencia tales como por ejemplo la nicotina y los productos del tabaco, el alcohol, los derivados del cáñamo, los opiáceos, la cocaína, los barbitúricos, las benzodiazepinas y los psicoestimulantes.

5 Los compuestos de la invención pueden igualmente presentar un interés en el tratamiento de los dolores agudos o crónicos tales como los dolores posquirúrgicos, los dolores a consecuencia de una amputación (dolor del miembro fantasma), los dolores asociados a lesiones cancerosas, a jaquecas, a neuropatías y los dolores musculares tales como las fibromialgias. Además, los compuestos de la invención
10 pueden ser utilizados en el cuadro del tratamiento de los trastornos o enfermedades que implican procesos inflamatorios tales como por ejemplo, en relación con el tubo digestivo: la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, el síndrome del colon irritable, las diarreas, y además en el organismo las artritis (comprendidas en ellas la artritis reumatoide) y las inflamaciones cutáneas tales como el acné. Por último, los
15 compuestos de la invención pueden ser útiles en los trastornos endocrinos tales como el feocromocitoma y los trastornos asociados a la contracción de los músculos lisos. En el marco de la presente invención, la expresión « compuesto trazador » designa los compuestos de la invención, sus enantiómeros o sus profármacos utilizados o no bajo una forma marcada que permite su detección por medios físicos tales como los
20 descritos anteriormente. Le marcado consiste en la sustitución de uno o varios átomos en los compuestos de la invención por un isótopo de masa atómica o de número másico diferente de la masa atómica o del número de masa de estos átomos tales como los que se encuentran habitualmente en la naturaleza. Puede igualmente consistir en la adición a los compuestos de la invención de grupos químicos portadores
25 de dichos isótopos con ayuda por ejemplo de reactivos de metilación. Los isótopos utilizados pueden ser por ejemplo radionucleidos isótopos de hidrógeno, de carbono, de nitrógeno, de oxígeno, flúor, fósforo, azufre, cloro, yodo o tecnecio tales como respectivamente ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I . Los compuestos marcados pueden sintetizarse según los métodos descritos en los modos
30 operativos de la presente invención sustituyendo uno o varios reactivos en el proceso de síntesis por reactivos idénticos que contienen el o los isótopos marcadores.

Los compuestos según la invención pueden pues ser utilizados para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos destinados al tratamiento, a la prevención, al diagnóstico y/o al seguimiento de la evolución de los
35 trastornos o enfermedades mencionadas anteriormente.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención.

Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes :

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg

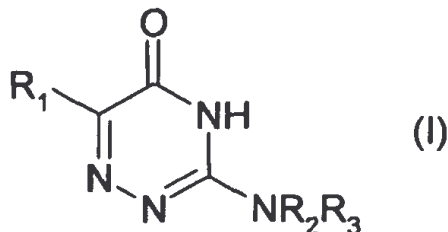
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

- Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada; están comprendidas generalmente entre 5 mg y 1000 mg al día por vía oral para un adulto con dosis unitarias que van de 1 mg a 250 mg de
- 5 sustancia activa.

De forma general, el médico determinará la posología apropiada en función de la edad, del peso y de todos los demás factores propios del sujeto que se ha de tratar.

REIVINDICACIONES

1 Compuesto que responde a la fórmula (I)



5 en la que

R₁ representa un grupo heteroarilo o arilo, estando dichos grupos heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos seleccionados entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo, hidroxilo, ciano, -NH₂, -NO₂ ;

10 R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄);

R₃ representa:

- un grupo -(CH₂)_n-NR₄R₅ en el que

n es igual a 2, 3 o 4 y

15 R₄ y R₅ representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₄), o cicloalquilo de (C₃-C₇), o bien R₄ y R₅ forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que les transporta, un grupo heterocicloalquilo (C₃-C₉) ; o

- un grupo -(CH₂)_mR₆ en el que

m es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y

20 R₆ representa un grupo un grupo heterocicloalquilo (C₃-C₉) que comporta al menos un átomo de nitrógeno y está unido al núcleo de triazina por un átomo de carbono, estando el grupo heterocicloalquilo (C₃-C₉) opcionalmente sustituido por uno o varios grupos alquilo (C₁-C₄);

o bien R₂ y R₃ forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que les transporta, un heterocicloalquilo (C₅-C₉) que comprende 2 átomos de nitrógeno;

25 con la condición que cuando R₁ representa un fenilo entonces R₄ y R₅ no representan simultáneamente un metilo ;

en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

30 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ representa un grupo heteroarilo, estando dicho grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos, seleccionados entre los átomos de halógeno y los

grupos alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), arilo, hidroxilo, ciano, $-NH_2$, $-NO_2$;

en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

5 **3.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que R_1 representa un grupo heteroarilo o arilo, estando dichos grupos heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos seleccionados entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), arilo;

10 en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 representa un grupo heteroarilo, estando dicho grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), arilo;

15 en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

5. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_2 representa un átomo de hidrógeno;

20 en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

6 . Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque

R_3 representa:

25 - un grupo $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ en el que n es igual a 2, 3 o 4 y

R_4 y R_5 representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo de (C_1-C_4), o bien R_4 y R_5 forman junto con el átomo de nitrógeno que les lleva, un grupo heterocicloalquilo de (C_3-C_7); o

30 - un grupo $-(CH_2)_mR_6$ en el que m es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y

R_6 representa un grupo heterocicloalquilo de (C_3-C_7) que comporta al menos un átomo de nitrógeno y está unido al núcleo de triazina por un átomo de carbono, estando el grupo heterocicloalquilo de (C_3-C_7) opcionalmente sustituido por uno o

35 varios grupos alquilo de (C_1-C_4);

con la condición que cuando R_1 representa un fenilo entonces R_4 y R_5 no representan simultáneamente un metilo ;

en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

5 **7** . Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

R_1 representa un grupo indolilo, estando dicho grupo indolilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo de (C_1 - C_4), alcoxi de (C_1 - C_4), cicloalquilo de (C_3 - C_7), arilo, $-NH_2$, $-NO_2$;

10 R_2 representa un átomo de hidrógeno;

R_3 representa:

- un grupo $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ en el que

n es igual a 2, 3 o 4 y

15 R_4 y R_5 representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo de (C_1 - C_4), o bien R_4 y R_5 forman junto con el átomo de nitrógeno que les lleva, un grupo heterocicloalquilo de (C_3 - C_7); o

- un grupo $-(CH_2)_mR_6$ en el que

m es igual a 0, 1, 2, 3 o 4 y

20 R_6 representa un grupo heterocicloalquilo de (C_3 - C_7), estando el grupo heterocicloalquilo de (C_3 - C_7) opcionalmente sustituido por uno o varios grupos alquilo de (C_1 - C_4);

en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

25 **8**. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que se elige entre:

- 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-(3-piperidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

- 3-(3-dietilamino-propilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

- 3-(3-dietilamino-propilamino)-6-fenil-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

- 3-(2-dietilamino-etilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

30 - 3-(3-dimetilamino-propilamino)-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

- 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

- 6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

- 6-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

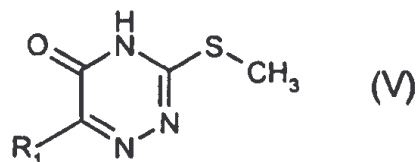
- 6-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-piperidin-1-il-propilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

35 - 3-[(*S*)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amino]-6-(1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona

- 3-[(*R*)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)amino]-6-(1*H*-indol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(furan-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(naft-1-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(1-metil-5-metoxi-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 5 - 6-(1-fenil-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(benzotiofen-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(4-metoxifenil)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(1-metil-5-fluoro-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 10 - 6-(1-metil-6-fluoro-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(3-metoxifenil)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(4-(4-metilfenil))-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona
- 6-(1-metil-4-flúor-indol-3-il)-3-(3-dietilaminopropilamino)-4*H*-1,2,4-triazin-5-ona.

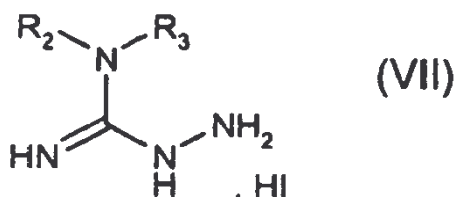
9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una
 15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que se hace reaccionar el compuesto de fórmula general (V)

(V)



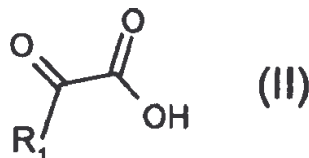
en la que R_1 es tal como se ha definido en la fórmula general (I) según la
 reivindicación 1, con una amina de fórmula general HNR_2R_3 (VI) en la que R_2 y R_3 son
 20 tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1.

10. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una
 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que se hace reaccionar el
 compuesto de fórmula general (VII)



en la que R_2 y R_3 son tales como los definidos en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

con el compuesto de fórmula general (II),



5 en la que R_1 es tal como el definido en la fórmula general (I).

11. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de la fórmula (I).

10 **12.** Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 **13.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento, a la prevención, al diagnóstico y/o al seguimiento de la evolución de los trastornos o enfermedades psiquiátricas o neurológicas del sistema nervioso central que implican alteraciones de las funciones cognitivas, de la atención, de las facultades de la concentración, de las capacidades del aprendizaje y de la memorización, o del tratamiento de la información sensorial, de las enfermedades que implican procesos neurodegenerativos
20 espontáneos o a consecuencia de lesiones.

14. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento a la prevención, al diagnóstico y/o al seguimiento de la evolución de los dolores agudos o crónicos.

25 **15.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento a la prevención, al diagnóstico y/o al seguimiento de la evolución de las enfermedades que implican fenómenos inflamatorios.