

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 023**

51 Int. Cl.:

C07D 253/06 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2009 E 09701748 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 2229371**

54 Título: **Bloqueantes del canal de sodio diazoicos y triazoicos cíclicos**

30 Prioridad:

16.01.2008 GB 0800741

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

30.03.2016

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF GREENWICH (100.0%)
OLD ROYAL NAVAL COLLEGE, PARK ROW
GREENWICH
LONDON SE10 9LS, GB**

72 Inventor/es:

**LEACH, MICHAEL;
HARBIGE, LAURENCE;
RIDDALL, DIETER y
FRANZMANN, KARL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 565 023 T3

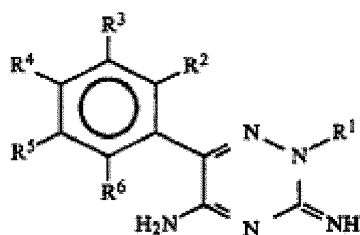
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Bloqueantes del canal de sodio diazoicos y triazoicos cíclicos

La presente invención se refiere a compuestos de triazina y a sus análogos diazoicos cíclicos que tienen propiedades de bloqueo del canal de sodio, y al uso de los compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de trastornos asociados.

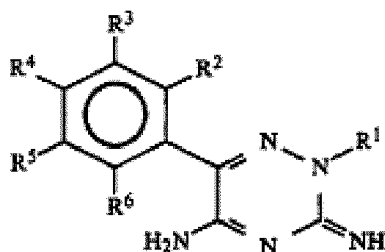
La patente de EEUU n.º 4.649.139 divulga compuesto de fórmula (A):



(A)

en la que R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, y de R² a R⁶ se seleccionan independientemente de grupos hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo, alquinilo o alcoxi (todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más de halógeno, hidroxilo y arilo), amino, amino mono- o disustituido, alqueniloxi, acilo, aciloxi, ciano, nitro, arilo y alquiltio o cualquiera de dos de R² a R⁶ adyacentes están unidos para formar un grupo (-CH=CH-CH=CH-). Se divulga que estos compuestos son activos en el tratamiento de trastornos cardíacos, y que son particularmente útiles en el tratamiento de las arritmias.

La solicitud de patente WO2008-007149, del solicitante (publicada después de la fecha de prioridad de la presente solicitud) divulga el uso de un compuesto de fórmula (B):



(B)

en la que:

R¹ es hidrógeno (y =NH es NH₂), o carboxamido, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, (alquil C₁₋₃)-arilo, (alquil C₁₋₃)-heterociclilo, o cicloalquilo C₃₋₁₀, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, carboxamido, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R² a R⁶ se seleccionan independientemente de grupos hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo, alquinilo o alcoxi (todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más de halógeno, hidroxilo y arilo), amino, amino mono- o disustituido, alqueniloxi, acilo, aciloxi, ciano, nitro, arilo y alquiltio;

(a) como bloqueantes del canal de sodio dependiente del voltaje para el tratamiento de trastornos en mamíferos, y en particular de la epilepsia, la esclerosis múltiple, el glaucoma y la uveítis, traumatismos cerebrales e isquemias cerebrales, ictus, lesiones en la cabeza, lesiones en la médula espinal, traumatismos quirúrgicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, migraña, trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y cognitivos, esquizofrenia y cefalalgias autónomas del trigémino, en especial en seres humanos;

(b) como antifolatos para el tratamiento de trastornos en mamíferos, y en particular para el tratamiento de cánceres de mamífero y como antimaláricos frente a la malaria por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum*, en especial en seres humanos.

Como un grupo alquilo C₁₋₁₀, R¹, de forma adecuada, es un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido, generalmente metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, i-butilo o n-butilo. Como alternativa, dicho grupo puede sustituirse por hidroxilo o halógeno,

tal como cloro, bromo o flúor.

Como un grupo alqueno C_{1-10} , R^1 puede ser un grupo alqueno C_{2-6} , tal como alilo.

Como un grupo cicloalquilo C_{3-10} , R^1 es generalmente ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, haloalquilo o alcoxi, por ejemplo, cloro, flúor, trifluorometilo, metoxi o etoxi.

- 5 Como un grupo (alquil C_{3-10})-arilo, R^1 es generalmente bencilo, en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, haloalquilo o alcoxi, por ejemplo, cloro, flúor, trifluorometilo, metoxi o etoxi. Como un grupo (alquilo C_{1-3})-heterociclilo, R^1 de forma adecuada, es piperidin-metilo, opcionalmente N-sustituido, o tienil-metilo, o furil-metilo.

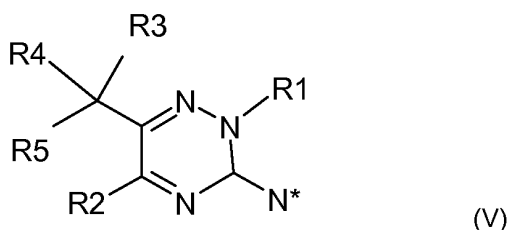
El anillo de fenilo sustituido con R^2 a R^6 contiene, de forma adecuada, uno, dos o tres sustituyentes.

- 10 Los R^2 a R^6 , cuando son distintos de hidrógeno, se seleccionan preferiblemente de grupos halógeno, haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-7} . Las sustituciones particularmente preferidas son 2,3- o 2,4- o 2,5- o 3,5- o 2,3,5-di- o tri-halo (en especial cloro y/o flúor).

En una clase de compuestos, R^1 no es hidrógeno. En otra clase de compuestos, R^2 no es hidrógeno. En otra clase de compuestos, ambos R^1 y R^2 no son hidrógeno.

- 15 El contenido del documento WO2008-007149 se incorpora en la presente como referencia.

Los compuestos de esta invención tienen la estructura general:



- 20 en la que los grupos R_3 , R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno o alquilo, o un sistema de anillos A, con la condición de que solo uno de R_3 , R_4 y R_5 es hidrógeno. De forma adecuada, al menos uno de R_3 , R_4 y R_5 es un sistema de anillo A. R_1 , R_2 y N^* son como se define a continuación.

Los grupos alquilo adecuados para R_3 , R_4 o R_5 incluyen etilo, etilo, propilo, y butilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos, por ejemplo, con grupos halógeno o alcoxi.

- 25 Cuando uno o más de R_3 , R_4 y R_5 es un sistema de anillos heterocíclico o carbocíclico, según se propone para el anillo A, los ejemplos típicos son fenilo, naftilo, xantilo, como representantes de los restos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos mencionados previamente. Pueden estar presentes sustituyentes opcionales, propuestos para el anillo A, tales como halógenos (cloro, flúor, bromo) y alcoxi, por ejemplo, metoxi.

Uno o más de los sustituyentes R_3 , R_4 y R_5 pueden estar conectados al átomo de carbono común a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, como un grupo fenoxi opcionalmente sustituido.

R_1 es hidrógeno o un grupo sustituyente;

- 30 R_2 es amino o un grupo sustituyente;

N^* es amino cuando R_1 es hidrógeno, o =NH cuando R_1 es un grupo sustituyente; o

N^* es un grupo $NRaRb$, en el que Ra y Rb son independientemente H o un grupo alquilo; or

N^* es un anillo piperazinilo opcionalmente sustituido; y

- 35 A es un sistema de anillos heterocíclico o carbocíclico opcionalmente sustituido que puede estar unido al anillo triazoico/diazoico a través de R_2 para formar un anillo multicíclico condensado.

Como entidad carbocíclica, generalmente A es fenilo o naftilo o antraceno o fluorenilo o adamantilo opcionalmente sustituido.

Como entidad heterocíclica, generalmente A es (benzo)tienilo o (benzo)furilo o (benzo)pirano o (iso)indol o (iso)quinolina o piridina opcionalmente sustituidos.

5 Cuando R1 es un grupo sustituyente, los grupos adecuados incluyen todos los descritos en el documento PCT/GB07/050405 para R¹ en la fórmula (B) y mencionados anteriormente, tales como alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, heterociclicualquilo, alqueno, carboxamido, bencilo, bencilo sustituido con halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo o carboxamido, y los grupos adicionales descritos a continuación.

Los grupos alquilo y alcoxi mencionados en la presente generalmente contienen 1-6 o 1-4 átomos de carbono, y los grupos alqueno 2-4 átomos de carbono.

10 Cuando R2 es un grupo sustituyente distinto de amino, los grupos adecuados incluyen grupos alquilo o fenilo opcionalmente sustituidos.

Cuando N* es piperazinilo, generalmente es N-alquil-piperazinilo. En particular, cuando X es C, Y es N y R1 es H, N* puede ser N-metil-piperazinilo.

Pueden formarse sales cuaternizadas con los átomos de N en el anillo de triazina.

15 Los sustituyentes opcionales para los grupos alquilo y los anillos heterocíclicos o carbocíclicos incluyen todos los descritos en el documento WO2008-007149 y los mencionados anteriormente, y otros grupos analizados a continuación. El contenido del documento WO2008-007149 se incorpora en la presente por referencia.

20 Dentro de la estructura general de fórmula (V) existe un grupo de compuestos en los que A es un sistema de anillos carbocíclico mono-, bi- o tricíclico, que puede ser arílico, tal como fenilo, nafatilo, antraceno o fluorenilo; o no arílico, tal como adamantilo, o una mezcla de anillos arílicos y no arílicos. En este grupo, el sistema de anillos A está opcionalmente sustituido con los sustituyentes listados anteriormente, o en especial, con uno o más de halógeno, tal como cloro o bromo, o fluoroalquilo, tal como CF₃, alcoxi, tal como OMe o OEt, o ariloxi, tal como fenoxi o benciloxi.

25 En este grupo, los sustituyentes monocíclicos A típicos incluyen clorofenilo, tal como diclorofenilo, triclorofenilo, por ejemplo 2,3-, 2,6- y 3,5-dicloro, y 2,3,5- tricloro; bromofenilo, tal como 2-bromo y 3-bromo; trifluorometilfenilo, tal como ditrifluorometilo, por ejemplo 3,5-trifluorometilo; (m)etoxifenilo, tal como di(m)etoxi- y tri(m)etoxifenilo, por ejemplo 4,5-dimetoxi, 3,4,5-trimetoxi; fluoro(m)etoxifenilo, tal como di(fluoro(m)etoxi)fenilo, por ejemplo 2-fluoro(m)etoxi, 4-fluoro(m)etoxi y 2,4-di(fluoro(m)etoxi).

30 Otros sustituyentes bicíclicos A típicos son naftilo, tal como 1-naftilo y 2-naftilo o tetrahidronaftilo, o alquilendioxifenilo, tal como (m)etilendioxifenilo o benzodioxolo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, sustituidos con uno o más halógenos, tales como bromo, por ejemplo, 6-bromonaftilo, o flúor, por ejemplo 2,2-difluorobenzodioxolo, o con uno o más grupos alcoxi, tales como (m)etoxi, por ejemplo 2- o 3-(m)etoxinaftilo, o 1,4-, 2,5- o 3,7-di(m)etoxinaftilo.

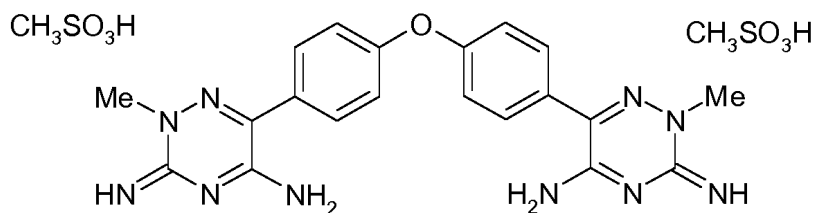
35 Los sustituyentes tricíclicos A típicos son anillos condensados que contienen uno o más anillos aromáticos, tales como antraceno o fluorenilo, o no aromáticos, tales como adamantilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con los grupos propuestos para los compuestos monocíclicos y bicíclicos anteriores. De nuevo, cuando el compuesto de fórmula (V) con sustituyentes tricíclicos A es una triazina, el sustituyente R1 puede estar opcionalmente sustituido, según se propuso para los anteriores compuestos monocíclicos y bicíclicos.

40 En una clase de compuestos en los R2 en la fórmula (V) no es amino, R2 puede ser, de forma adecuada, un grupo fenilo o fenilo sustituido, tal como alquilo o alcoxifenilo, o halofenilo, por ejemplo, como en los compuestos de triazina ilustrativos que aparecen a continuación, que son un grupo especial de compuestos en los que R2 y A son el mismo grupo, generando una estructura bis-arílica.

Tal como se indicó previamente, el sustituyente de triazina R1 puede estar opcionalmente sustituido, según se propuso para los anteriores compuestos monocíclicos y bicíclicos.

45 Los compuestos pueden estar opcionalmente sustituidos sobre la estructura del anillo condensado y en la posición R1, tal como los compuestos descritos previamente.

En una realización especial, dos estructuras de fórmula general (I) están unidas entre sí a través de sus respectivos anillos A. Por ejemplo, cuando A es un fenilo o naftilo sustituido opcional, el enlace puede ser a través de un puente metileno o éter, como en los siguientes compuestos.

**[CEN - 116]**

La invención incluye dentro de su alcance los compuestos de este *bis-formato* general, en el que el anillo A es cualquier otro de los descritos en la presente, tales como las estructuras bicíclicas y tricíclicas que ya se han descrito, o las estructuras heterocíclicas que se describen a continuación.

5 En una clase especial de compuestos de fórmula (V), los sustituyentes sobre el anillo A incluyen fenilo y fenoxi, bencilo y benciloxi, que pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el anillo de fenilo, por ejemplo con halógeno o alcoxi u otros sustituyentes sobre anillos de fenilo mencionados anteriormente.

10 En otra clase de compuestos en la estructura general (V), A es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo un heterociclo monocíclico o bicíclico con uno o más átomos de oxígeno o azufre o nitrógeno, en especial un sistema de anillos heterocíclico aromático: por ejemplo, heterociclos que contienen azufre, tales como tienilo y benzotienilo, opcionalmente sustituidos tal como se describió previamente para las estructuras A mono- y bicíclicas, por ejemplo con halógeno, alquilo o alcoxi, en especial con 1, 2 o 3 átomos de cloro o bromo;

por ejemplo, heterociclos que contienen oxígeno, tales como furilo, fenilfurilo y benzopirano, opcionalmente sustituidos tal como se describió previamente para las estructuras A mono- y bicíclicas, por ejemplo con halógeno, alquilo o alcoxi, en especial con 1, 2 o 3 átomos de cloro o bromo;

15 por ejemplo, heterociclos que contienen nitrógeno, tales como piridilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, opcionalmente sustituidos tal como se describió previamente para las estructuras A mono- y bicíclicas, por ejemplo con halógeno, alquilo o alcoxi, en especial con 1, 2 o 3 átomos de cloro o bromo, tales como cloropiridilo y dicloropiridilo. Los heterociclos que contienen nitrógeno también pueden estar opcionalmente N-sustituidos con alquilo, tal como metilo, o sustituidos con fenoxi o feniltio, estando el fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, tal como cloro.

20 En los sistemas heterocíclicos, los sustituyentes opcionales para el anillo A incluyen los descritos para los anillos A carbocíclicos. Tal como se indicó previamente, el sustituyente R1 puede estar opcionalmente sustituido, según se propuso para los anteriores compuestos monocíclicos y bicíclicos.

25 De una manera análoga a los compuestos de bis-fenil-triazina previamente descritos, la invención incluye compuestos de bis-heterociclo, según se ilustra mediante el compuesto 3-amino-5,6-bis(2-furil)-1,2,4-triazina [CEN-196].

Uno o más de los sustituyentes R3, R4 y R5 pueden estar conectados al átomo de carbono común a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, como un grupo fenoxi opcionalmente sustituido.

A continuación se muestran compuestos de triazina típicos de fórmula (V) como ilustración de este grupo:

30 3,5-diamino-6-(difenilmetil)-1,2,4-triazina [R3=H, R4=R5 = Ph] [CEN-130]

3,5-diamino-6-(1,1-difeniletíl)-1,2,4-triazina [R3=Me, R4=R5 = Ph] [CEN-147]

5(3)-amino-6-(1,1-difeniletíl)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-149]

3,5-diamino-6-(trifenilmetil)-1,2,4-triazina [R3=R4=R5 = Ph] [CEN-153]

3,5-diamino-6-(1-ciclopentil-1-fenil)-1,2,4-triazina [R3=ciclopentilo, R4=Ph, R5=H] [CEN-163]

35 3,5-diamino-6-[1-(6-metoxinaftalen)metil]-1,2,4-triazina [R3=6-metoxinaftilo, R4=Me, R5=H] [CEN-165]

3,5-diamino-6-(1-propilbutil)-1,2,4-triazina [R3=R4=propilo, R5=H] [CEN-170]

3,5-diamino-6-[1-(6-metoxinaftalen)etil]-1,2,4-triazina [R3 + R4=xantilo, R5=H] [CEN-182]

3,5-diamino-6-(1-isopropil-1-fenilmetil)-1,2,4-triazina [R3= isopropilo, R4=fenilo, R5=H] [CEN-201]

3,5-diamino-6-[1,1-bis-(4-clorofenil)metil]-1,2,4-triazina [R3= R4= 4-clorofenilo, R5=H] [CEN-213]

tosilato de 3,5-diamino-6-{1-(4-clorofenoxi)-1-metil}etil-1,2,4-triazina [CEN 215]

En una modificación de la fórmula (V), dos de R3, R4 y R5, como dos grupos alquilo, están unidos entre sí para formar un grupo cicloalquilo, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los ejemplos de esta modificación son los compuestos:

5 5(3)-amino-6-{1-[1-(4-clorofenil)]ciclopentil}-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-150]

3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclopentil]-1,2,4-triazina [CEN-148]

3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclohexil]-1,2,4-triazina [CEN-145]

3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclobutil]-1,2,4-triazina [CEN-152]

3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclopropil]-1,2,4-triazina [CEN-154]

10 El sustituyente R1 puede estar opcionalmente sustituido, según se propuso para los anteriores compuestos monocíclicos y bicíclicos.

15 El uso de sales de los compuestos de fórmula (V) forma un aspecto de esta invención. Las sales preferidas son las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo a partir del ácido clorhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, malónico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, oxaloacético, metansulfónico, p-toluensulfónico, bencensulfónico, glutámico, naftoico, e isetiónico. También son adecuadas las sales etansulfonato, malato, mandalato, benzoato, y salicilato.

20 En la preparación de los compuestos de fórmula (V), el compuesto o su sal pueden obtenerse como un solvato del disolvente de reacción o del disolvente de cristalización o uno de sus componentes. El uso de estos solvatos forma otro aspecto de esta invención. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen los hidratos.

25 Ciertos compuestos de estructura (V) tienen centros quirales y puede aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isómeras se incluyen dentro de la presente invención. También se incluyen dentro del alcance de la invención todos los isómeros geométricos del compuesto de fórmula (V), en forma de isómeros individuales o sus mezclas. Así, los compuestos de estructura (V) en la configuración trans y cis forman otro aspecto de la invención; también todas las demás formas tautoméricas de estructura (V), que incluye sus mezclas. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (V) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

30 Ciertos compuestos de fórmula (V) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en la patente de EEUU n.º 4.649.139 mencionada anteriormente, cuya descripción completa se incorpora en la presente por referencia.

Ciertos compuestos de fórmula (V) también pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el documento EP 0 021 121 A , cuya descripción completa se incorpora en la presente por referencia.

35 La preparación de los compuestos específicos mencionados anteriormente se ilustra más adelante en esta memoria descriptiva. Los compuestos relacionados dentro del alcance de la invención pueden prepararse mediante variaciones obvias o rutinarias de los procedimientos descritos, utilizando los materiales de partida adecuados para introducir los sustituyentes y los restos deseados de los compuestos dentro del alcance de la fórmula (V).

40 Las sales de los compuestos de fórmula (V) pueden obtenerse mediante la presencia de un ácido residual en el procedimiento preparativo. Como alternativa, las sales pueden prepararse mezclando el compuesto de fórmula (V) como la base libre con un ácido farmacéuticamente aceptable en un disolvente adecuado, y retirando el disolvente para recuperar la sal, o cristalizando la sal del disolvente.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos, tales como la epilepsia, la esclerosis múltiple, el glaucoma y la uveítis, traumatismos cerebrales e isquemias cerebrales, ictus, lesiones en la cabeza, lesiones en la médula espinal, traumatismos quirúrgicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, migraña, trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y cognitivos, esquizofrenia y cefalalgias autónomas del trigémino; para el tratamiento de cánceres de mamíferos; y para el tratamiento de la malaria; que comprenden un compuesto de fórmula (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (V) estarán presentes en las composiciones de la presente invención en una forma de dosificación unitaria eficaz, es decir, en una cantidad suficiente para ser eficaces contra los trastornos *in vivo*.

5 Los vehículos farmacéuticamente aceptables presentes en las composiciones de la presente invención pueden ser materiales utilizados de modo convencional con el fin de administrar el medicamento. Estos pueden ser materiales líquidos o sólidos, que sean inertes o médicamente aceptables y compatibles con los ingredientes activos.

Estas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía oral o parenteral, por ejemplo, como un supositorio, ungüento, crema, polvo o parche transdérmico. Sin embargo, se prefiere la administración oral y la inyección intravenosa de las composiciones.

10 Para la administración oral, los polvos finos o los gránulos contendrán agentes diluyentes, dispersantes y/o tensioactivos, y pueden presentarse en una poción, en agua o en un jarabe, en cápsulas o sobres en estado seco, o en una suspensión no acuosa en la que pueden incluirse agentes suspensores, o en una suspensión en agua o jarabe. Cuando sea deseable o necesario pueden incluirse agentes aromatizantes, conservantes, suspensores o espesantes. Los polvos secos o los gránulos pueden comprimirse para formar un comprimido o estar contenidos en una cápsula.

15 Para la inyección, los compuestos pueden presentarse en disoluciones para inyección acuosas estériles que pueden contener antioxidantes o tampones.

La base libre o su sal o solvato también puede administrarse en su forma pura no asociada con otros aditivos, en cuyo caso una cápsula o un sobre es el portador preferido.

20 Como alternativa, el compuesto activo puede presentarse en una forma pura como una dosificación unitaria eficaz, por ejemplo, prensado como un comprimido o similares.

25 Otros compuestos que pueden incluirse son, por ejemplo, ingredientes médicamente inertes, por ejemplo, diluyentes sólidos y líquidos, tales como lactosa, almidón o fosfato de calcio para comprimidos o cápsulas; aceite de oliva u oleato de etilo para cápsulas blandas; y agua o aceite vegetal para suspensiones o emulsiones; agentes lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; agentes gelificantes, tales como arcillas coloidales; agentes espesantes, tales como goma de tragacanto o alginato de sodio; y otros ingredientes auxiliares terapéuticamente aceptables, tales como humectantes, conservantes, tampones y antioxidantes, que son útiles como vehículos en dichas formulaciones.

30 Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener, de modo conveniente, una cantidad de compuesto de fórmula (V) que sea eficaz a esa dosificación o como un múltiplo de esta, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, de forma habitual aproximadamente de 10 mg a 250 mg.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula (V) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Pueden mezclarse excipientes farmacéuticos convencionales según sea necesario. Se ofrecen ejemplos de formulaciones adecuadas en la patente de EEUU n.º 4.649.139 mencionada anteriormente.

40 La presente invención proporciona un método de tratamiento de trastornos en mamíferos que son susceptibles a bloqueantes del canal de sodio y antifolatos, y en particular trastornos tales como la epilepsia, la esclerosis múltiple, el glaucoma y la uveítis, traumatismos cerebrales e isquemias cerebrales, ictus, lesiones en la cabeza, lesiones en la médula espinal, traumatismos quirúrgicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, migraña, trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y cognitivos, esquizofrenia y cefalalgias autónomas del trigémino; para el tratamiento de cáncer de mamíferos; y para el tratamiento de la malaria; mediante la administración de una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de fórmula (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, o una composición tal como se mencionó anteriormente en la presente.

45 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (V) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, o una composición tal como se mencionó anteriormente en la presente, para el tratamiento o para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos tales como la epilepsia, la esclerosis múltiple, el glaucoma y la uveítis, traumatismos cerebrales e isquemias cerebrales, ictus, lesiones en la cabeza, lesiones en la médula espinal, traumatismos quirúrgicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, migraña, trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y cognitivos, esquizofrenia y cefalalgias autónomas del trigémino; para el tratamiento de cánceres de mamíferos; y para el tratamiento de la

malaria.

Tal como se indicó anteriormente, los compuestos de fórmula (V) en general son útiles para tratar estos trastornos mediante la administración oral o la inyección intravenosa.

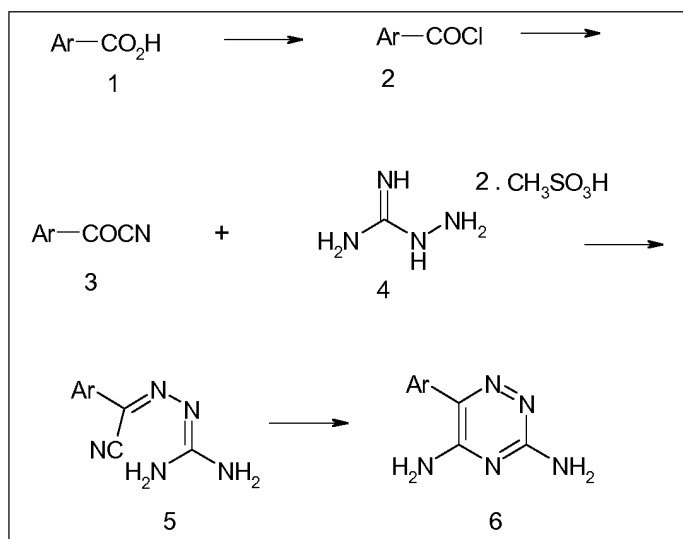
5 Los compuestos de fórmula (V) normalmente se administran a una dosis de 0,01 mg/kg a 20 mg/kg diarios, preferiblemente de 0,1 a 5,0 mg/kg diarios.

A la vista del uso conocido en seres humanos de compuestos similares desde el punto de vista estructural, tales como lamotrigina, y otros compuestos conocidos dentro del alcance de la fórmula (V), no se prevé que vayan a producirse problemas de toxicidad importantes con el uso de los compuestos de fórmula (V). Sin embargo, deben realizarse procedimientos de ensayo apropiados antes de su uso clínico.

10 La metodología para la preparación de los compuestos ilustrativos de fórmula (V) y otros compuestos utilizados en el ensayo se indica a continuación. Esto puede adaptarse a la preparación de compuestos análogos con sustituyentes o restos adicionales o alternativos a los mencionados en la presente.

En los siguientes procedimientos, todos los puntos de fusión están en °C.

Compuestos de 3,5-diamino-6-aryl-1,2,4-triazina - Procedimiento [1]



15

Cianuro de 3,4-dimetoxibenzoilo (3; Ar = 3,4-dimetoxifenilo)

[Procedimiento A]

20 Una mezcla bien agitada [agitador de palas] de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo [AcrosOrganics] (14,05 g; 0,070 mol), tolueno seco (32 cm³), acetonitrilo seco (8,0 cm³), cianuro de cobre I (8,5; 0,095 mol) y Celite (5 g) se calentó a reflujo hasta que no quedó más cloruro ácido (aproximadamente 1,5 hrs). La mezcla de reacción oscura se enfrió hasta aproximadamente 70° y se diluyó con tolueno (150 cm³). Después de agitar durante 30 minutos más, la suspensión resultante se filtró a través de un lecho de gel de sílice cromatográfica (aproximadamente 2,5 cm) y el filtrado amarillo pálido se evaporó al vacío hasta un peso constante para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo limón.

25 Rendimiento= 11,41 g (85,3%)

P.f. = 143-145 °C

El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Bismesilato de aminoguanidina 4

30 A una disolución agitada de ácido metansulfónico al 99,5% [Aldrich] (422 g; 4,40 mol) en metanol (720 cm³) a 40° se le añadió de forma discontinua a lo largo de 30 minutos bicarbonato de aminoguanidina [Aldrich] (272,0 g; 2,00 mol). Cuando se completó la adición, la disolución se agitó hasta que la temperatura bajó hasta aproximadamente

40° y después se trató lentamente con éter frío (500 cm³). Durante la adición empezaron a depositarse agujas incoloras. La suspensión resultante se dejó en reposo a 0° durante 4 hrs, se filtró y el producto se lavó con éter frío y se secó durante la noche al vacío a 50°. Rendimiento = 528 g (99,25%), p.f.= 149-150°. (Biblio.: documento WO/2004/026845; 147,5°)

5 **Base de Schiff, cianohidrazona (5, Ar = 3,4-dimetoxifenilo)**

[Procedimiento A]

10 A una disolución agitada de bismesilato de aminoguanidina (14,0 g; 0,053 mol) en ácido metansulfónico al 99,5% (22 g) a 65-70° se le añadió gota a gota una disolución calentada de cianuro de 3,4-dimetoxibenzoilo (5,7 g; 0,030 mol) en acetonitrilo (30 cm³) a lo largo de aproximadamente 25 minutos. La mezcla después se agitó a 68° hasta que una muestra produjo una disolución transparente en agua (aproximadamente 2,5 hrs) y después se vertió en hielo triturado/agua (125 g), produciendo un precipitado de color amarillo pálido. La mezcla agitada se neutralizó (pH 8-9) con hidróxido de sodio al 48% (19,0 cm³), produciendo un precipitado de color amarillo brillante. El producto se filtró, se lavó con agua fría y se secó al vacío a 45°.

Rendimiento = 6,21 g (83,8%)

15 P.f. = 98-100 °C

TLC [placa de SiO₂, metanol al 10% en cloroformo], R_f = 0,52

El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

3,5-diamino-6-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4-triazina [6, Ar = 3,4-dimetoxifenilo] [CEN-115]

20 Una disolución de la anterior cianohidrazona (6,21 g) en propan-1-ol (70 cm³) se trató con una disolución de etóxido de sodio al 20% en etanol (1,5 cm³) para ajustar el pH a 9-10, y la mezcla se calentó a reflujo hasta que no quedó más material de partida (1,5 hrs). Durante este tiempo, el material de partida se disolvió parcialmente y se depositó un sólido cristalino de color amarillo brillante. Después de dejar en reposo a temperatura ambiente, el producto se filtró, se lavó con acetona fría y se secó a 45° al vacío para producir el compuesto del título (6,06 g; 99,3%).

25 P.f. = 288-290 °C

TLC [placa de SiO₂, metanol al 10% en cloroformo], R_f = 0,35

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los anteriores procedimientos:

3,5-diamino-6-(3,4,5 trimetoxifenil)-1,2,4-triazina [CEN-095].

30 Obtenido a partir de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo [Fluka] utilizando una metodología similar a la empleada en el ejemplo [CEN-115] como prismas de color naranja-ante pálido, punto de fusión 309-311°C (descomp.), TLC (metanol al 20% + cloroformo), R_f = 0,57.

3,5-diamino-6-(2-tienil)-1,2,4-triazina [CEN-057]

35 Obtenido a partir del ácido 2-tienilcarboxílico utilizando una metodología similar a la empleada en el ejemplo [CEN-115] como placas de color oro oscuro, punto de fusión 271-272 °C (descomp.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,58.

3,5-diamino-6-(3-tienil)-1,2,4-triazina [CEN-064]

Obtenido a partir del ácido from 3-tienilcarboxílico utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un polvo de color beige, punto de fusión 199-201 °C (descomp.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,44.

40 **3,5-diamino-6-(2-bromofenil)-1,2,4-triazina [CEN-068]**

Obtenido a partir del ácido 2-bromobenzoico utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color crema pálido, punto de fusión 198-200°C, TLC (metanol al 20% + cloroformo), R_f = 0,65

3,5-diamino-6-(3-bromofenil)-1,2,4-triazina [CEN-069]

45 Obtenido a partir del ácido 3-bromobenzoico utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo

[CEN-115] como prismas de color amarillo pálido, punto de fusión 221-222 °C, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,52$.

3,5-diamino-6-[3-(2,5-diclorotienil)]-1,2,4-triazina [CEN-071]

5 Obtenido a partir del ácido 2,5-diclorotiofen-3-carboxílico [Alfaesar] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color oro oscuro, punto de fusión 190-192°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,68$.

3,5-diamino-6-[2-(3,4,5-triclorotienil)]-1,2,4-triazina [CEN-079]

10 Obtenido a partir del ácido 3,4,5-triclorotiofen-2-carboxílico [Alfaesar] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color amarillo tostado pálido, punto de fusión 263-265°, TLC (metanol 10% + cloroformo), $R_f = 0,33$.

La sal toluensulfonato se preparó mediante procedimientos convencionales como prismas incolores pequeños, p.f. = 208-210°.

6-(1-naftil)-1,2,4-triazin-3,5-diamina [CEN-072]

15 Obtenido a partir del ácido 1-naftoico utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color amarillo pálido, punto de fusión 194-196°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,60$.

3,5-diamino-6-(2-naftil)-1,2,4-triazina [CEN-073]

Obtenido a partir del ácido 2-naftoico utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color crema pálido, punto de fusión 215-216°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,66$.

3,5-diamino-6-[2-(6-bromonaftil)]-1,2,4-triazina [CEN-096]

20 Obtenido a partir del ácido 6-bromo-2-naftoico [Alfaesar] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color crema, punto de fusión 260-262°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,64$.

3,5-diamino-6-(2-bifenil)-1,2,4-triazina [CEN-074]

25 Obtenido a partir del ácido 2-bifenilcarboxílico [AcrosOrganics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido incoloro, punto de fusión 222-224°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,57$.

3,5-diamino-6-(4-bifenil)-1,2,4-triazina [CEN-082]

30 Obtenido a partir del ácido 4-bifenilcarboxílico [Alfaesar] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color amarillo pálido, punto de fusión 282-284°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,55$.

3,5-diamino-6-(2-fenoxifenil)-1,2,4-triazina [CEN-097]

Obtenido a partir del ácido 2-fenoxibenzoico [Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color amarillo pálido, punto de fusión 200-202°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,32$.

35 **3,5-diamino-6-(3-fenoxifenil)-1,2,4-triazina [CEN-084]**

Obtenido a partir del ácido 3-fenoxibenzoico [Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color amarillo pálido, punto de fusión 152-153°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,57$.

3,5-diamino-6-(4-fenoxifenil)-1,2,4-triazina [CEN-093]

40 Obtenido a partir del ácido 4-fenoxibenzoico [Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color amarillo pálido, punto de fusión 266-267°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,33$.

3,5-diamino-6-(3,5-bistrifluorometilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-092]

Obtenido a partir del ácido 3,5-bistrifluorometilbenzoico [Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada

para el ejemplo [CEN-115] como prismas blancuzcos, punto de fusión 213-215°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,69$.

3,5-diamino-6-[1-(5,6,7,8-tetrahidronaftil)]-1,2,4-triazina [CEN-094]

- 5 Obtenido a partir del ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico [Shanghai FWD Chemicals Limited, China] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color crema muy pálido, punto de fusión 202-204°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,50$.

3,5-diamino-6-(3,4-metilenedioxifenil)-1,2,4-triazina [CEN-103]

- 10 Obtenido a partir del ácido piperonílico [AcrosOrganics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como agujas de color crema pálido, punto de fusión 217-218°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,48$.

3,5-diamino-6-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-triazina [CEN-104]

Obtenido a partir del ácido 2,6-diclorobenzoico utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color beige pálido, punto de fusión 160-162°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,46$.

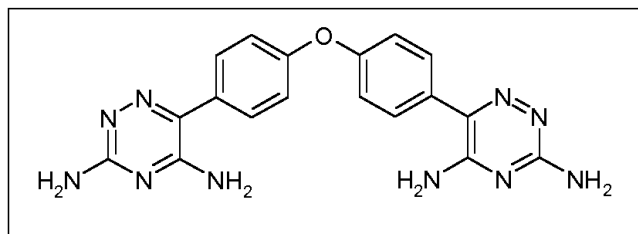
- 15 **3,5-diamino-6-[2-(5-fenilfural)]-1,2,4-triazina [CEN-107]**

Obtenido a partir del ácido 5-fenil-2-furoico [Fluorochem] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color amarillo opaco, punto de fusión 247-249°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,68$.

3,5-diamino-6-(3,4-etilenedioxifenil)-1,2,4-triazina [CEN-109]

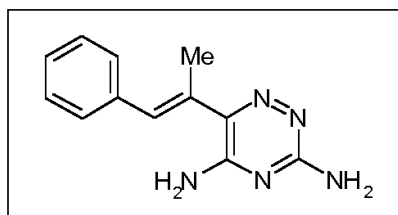
- 20 Obtenido a partir del ácido 3,4-(etilenedioxi)benzoico [Apollo Scientific Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color crema oscuro, punto de fusión 220-222°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,28$.

Bis-[3,5-diamino-6-(4-aril)-1,2,4-triazina] [CEN-111]



- 25 Obtenido a partir del ácido 4,4'-oxibis(benzoico) [Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color crema pálido, punto de fusión >360° (se oscurece a -300°), TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,22$.

3,5-diamino-6-[E-2-(3-fenil)propenil]-1,2,4-triazina [CEN-112]



- 30 Obtenido a partir del ácido (E)-alfa-fenilcinámico [AcrosOrganics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color amarillo pálido, punto de fusión 212-213°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,55$.

3,5-diamino-6-[2-(benzo[b]tiofenil)]-1,2,4-triazina [CEN-113]

Obtenido a partir del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico [Acros Organics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color crema oscuro, punto de fusión 344-345° (descomp.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,44$.

5 3,5-diamino-6-[2-(3-clorobenzo[b]tiofenil)]-1,2,4-triazina [CEN-114]

Obtenido a partir del ácido 3-clorobenzo[b]tiofen-2-carboxílico [Fluorochem] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como primas de color crema pálido, punto de fusión 318-320° (descomp.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,30$.

6-(9-antraceni)-3,5-diamino-1,2,4-triazina [CEN-118]

10 Obtenido a partir del ácido antracen-9-carboxílico [Alfa Aesar] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un polvo de color gris claro, punto de fusión 350-352° (descomp.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,43$.

3,5-diamino-6-[2-(4,5-dibromofuril)]-1,2,4-triazina [CEN-121]

15 Obtenido a partir del ácido 4,5-dibromo-2-furoico [Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color crema pálido, punto de fusión 272-275° (efervesce.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,13$.

3,5-diamino-6-[2-(4,5-dibromotienil)]-1,2,4-triazina [CEN-122]

20 Obtenido a partir del ácido 4,5-dibromotiofen-2-carboxílico [Alfa Aesar] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color crema pálido, punto de fusión 318-320° (efervesce.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,22$.

3,5-diamino-6-[2-(5-bromotienil)]-1,2,4-triazina [CEN-124]

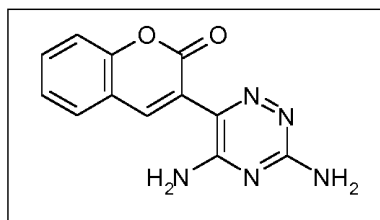
Obtenido a partir del ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico [Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color crema pálido, punto de fusión 265-268° (descomp.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,42$.

25 3,5-diamino-6-[2-(3-bromotienil)]-1,2,4-triazina [CEN-125]

Obtenido a partir del ácido 3-bromotiofen-2-carboxílico [Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color crema pálido, punto de fusión 215-217°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,42$.

3,5-diamino-6-[4-(9H-fluorenil)]-1,2,4-triazina [CEN-129]

30 Obtenido a partir del ácido 9H-fluoren-4-carboxílico [Acros Organics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de prismas de color crema, punto de fusión 240-242°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,38$.

3,5-diamino-6-[3-(2-oxo-2H-1-benzopirani)]-1,2,4-triazina [CEN-133]

35 Obtenido a partir del ácido cumarin-3-carboxílico [Fluka] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido cristalino de color tostado, punto de fusión >350° (descomp.), TLC (metanol al 25% + cloroformo), $R_f = 0,27$.

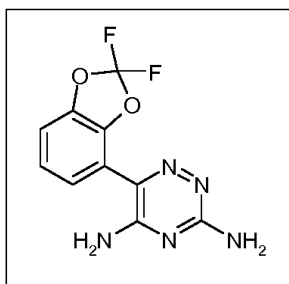
3,5-diamino-6-[2-(5-clorotienil)]-1,2,4-triazina [CEN-138]

Obtenido a partir del ácido 5-clorotifen-2-carboxílico [Acros Organics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color crema opaco, punto de fusión 312-314° (descomp.), TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,57$.

3,5-diamino-6-(2-trifluorometoxifenil)-1,2,4-triazina [CEN-056]

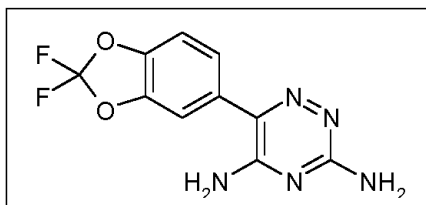
- 5 Obtenido a partir del ácido 2-trifluorometoxibenzoico [Fluorochem] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color crema pálido, punto de fusión 148-150°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,58$.

3,5-diamino-6-[4-(2,2-difluorobenzodioxolo)]-1,2,4-triazina [CEN-070]



- 10 Obtenido a partir del ácido 2,2-difluorobenzodioxol-4-carboxílico [Apollo Scientific Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color amarillo pálido, punto de fusión 200-201°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,63$.

3,5-diamino-6-[5-(2,2-difluorobenzodioxolo)]-1,2,4-triazina [CEN-117]



- 15 Obtenido a partir del ácido 2,2-difluorobenzodioxol-5-carboxílico [Fluorochem] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color amarillo pálido, punto de fusión 221-222°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,52$.

3,5-diamino-6-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-1,2,4-triazina [CEN-108]

- 20 Obtenido a partir del ácido 3-(1,1,2,2,-tetrafluoroetoxi)benzoico [Fluorochem] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color crema pálido, punto de fusión 199-200°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,56$.

3,5-diamino-6-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-1,2,4-triazina [CEN-137]

- 25 Obtenido a partir del ácido 2-(1,1,2,2,-tetrafluoroetoxi)benzoico [Fluorochem] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como agujas de color crema pálido, punto de fusión 158-160°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,57$.

3,5-diamino-6-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,2,4-triazina [CEN-140]

Obtenido a partir del ácido 2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico [Apollo Scientific Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color crema pálido, punto de fusión 99-101°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,54$.

30 **3,5-diamino-6-[2-difluorometoxi]fenil]-1,2,4-triazina [CEN-142]**

Obtenido a partir del ácido 2-(difluorometoxi)benzoico [Apollo Scientific Ltd] utilizando una metodología similar a la

empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color lila pálido, punto de fusión 154-155°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,40$.

3,5-diamino-6-(3-fenil)-1,2,4-triazina [CEN-159]

5 Obtenido a partir del ácido 3-bifenilcarboxílico [Fluorochem] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color crema pálido con 75% de rendimiento, punto de fusión 215-217° (se descompone), TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,34$.

3,5-diamino-6-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-169]

10 Obtenido a partir del ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico [JRD Fluorochemicals Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color ante pálido con 70% de rendimiento, punto de fusión 238-239°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,37$.

3,5-diamino-6-(3-cloro-5-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-172]

Obtenido a partir del ácido 3-cloro-5-trifluorometilbenzoico [JRD Fluorochemicals Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color ante pálido con 82% de rendimiento, punto de fusión 249-251°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,47$.

15 **3,5-diamino-6-[3,5 (bis-trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazina [CEN-175]**

Obtenido a partir del ácido 3,5-(bis-trifluorometil)benzoico [JRD Fluorochemicals Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas incoloros, punto de fusión 350-352° (se descompone), TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,48$.

3,5-diamino-6-(2-cloro-3-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-176]

20 Obtenido a partir del ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico [JRD Fluorochemicals Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color crema muy pálido con 59% de rendimiento, punto de fusión 255-256°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,34$.

3,5-diamino-6-[2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-triazina [CEN-179]

25 Obtenido a partir del ácido 2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoico [Fluorochem] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color crema pálido con 85% de rendimiento, punto de fusión 286-288° (efervesc.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,32$.

Tosilato de 3,5-diamino-6-(2,4,6-triisopropilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-180]

30 Obtenido a partir del ácido 2,4,6-triisopropilbenzoico [Alfa Aesar] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color crema pálido con 12,5% de rendimiento, descompuesto en el punto de fusión 275-280°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,48$.

3,5-diamino-6-(4-terc-butilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-181]

Obtenido a partir del ácido 4-terc-butilbenzoico [Acros Organics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como agujas planas de color amarillo brillante con 90,5% de rendimiento, punto de fusión 275-276°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,35$.

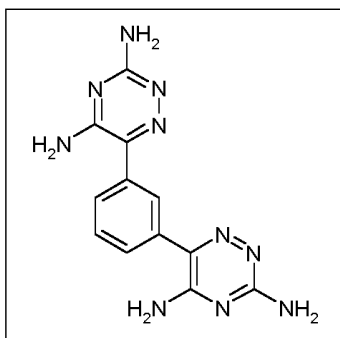
35 **3,5-diamino-6-(4-n-butilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-183]**

Obtenido a partir del ácido 4-n-butilbenzoico [Acros Organics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color crema muy pálido con 78,5% de rendimiento, punto de fusión 184-186°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,39$.

Tosilato de 3,5-diamino-6-(4-fluoro-3-fenoxilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-184]

40 Obtenido a partir del ácido 4-fluoro-3-fenoxibenzoico [Acros Organics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color amarillo limón pálido con 31,5% de rendimiento, punto de fusión 226-227°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,37$.

Bis-triazina [CEN-186]



Obtenido a partir del ácido isoftálico [Acros Organics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un polvo de color crema oscuro con 92,5% de rendimiento, punto de fusión 325-327° (efervesce), TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,21$.

5 **3,5-diamino-6-(3,5-di-terc-butilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-187]**

Obtenido a partir del ácido 3,5-di-terc-butilbenzoico [Advanced Technology & Industrial Co., Hong Kong] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como agujas incoloras con 80,6% de rendimiento, punto de fusión 278-280°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,43$.

3,5-diamino-6-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-triazina [CEN-192]

10 Obtenido a partir del ácido 3,5-dimetoxibenzoico [Sigma Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color ligeramente amarillo con 98,0% de rendimiento, punto de fusión 225-228°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,45$.

3,5-diamino-6-[3,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,2,4-triazina [CEN-193]

15 Obtenido a partir del ácido 3,5-bis-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico [Advanced Technology & Industrial Co., Hong Kong] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color crema pálido con 65,3% de rendimiento, punto de fusión 185-187°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,61$.

3,5-diamino-6-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-197]

20 Obtenido a partir del ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico [JRD Fluorochemicals Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un polvo microcristalino blancuzco con 17% de rendimiento, punto de fusión 218-220°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,35$.

Tosilato de 3,5-diamino-6-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazina [CEN-198]

Obtenido a partir del ácido 3,5-bis-trifluorometilbenzoico [JRD Fluorochemicals Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un polvo microcristalino blancuzco con 16% de rendimiento, punto de fusión 218-220°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,37$.

25 **3,5-diamino-6-(2-cloro-3-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-199]**

Obtenido a partir del ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico [JRD Fluorochemicals Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como agujas de color ante pálido con 17% de rendimiento, punto de fusión 218-220°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,39$.

3,5-diamino-6-(5-cloro-2-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-200]

30 Obtenido a partir del ácido 5-cloro-2-trifluorometilbenzoico [JRD Fluorochemicals Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas casi incoloros con 65% de rendimiento, punto de fusión 242-243°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,41$.

3,5-diamino-6-(2,3,4-trifluorofenil)-1,2,4-triazina [CEN-206]

35 Obtenido a partir del ácido 2,3,4-trifluorobenzoico [Fluorochem] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color crema con 75% de rendimiento, punto de fusión 242-243°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,33$.

3,5-diamino-6-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1,2,4-triazina [CEN-207]

Obtenido a partir del ácido 2-cloro-4,5-difluorobenzoico [JRD Fluorochemicals Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color ante pálido con 74% de rendimiento, punto de fusión 240-242°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,38$.

5 **3,5-diamino-6-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-1,2,4-triazina [CEN-208]**

Obtenido a partir del ácido 2,3,4-tetrafluorobenzoico [Fluorochem] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un polvo microcristalino de color crema muy pálido con 52,2% de rendimiento, punto de fusión 233-235°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,36$.

Tosilato de 3,5-diamino-6-(2,3-dicloro-6-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina [CEN-209]

10 Obtenido a partir del ácido 2,3-dicloro-6-trifluorometilbenzoico [JRD Fluorochemicals Ltd] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como prismas de color amarillo verdoso muy pálido con 6,5% de rendimiento, punto de fusión: se descompone > 265°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,34$.

Tosilato de 3,5-diamino-6-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-1,2,4-triazina [CEN-212]

15 Obtenido a partir del ácido 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoico [Fluorochem] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un polvo microcristalino de color crema muy pálido con 2,5% de rendimiento, punto de fusión 355-358°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,31$.

Tosilato de 3,5-diamino-6-(2,3,6-triclorofenil)-1,2,4-triazina [CEN-214]

20 Obtenido a partir del ácido 2,3,6-triclorobenzoico [TCI Europe] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un polvo de color crema pálido con 16,5% de rendimiento, punto de fusión: se descompone > 265°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,39$.

Compuestos de 3,5-diamino-6-naftil-1,2,4-triazina sustituidos con alcoxi - Procedimiento [2]**Cianuro de 3-metoxi-2-naftoilo****[Procedimiento B]**

25 Una mezcla bien agitada [agitador de palas] de cloruro de 3-metoxi-2-naftoilo [preparado a partir del ácido 3-metoxi-2-naftoico mediante un procedimiento convencional] (22,08 g; 0,10 mol), tolueno seco (48 cm³), acetonitrilo seco (12,0 cm³), cianuro de cobre I (12,2; 0,136 mol) y Celite (5 g) se calentó a reflujo hasta que no quedó más cloruro ácido (aproximadamente 4,0 hrs). Después de aproximadamente 5 minutos la mezcla de reacción se oscureció y después se volvió naranja brillante y viscosa debido a la formación de complejos. Se añadió más acetonitrilo (15,0 cm³), que tuvo el efecto de descomponer el complejo de color naranaj. La mezcla de reacción oscura se enfrió hasta aproximadamente 80° y se diluyó con tolueno (200 cm³). Después de agitar durante 30 minutos más, la suspensión resultante se filtró a través de un lecho de gel de sílice cromatográfica (aproximadamente 2,5 cm) y el filtrado amarillo pálido se evaporó al vacío hasta un peso constante para producir el compuesto del título como un sólido de color naranja brillante.

Rendimiento = 19,27 g (91,3%)

35 P.f. = 132-135°

3,5-diamino-6-[2-(3-metoxinaftil)]-1,2,4-triazina [CEN-139]

Obtenido a partir de la correspondiente cianohidrazona utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como un sólido de color crema pálido, punto de fusión 252-254° (descomp.), TLC (metanol al 15% + cloroformo), $R_f = 0,66$.

40 Se prepararon de forma similar:

3,5-diamino-6-[1-(2-etoxinaftil)]-1,2,4-triazina [CEN-110]

Obtenido a partir del ácido 2-etoxi-1-naftoico utilizando una metodología similar a la empleada para los ejemplos [CEN-115 + CEN-139] como prismas de color crema pálido, punto de fusión 178-80°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,37$.

45 **3,5-diamino-6-[2-(3-etoxinaftil)]-1,2,4-triazina [CEN-141]**

Obtenido a partir del ácido 3-etoxi-2-naftoico utilizando una metodología similar a la empleada para los ejemplos [CEN-115 + CEN-139] como prismas de color crema, punto de fusión 212-214°, TLC (metanol al 15% + cloroformo), R_f = 0,53.

3,5-diamino-6-[2-(3,7-dimetoxinaftil)]-1,2,4-triazina [CEN-143]

- 5 Obtenido a partir del ácido 3,7-dimetoxi-2-naftoico utilizando una metodología similar a la empleada para los ejemplos [CEN-115 + CEN-139] como prismas de color crema oscuro, punto de fusión 274-276° (descomp.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,47.

3,5-diamino-6-[2-(1,4-dimetoxinaftil)]-1,2,4-triazina [CEN-151]

- 10 Obtenido a partir del ácido 1,4-dimetoxi-2-naftoico utilizando una metodología similar a la empleada para los ejemplos [CEN-115 + CEN-139] como prismas de color beige, punto de fusión 142-144° (efervesce., resolidifica), 184-186°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,64.

3,5-diamino-6-[1-(2,5-dimetoxinaftil)]-1,2,4-triazina [CEN-156]

- 15 Obtenido a partir del ácido 2,5-dimetoxi-1-naftoico utilizando una metodología similar a la empleada para los ejemplos [CEN-115 + CEN-139] como prismas de color beige pálido, se descompone en el punto de fusión >275°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,60.

3,5-diamino-6-[1-(2,5-dimetoxinaftil)]-1,2,4-triazina [CEN-157]

Obtenido a partir del ácido 2-metoxi-1-naftoico utilizando una metodología similar a la empleada para los ejemplos [CEN-115 + CEN-139] como prismas de color crema pálido, punto de fusión 255-257° (efervesce.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,56.

- 20 **3,5-diamino-6-[1-(2,5-dimetoxinaftil)]-1,2,4-triazina [CEN-158]**

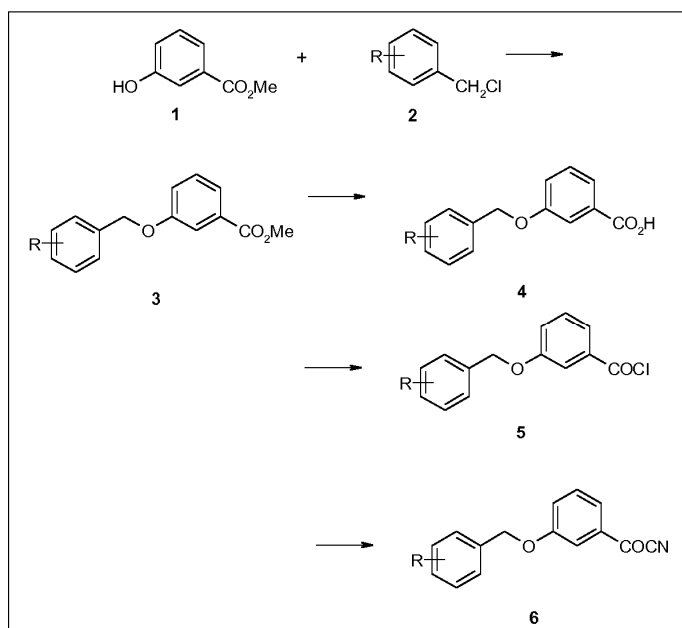
Obtenido a partir del ácido 4,7-dibromo-3-metoxi-2-naftoico utilizando una metodología similar a la empleada para los ejemplos [CEN-115 + CEN-139] como prismas de color crema oscuro, punto de fusión 222-224° (descomp.), TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,48.

3,5-diamino-6-(3-bifenil)-1,2,4-triazina [CEN-159]

- 25 Obtenido a partir del ácido 3-bifenilcarboxílico [International Laboratory, USA] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-115] como placas de color amarillo dorado pálido, punto de fusión 215-217°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,34.

Compuestos de 3,5-diamino-6-benciloxifenil-1,2,4-triazina - Procedimiento [3]

Esquema de reacción:



3-benciloxibenzoato de metilo [3]

Una mezcla de 3-hidroxibenzoato de metilo [Aldrich] (15,2 g; 0,10 mol), cloruro de bencilo (12,7 g; 0,10 mol), carbonato de potasio (13,8 g; 0,10 mol), yoduro de potasio (1,0 g) y acetona (150 cm³) se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no quedó más cloruro de bencilo (aproximadamente 24 hrs).

- 5 La mezcla después se vertió lentamente sobre hielo triturado/agua (200 cm³) y el sólido precipitado se retiró mediante filtración. El producto se filtró, se lavó con agua fría hasta que se hizo neutro y se secó al vacío a 45° para producir el compuesto del título como un polvo incoloro.

Rendimiento = 23,9 g (98,8%)

P.f. = 77-78°

- 10 TLC [placa de gel de sílice, cloroformo], R_f = 0,72

El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Se prepararon de forma similar:

2-benciloxibenzoato de metilo; rendimiento = 96,4%, p.f. = 46-48°

4-benciloxibenzoato de metilo; rendimiento = 98,7%, p.f. = 96-98°

- 15 3-(2,6-diclorobenciloxi)benzoato de metilo; rendimiento = 94,8%, p.f. = 87-88°

3-(3,4-diclorobenciloxi)benzoato de metilo; rendimiento = 97,8%, p.f. = 115-117°

3-(3,5-bistrifluorobenciloxi)benzoato de metilo; rendimiento = 97,9%, p.f. = 55-57°

Ácido 3-benciloxibenzoico [4]

- 20 Una mezcla de 3-benciloxibenzoato de metilo (23,9 g; 0,099 mol), hidróxido de potasio (8,42 g; 0,15 mol) y metanol (100 cm³) se agitó a temperatura ambiente hasta que una pequeña muestra en agua produjo una disolución transparente (aproximadamente 18 hrs). La disolución después se evaporó hasta la sequedad y el residuo sólido incoloro se disolvió en agua (100 cm³) y la disolución agitada resultante se acidificó lentamente con ácido sulfúrico al 50% (30 cm³). Después de agitar durante aproximadamente 30 minutos, el precipitado cristalino se retiró mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 40° para producir el compuesto del título como un polvo incoloro.

25

Rendimiento = 22,0 g (97,5%)

P.f. = 133-135°

El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Se prepararon de forma similar:

- 30 Ácido 2-benciloxibenzoico; rendimiento = 98,4%, p.f. = 77-79°

Ácido 4-benciloxibenzoico; rendimiento = 97,8%, p.f. = 187-189°

Ácido 3-(2,6-diclorobenciloxi)benzoico; rendimiento = 98,2%, p.f. = 173-174°

Ácido 3-(3,4-diclorobenciloxi)benzoico; rendimiento = 97,5%, p.f. = 160-162°

Ácido 3-(3,5-bistrifluorobenciloxi)benzoico; rendimiento = 97,7%, p.f. = 183-184°

- 35 **Cloruro de 3-benciloxibenzoilo [5]**

- Una mezcla agitada de ácido 3-benciloxibenzoico (22,0 g; 0,096 mol) y dimetilformamida seca (2 gotas) en diclorometano seco (100 cm³) se trató con cloruro de oxalilo (19 g; 0,15 mol) que se añadió en 4 porciones aproximadamente iguales a lo largo de aproximadamente 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la producción de cloruro de hidrógeno (aproximadamente 6 hrs). La disolución incolora resultante se evaporó al vacío a 40° hasta alcanzar un peso constante para producir un aceite de color tostado muy pálido que solidificó rápidamente para producir el compuesto del título como agujas blancuzcas.

40

Rendimiento = 23,7 g (100,0%)

El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Se prepararon de forma similar:

Cloruro de 2-benciloxibenzoílo

Cloruro de 4-benciloxibenzoílo

5 Cloruro de 3-(2,6-diclorobenciloxi)benzoílo

Cloruro de 3-(3,4-diclorobenciloxi)benzoílo

Cloruro de 3-(3,5- bistrifluorobenciloxi)benzoílo

Cianuro de 3-benciloxibenzoílo [6]

[Procedimiento A]

10 Una mezcla bien agitada [agitador de palas] de cloruro de 3-benciloxibenzoílo (16,05 g; 0,065 mol), tolueno seco (30 cm³), acetonitrilo seco (7,5 cm³), cianuro de cobre I (7,7 g; 0,086 mol) y Celite (4 g) se calentó a reflujo hasta que no quedó más cloruro ácido (aproximadamente 3,5 hrs). La mezcla de reacción oscura se enfrió hasta aproximadamente 70° y se diluyó con tolueno (125 cm³). Después de agitar durante 30 minutos más, la suspensión resultante se filtró a través de un lecho de gel de sílice cromatográfica (aproximadamente 2,5 cm) y el filtrado de color tostado pálido se evaporó al vacío hasta un peso constante para producir el compuesto del título como un sólido de color tostado pálido.

15

Rendimiento = 14,83 g (96,3%)

El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Se prepararon de forma similar:

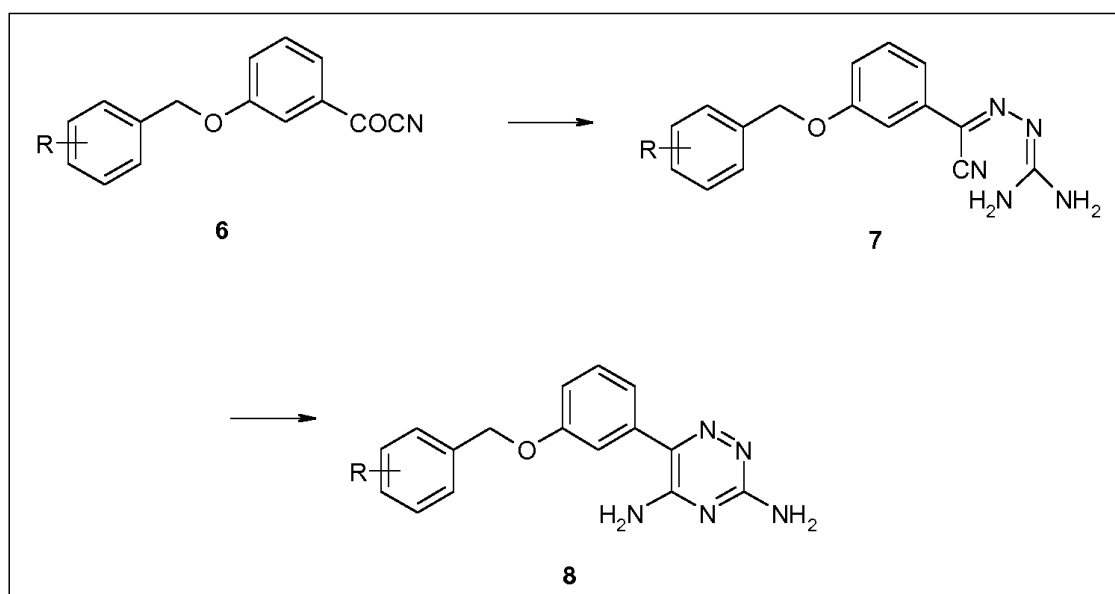
20 Cianuro de 2- benciloxibenzoílo

Cianuro de 4- benciloxibenzoílo

Cianuro de 3-(2,6-diclorobenciloxi)benzoílo

Cianuro de 3-(3,4-diclorobenciloxi)benzoílo, sólido de color amarillo pálido (95,5%), p.f. = 122-124°

Cianuro de 3-(3,5-bistrifluorobenciloxi)benzoílo



25

Base de Schiff, cianohidrazona, R = H [7]

[Procedimiento A, temperatura menor]

A una disolución agitada de bismesilato de aminoguanidina (15,47 g; 0,058 mol) en ácido metansulfónico al 99,5% (24 g) a 58-60° se le añadió gota a gota una disolución de cianuro de 3-benciloxibenzoílo (7,4 g; 0,032 mol) en acetonitrilo (20 cm³) a lo largo de aproximadamente 25 minutos. La mezcla después se agitó a 60° hasta que una muestra produjo una disolución transparente en agua (aproximadamente 5,5 hrs) y después se vertió en hielo triturado/agua (150 g). La disolución agitada se neutralizó (pH 8-9) con hidróxido de sodio al 48% (20,5 cm³) y el aceite viscoso precipitado se extrajo en butanona + acetato de etilo 1:1 (3 x 50 cm³). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío hasta alcanzar un peso constante para producir el compuesto del título como una goma de color tostado pálido.

5

10 Rendimiento = 9,1 g (97,8%)

TLC [placa de SiO₂, metanol al 10% en cloroformo], R_f = 0,58

El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

3,5-diamino-6-(3-benciloxifenil)-1,2,4-triazina [8] [CEN-123]

Una disolución de la anterior cianohidrazona (9,1 g) en propan-1-ol (50 cm³) se trató con una disolución de etóxido de sodio al 20% en etanol (1,0 cm³) para ajustar el pH a 9-10, y la mezcla se calentó a reflujo hasta que no quedó más material de partida (2 hrs). La disolución caliente de color tostado se filtró a través de un lecho corto de Celite para eliminar una parte del material insoluble fino y el filtrado se dejó en reposo a 10° durante varias horas, tras lo cual se depositaron prismas de color beige pálido. El producto se retiró mediante filtración, se lavó con acetona-éter (1:1) y se secó a 45° al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color beige pálido (7,26 g; 79,8%).

15

20

P.f. = 284-286°

TLC [placa de SiO₂, metanol al 10% en cloroformo], R_f = 0,42**3,5-diamino-6-(4-benciloxifenil)-1,2,4-triazina [CEN-131]**

Se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente a partir del ácido 4-benciloxibenzoico. El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino de color crema pálido con 46% de rendimiento.

25

P.f. = 205-207°

TLC [placa de SiO₂, metanol al 10% en cloroformo], R_f = 0,42**3,5-diamino-6-[3-(2,4-diclorobenciloxifenil)]-1,2,4-triazina [CEN-144]**

Se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente a partir del ácido 3-(3,4-diclorobenciloxi)benzoico. El compuesto del título se obtuvo como prismas de color crema pálido con 77,5% de rendimiento, p.f. = 164-166°, TLC [metanol al 10% en cloroformo], R_f = 0,48.

30

3,5-diamino-6-(2-benciloxifenil)-1,2,4-triazina [CEN-160]

Se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente a partir del ácido 2-benciloxibenzoico. El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino de color crema pálido con 65,9% de rendimiento.

35

P.f. = 184-186°

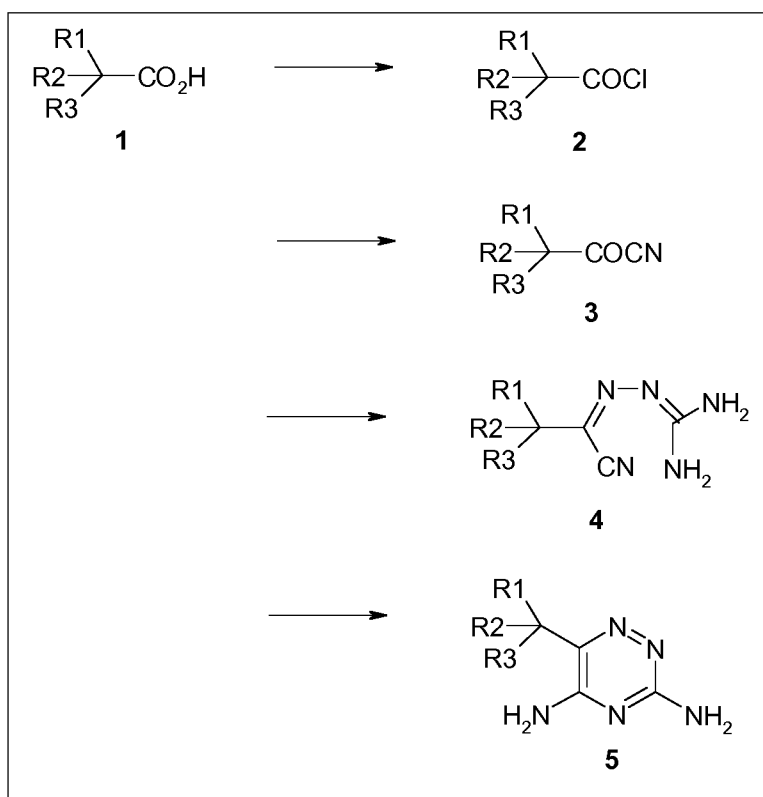
TLC [placa de SiO₂, metanol al 10% en cloroformo], R_f = 0,46**3,5-diamino-6-[3-(2,4-trifluorometilbenciloxi)fenil]-1,2,4-triazina [CEN-171]**

Se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente a partir del ácido 2,4-bistrifluorometilbenciloxibenzoico. El compuesto del título se obtuvo como agujas de color crema pálido finas con 60,3% de rendimiento, p.f. = 184-186°, TLC (placa de sílice, metanol al 10% en cloroformo), R_f = 0,53.

40

3,5-diamino-6-[3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil]-1,2,4-triazina [CEN-185]

Se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente a partir del ácido 2-benciloxibenzoico. El compuesto del título se obtuvo como prismas de color crema oscuro con 85,1% de rendimiento, p.f. = 190-192°, TLC (placa de sílice, metanol al 10% en cloroformo), R_f = 0,62.

Compuestos de 6-alkil/aryl-3,5-diamino-1,2,4-triazina - Procedimiento [4]**Cloruro de trifenilacetilo [3; R₁=R₂=R₃ = Ph]**

5 Una mezcla agitada de ácido trifenilacético (21,7 g; 0,075 mol) y dimetilformamida seca (2 gotas) en diclorometano seco (100 cm³) se trató con cloruro de oxalilo (14 g; 0,11 mol) que se añadió en 4 porciones aproximadamente iguales a lo largo de aproximadamente 25 minutos. La mezcla se agitó a 35° hasta que cesó la producción de cloruro de hidrógeno (aproximadamente 4 hrs). La disolución incolora resultante se evaporó al vacío a 40° hasta alcanzar un peso constante para producir el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro.

Rendimiento = 23,24 g (100,0%)

10 El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Se prepararon de forma similar:

Cianuro de trifenilacetilo [4; R₁=R₂=R₃ = Ph]**[Procedimiento C, con yoduro de potasio]**

15 Una mezcla bien agitada [agitador de palas] de cianuro de trifenilacetilo (23,24 g; 0,075 mol), tolueno seco (40 cm³), acetonitrilo seco (10 cm³), cianuro de cobre I (9,20 g; 0,103 mol), Celite (3,5 g) y yoduro de potasio finamente pulverizado (2 g) se calentó a reflujo hasta que no quedó más cloruro ácido (aproximadamente 18 hrs). La mezcla de reacción oscura se enfrió hasta aproximadamente 70° y se diluyó con tolueno (150 cm³). Después de agitar durante 30 minutos más, la suspensión resultante se filtró a través de un lecho de gel de sílice cromatográfica (aproximadamente 2,5 cm) y el filtrado incoloro se evaporó al vacío hasta un peso constante para producir el compuesto del título como un sólido incoloro.

20

Rendimiento = 21,97 g (98,7%)

P.f. = 67-69°

El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Base de Schiff, cianohidrazona, (4; R₁=R₂=R₃ = Ph)**[Procedimiento B, tiempo de reacción más largo]**

5 A una disolución agitada de bismesilato de aminoguanidina (15,00 g; 0,0564 mol) en ácido metansulfónico al 99,5% (22,5g) a 65-70° se le añadió gota a gota una disolución de cianuro de trifenilacetilo (8,91 g; 0,030 mol) en acetonitrilo (25 cm³) a lo largo de aproximadamente 25 minutos. La mezcla después se agitó a 68° hasta que una muestra produjo una disolución transparente en agua (aproximadamente 28 hrs) y después se vertió en hielo triturado/agua (150 g), produciendo un precipitado incoloro semisólido. La mezcla agitada se neutralizó (pH 8-9) con hidróxido de sodio al 48% (17,5 cm³), produciendo el compuesto del título como un sólido granular de color crema. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 45°.

10 Rendimiento = 8,47 g (80,0%)

P.f. = 112-114°

TLC [placa de SiO₂, metanol al 10% en cloroformo], R_f = 0,68

El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

3,5-diamino-6-(trifenilmetil)-1,2,4-triazina [5; R₁=R₂=R₃ = Ph] [CEN-153]

15 Una disolución de la anterior cianohidrazona (8,4 g) en propan-1-ol (50 cm³) se trató con una disolución de etóxido de sodio al 20% en etanol (1,5 cm³) para ajustar el pH a 9-10, y la mezcla se calentó a reflujo hasta que no quedó más material de partida (4,5 hrs). La disolución de color tostado caliente se filtró a través de un lecho corto de Celite para eliminar una parte del material insoluble fino y el filtrado se evaporó casi hasta la sequedad. El aceite de color tostado muy pálido resultante se disolvió en éter (30 cm³) y la disolución se dejó en reposo a 0°, tras lo cual se depositaron prismas de color crema. El producto se retiró mediante filtración, se lavó con hexano-éter (1:3), se secó a 45° al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color crema pálido (4,42 g; 52,6%).

20 P.f. = 124-126°

TLC [placa de SiO₂, metanol al 10% en cloroformo], R_f = 0,62

Se prepararon de forma similar:

25 3,5-diamino-6-(difenilmetil)-1,2,4-triazina [5; R₁=H, R₂=R₃ = Ph] [CEN-130]

Obtenido a partir del ácido difenilacético [Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] como prismas de color crema pálido, punto de fusión 235-237°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,55.

3,5-diamino-6-(1,1-difeniletil)-1,2,4-triazina [5; R₁=M, R₂=R₃ = Ph] [CEN-147]

30 Obtenido a partir del ácido 2,2-difenilpropiónico [Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] como prismas de color ligeramente rosa, punto de fusión 197-199°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,43.

6-adamantil-3,5-diamino-1,2,4-triazina [CEN-083]

35 Obtenido a partir del ácido adamantancarboxílico [Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] como prismas incoloros, punto de fusión 304-306°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), R_f = 0,37.

3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclohexil]-1,2,4-triazina [CEN-145]

40 Obtenido a partir del ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclohexancarboxílico [Acros Organics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] como agujas de color beige pálido grandes, punto de fusión 205-207°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,54.

3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclopentil]-1,2,4-triazina [CEN-148]

Obtenido a partir del ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopentancarboxílico [Acros Organics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] como agujas de color beige pálido grandes, punto de fusión 184-186°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), R_f = 0,39.

45 3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclobutil]-1,2,4-triazina [CEN-152]

Obtenido a partir del ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclobutancarboxílico [Acros Organics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] como prismas de color crema pálido, punto de fusión 187-189°, TLC (metanol al 15% + cloroformo), $R_f = 0,62$.

3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclopropil]-1,2,4-triazina [CEN-154]

- 5 Obtenido a partir del ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxílico [Acros Organics] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] como prismas de color crema pálido, punto de fusión 157-159°, TLC (metanol al 15% + cloroformo), $R_f = 0,55$.

Tosilato de 3,5-diamino-6-(1-ciclopentil-1-fenilmetil)-1,2,4-triazina [5; R_1 =ciclopentilo, R_2 =Ph, R_3 =H] [CEN-163]

- 10 Obtenido a partir del alfa-fenilciclopentanacético [TCI Europe] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] con 16,6% de rendimiento como prismas de color crema pálido, punto de fusión 268-270°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,23$.

3,5-diamino-6-[1-(6-metoxinaftalen)metil]-1,2,4-triazina [5; R_1 =6-metoxinaftilo, R_2 =Me, R_3 =H] [CEN-165]

- 15 Obtenido a partir del ácido (+/-)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalencético [TCI Europe] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] con 10,6% de rendimiento como un sólido microcristalino pálido, punto de fusión 210-212°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,32$.

3,5-diamino-6-(9-xantil)-1,2,4-triazina [5; $R_1 + R_2$ =xantilo, R_3 =H] [CEN-182]

- 20 Obtenido a partir del ácido xanten-9-carboxílico [TCI Europe] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] con 36,8% de rendimiento como prismas de color crema oscuro, punto de fusión 159-161°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,42$.

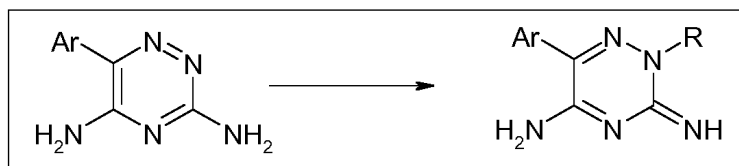
Tosilato de 3,5-diamino-6-(1-isopropil-1-fenilmetil)-1,2,4-triazina [5; R_1 = isopropilo, R_2 =fenilo, R_3 =H] [CEN-201]

- 25 Obtenido a partir del ácido alfa-isopropilfenilacético [Alfa Aeser] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] con 6,6% de rendimiento como un sólido microcristalino pálido, punto de fusión > 300°, TLC (metanol al 10% + cloroformo), $R_f = 0,32$.

Tosilato de 3,5-diamino-6-[1,1-bis-(4-clorofenil)metil]-1,2,4-triazina [5; R_1 = R_2 = 4-clorofenilo, R_3 =H] [CEN-213]

- 30 Obtenido a partir del ácido bis-(4-clorofenil)acético [Sigma Aldrich] utilizando una metodología similar a la empleada para el ejemplo [CEN-153] como prismas de color ligeramente verde, punto de fusión > 300°, TLC (metanol al 20% + cloroformo), $R_f = 0,65$.

Compuestos de 2-alkiltriazina - Procedimiento [5]



5(3)-amino-6-(2-fenoxifenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-105]

- 35 Se agitaron 3,5-diamino-6-(2-fenoxifenil)-1,2,4-triazina (500 mg), metansulfonato de metilo (0,50 g, 4,5 mmol) y metanol (15 cm³) a 40° durante 60 min. La disolución se evaporó hasta la sequedad y el residuo se trató con amoniaco 880 (2 cm³). Después de agitar durante 20 minutos, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo sólido se recristalizó en acetona para producir el compuesto del título como prismas de color beige muy pálidos (450 mg), p.f. 164-166° (efervesce).

Se prepararon de modo similar:

- 40 **5(3)-amino-6-(3-fenoxifenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-106]**

El compuesto del título se obtuvo como prismas de color amarillo muy pálido (600 mg), p.f. 160-161° (descomp.),

TLC (MeOH al 20% en CHCl₃), R_f = 0,31.

5(3)-amino-6-(1-naftil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-077]

El compuesto del título se obtuvo como prismas de color crema fotosensibles (420 mg), p.f. 191-193°, TLC (MeOH al 20% en CHCl₃), R_f = 0,34.

5 **5(3)-amino-6-(1-naftil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-078]**

El compuesto del título se obtuvo como un polvo blancuzco fotosensible (470 mg), p.f. 248-250°, TLC (MeOH al 20% en CHCl₃), R_f = 0,29.

5(3)-amino-6-[3-(2,5-diclorotienil)]-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-080]

10 El compuesto del título se obtuvo como prismas de color amarillo pálido (490 mg), p.f. 286-288°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,21.

5(3)-amino-6-[5-(2,2-difluorobenzodioxolo)]-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-081]

El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color amarillo pálido (510 mg), p.f. 297-298° (descomp.), TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,22.

5(3)-amino-6-(2,3,5-triclorofenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-(2,2-difluoroetil)-1,2,4-triazina [CEN-085]

15 Se agitaron 3,5-diamino-6-(2,3,5-triclorofenil)-1,2,4-triazina (500 mg), metansulfonato de 2,2-difluoroetilo (0,50 g) y metanol (15 cm³) a 40° for 100 min. La disolución se evaporó hasta la sequedad y el residuo sólido se trató con una disolución de amoníaco 0,880 (3 cm³). Después de agitar durante 10 minutos, el residuo de color tostado se recogió mediante filtración y se recristalizó en acetona para producir el compuesto del título como agujas de color tostado pálido (145 mg), p.f. 168-170 (se descompone).

20 **5(3)-amino-6-(2,3,-diclorofenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazina [CEN-067]**

25 Una mezcla de 3,5-diamino-6-(2,3,-diclorofenil)-1,2,4-triazina (1,28 g), triflato de 2,2,2-trifluoroetilo (3,00 g) y dimetilformamida (5 cm³) se agitó a 70° durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la disolución se trató con una disolución de amoníaco 0,880 (3 cm³). Después de agitar durante 24 horas, la mezcla de color tostado se trató con agua (20 cm³) y el sólido de color amarillo-naranja precipitado se recogió mediante filtración. La recristalización en propan-2-ol produjo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (470 mg), p.f. 179-181° (se descompone). TLC (DCM + MeOH + NH₃ ac.; 3,5:0,5:0,25), R_f = 0,32

5(3)-amino-6-(2,3,-diclorofenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-(2-isopropoxi)etil-1,2,4-triazina [CEN-091]

30 Una mezcla de 3,5-diamino-6-(2,3,-diclorofenil)-1,2,4-triazina (1,00 g), 1-bromo-2-cloroetano (3,00 g) y dimetilformamida (4 cm³) se agitó a 110° durante 48 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, un sólido de color tostado pálido cristalizó. Esto se filtró, se lavó con éter y se secó para producir hidrobromuro de 5(3)-amino-6-(2,3,-diclorofenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-(2-cloro)etil-1,2,4-triazina bruto (450 mg).

35 Este compuesto se disolvió en propan-2-ol (10 cm³) y se trató con carbonato de sodio (1,0 g). Después de agitar a reflujo durante 3 hrs, la mezcla caliente se filtró para retirar los sólidos inorgánicos. Tras dejar en reposo, el compuesto del título cristalizó como un sólido amarillo. Este se recogió mediante filtración. Rendimiento = 120 mg, p.f. 198-200° (se descompone). TLC (DCM + MeOH + MeOH; 4,5:0,5), R_f = 0,21.

R = metansulfonato de metil-5(3)-amino-6-(4-fenoxifenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-102]

40 Se agitaron 3,5-diamino-6-(4-fenoxifenil)-1,2,4-triazina (500 mg), metansulfonato de metilo (0,50 g, 4,5 mmol) y metanol (15 cm³) a 40° durante 80 min. La disolución se evaporó hasta la sequedad y el residuo sólido recristalizó en acetona para producir el compuesto del título como agujas incoloras (525 mg), p.f. 174-176°.

Se prepararon de modo similar:

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-fenil-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-051]

El compuesto del título se obtuvo como un polvo incoloro (485 mg), p.f. 230-232°, TLC (MeOH al 20% en CHCl₃), R_f = 0,32.

45 **Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(2,5-diclorofenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-053]**

El compuesto del título se obtuvo como un polvo incoloro (435 mg), p.f. 297-298°, TLC (MeOH al 20% en CHCl₃), R_f = 0,35.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(3,5-diclorofenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-059]

5 El compuesto del título se obtuvo como un polvo incoloro (295 mg), p.f. 234-236°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,13.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(2-tienil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-061]

El compuesto del título se obtuvo como placas de color amarillo muy pálido (505 mg), p.f. 201-202°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,16.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(2-naftil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-076]

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (590 mg), p.f. 243-244°, TLC (MeOH al 20% en CHCl₃), R_f = 0,32.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-[1-(5,6,7,8-tetrahidronaftil)]-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-120]

15 El compuesto del título se obtuvo como agujas de color crema pálido (480 mg), p.f. 236-237°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,22.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-[2-(4,5-dibromofuril)]-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-135]

El compuesto del título se obtuvo como prismas de color crema muy pálido (330 mg), p.f. 183-185°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,21.

20 **Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(2-difluorometoxifenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-146]**

El compuesto del título se obtuvo como prismas de color crema pálido (690 mg), p.f. 213-215°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,33.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(1,1-difeniletil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-149]

25 El compuesto del título se obtuvo como prismas incoloros (505 mg), p.f. 240-242°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,29.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-{1-[1-(4-clorofenil)]ciclopentil}-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-150]

30 El compuesto del título se obtuvo como prismas blancuzcos (410 mg), p.f. 272-273°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,28.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(3-bifenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-161]

El compuesto del título se obtuvo como prismas de color crema muy pálido (76,5% de rendimiento), p.f. 180-181°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,36.

5(3)-amino-6-(2-cloro-3-trifluorometilfenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-177]

35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (81,3% de rendimiento), p.f. 205-207°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,35.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-{2-(3,4,5-tricloro)tienil}-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-194]

40 El compuesto del título se obtuvo como prismas de color amarillo muy pálido (85,3%), p.f. 192-194° (se encoge a 175-180°), TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,36.

Mesilato de 5(3)-amino-6-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-202]

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (83,3% de rendimiento), p.f. 277-279°,

TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,35.

Mesilato de 5(3)-amino-6-(2-cloro-4,5-difluoro-5-fenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-204]

5 El compuesto del título se obtuvo como prismas incoloros (87,6% de rendimiento), p.f. 319-321°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,37.

R = metansulfonato de etil-5(3)-amino-6-fenil-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-052]

Se agitaron 3,5-diamino-6-fenil-1,2,4-triazina (500 mg), metansulfonato de etilo (1,0 g) y etanol (10 cm³) a 60° durante 4 horas. La disolución se evaporó hasta la sequedad. Una recristalización en acetona produjo el compuesto del título como agujas incoloras (425 mg), p.f. 240-241°, TLC (MeOH al 20% en CHCl₃), R_f = 0,37.

10 Se prepararon de forma similar:

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(2,5-diclorofenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-054]

El compuesto del título se obtuvo como un polvo incoloro (515 mg), p.f. 264-265° (descomp.), TLC (MeOH al 20% en CHCl₃), R_f = 0,39.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(2,3,5-triclorofenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-055]

15 El compuesto del título se obtuvo como agujas incoloras (340 mg), p.f. 269-271° (descomp.), TLC (MeOH al 20% en CHCl₃), R_f = 0,29.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(3,5-diclorofenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-060]

El compuesto del título se obtuvo como prismas incoloros (415 mg), p.f. 217-219°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,17.

20 **Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(2-tienil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-062]**

El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color amarillo muy pálido (390 mg), p.f. 194-196°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,19.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(2-naftil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-075]

25 El compuesto del título se obtuvo como prismas de color amarillo pálido (500 mg), p.f. 175-177°, TLC (MeOH al 20% en CHCl₃), R_f = 0,41.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-119]

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (515 mg), p.f. 305-306° (descomp.), TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,23.

30 **Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(3-bifenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-162]**

El compuesto del título se obtuvo como prismas de color crema muy pálido (67,2% de rendimiento), p.f. 224-226°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,38.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(2-cloro-3-trifluorometilfenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-178]

35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (76,2% de rendimiento), p.f. 207-209°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,35.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(3,5 bis-terc-butilfenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-189]

40 El compuesto del título se obtuvo como agujas incoloras (55,6% de rendimiento), p.f. 258-261°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,44.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-{2-(3,4,5-tricloro)tienil}-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-195]

El compuesto del título se obtuvo como prismas de color crema pálido (69,2%), p.f. 202-204°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,40.

Mesilato de 5(3)-amino-6-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-203]

5 El compuesto del título se obtuvo como prismas de color crema muy pálido (90,7% de rendimiento), p.f. 277-279°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,39.

Mesilato de 5(3)-amino-6-(2-cloro-4,5-difluoro-5-fenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-etil-1,2,4-triazina [CEN-205]

10 El compuesto del título se obtuvo como prismas de color crema muy pálido (83,4% de rendimiento), se descompone >245°, TLC (MeOH al 10% en CHCl₃), R_f = 0,39.

Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-101]

15 Se agitaron 3,5-diamino-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazina (500 mg), metansulfonato de metilo (0,50 g, 4,5 mmol), metanol (10 cm³) y dimetilformamida (2 cm³) a 40° durante 3 hrs. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y el residuo sólido se recristalizó en propan-2-ol para producir el compuesto del título como prismas incoloros (615 mg), p.f. 258-259°.

Metansulfonato de 6-adamantil-5(3)-amino-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-100]

20 Se agitaron 6-adamantil-3,5-diamino-1,2,4-triazina (500 mg), metansulfonato de metilo (0,50 g, 4,5 mmol) y metanol (10 cm³) a 40° durante 2,5 hrs. La disolución se evaporó hasta la sequedad y el residuo sólido se recristalizó en acetona para producir el compuesto del título como prismas incoloros (435 mg), p.f. 128-130°.

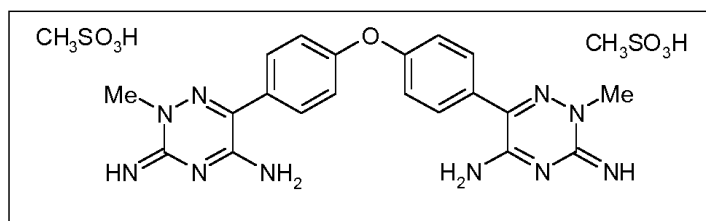
Metansulfonato de 5(3)-amino-6-[3,5-(bis-trifluorometil)fenil]-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina [CEN-099]

25 Se agitaron 3,5-diamino-6-[3,5-(bis-trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazina (500 mg), metansulfonato de metilo (0,50 g, 4,5 mmol) y metanol (10 cm³) a 40° durante 1,5 hrs. La disolución se evaporó hasta la sequedad y el residuo sólido se recristalizó en acetona para producir el compuesto del título como agujas incoloras (615 mg), p.f. 179-181°.

5(3)-amino-6-(2-fenoxifenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-(1,1,1-trifluoroetil)-1,2,4-triazina [CEN-098]

30 Se agitaron 3,5-diamino-6-(2-fenoxifenil)-1,2,4-triazina (500 mg), 1-yodo-2,2,2-trifluoroetano [Fluorochem] (1,0 cm³) y etanol (10 cm³) a 40° durante 124 hrs en un tubo sellado. La disolución se evaporó hasta la sequedad y el residuo se trató con amoníaco 880 (2 cm³). Después de agitar durante 20 minutos, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo sólido se recristalizó en acetona para producir el compuesto del título como prismas incoloros (400 mg), p.f. 175-177°, (resolidifica), 254-256° (se descompone).

CEN-116



35 Se agitaron bis-triazina (500 mg), metansulfonato de metilo (1,00 g, 9,0 mmol) y dimetilformamida (5 cm³) a 80° hasta que se obtuvo una disolución transparente (2,5 hrs). La mezcla agitada se enfrió hasta aproximadamente 45° y se empapó con éter (5 cm³), tras lo cual precipitó un sólido de color amarillo pálido. El producto bruto se recogió mediante filtración y se recristalizó en para producir el compuesto del título como agujas de color amarillo limón finas (335 mg), p.f. 214-216°.

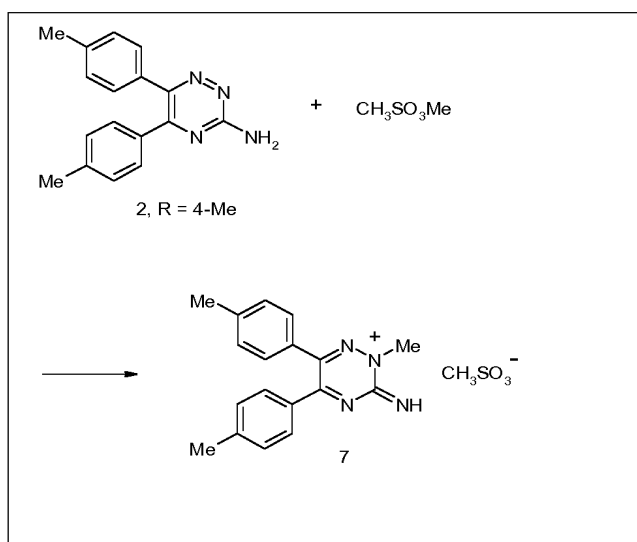
40 **Metansulfonato de 5(3)-amino-6-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)-1,2,4-triazina [CEN-210]**

5 Se agitaron 3,5-diamino-6-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina (1,4 g), triflato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo [Apollo] (1,5 g), butan-2-ona (10 cm³) y dimetilformamida (3 gotas) a 80° durante 1,5 hrs bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución se evaporó hasta la sequedad y el residuo se trató con amoníaco 880 (2 cm³). Después de agitar durante 20 minutos, el sólido de color crema oscuro se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se recrystalizó en acetona para producir el compuesto del título como prismas de color crema (370 mg), p.f. 227-228°, TLC (metanol al 10%-cloroformo), R_f = 0,44.

Trifluorometansulfonato de 5(3)-amino-6-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1,2,4-triazina [CEN-211]

10 Se agitaron 3,5-diamino-6-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina (1,4 g), triflato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo [Apollo] (1,5 g), butan-2-ona (10 cm³) y dimetilformamida (3 gotas) a 80° durante 2,5 hrs bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución se evaporó hasta la sequedad para producir un sólido de color crema oscuro. El producto bruto se recrystalizó en acetona-éter para producir el compuesto del título como prismas de color crema muy pálido (1,36 g), p.f. 221-214° (efervesce.), TLC (metanol al 10%-cloroformo), R_f = 0,45.

Mesilato de 3-amino-2-metil-5,6-bis(4-metilfenil)-1,2,4-triazina (7) [CEN-134]



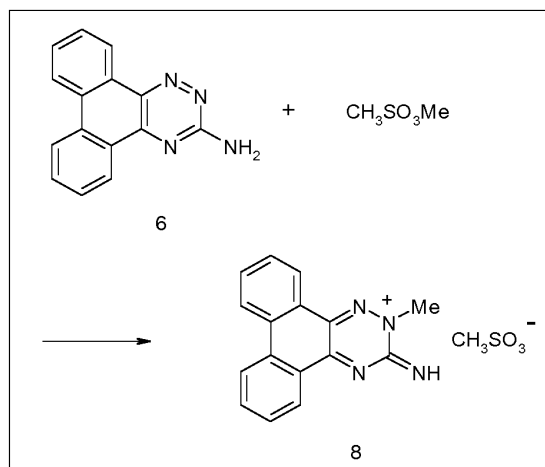
15

Se agitó una mezcla de 3-amino-5,6-bis(4-metilfenil)-1,2,4-triazina (500 mg), metansulfonato de metilo (0,5 cm³) y metanol (10 cm³) a 40° durante 24 horas y después se evaporó hasta la sequedad. El sólido amarillo resultante se recrystalizó en acetona para producir el compuesto del título como agujas de color amarillo pálido.

Rendimiento = 620 mg (89,2%)

20 P.f. = 205-207°

Mesilato de 3-amino-2-metil-1,2,4-triazina (8) [CEN-136]



Se agitó una mezcla de 3-amino-1,2,4-triazina [6] (500 mg), metansulfonato de metilo (0,5 cm³), dimetilformamida (0,5 cm³) y metanol (10 cm³) a 60° durante 30 min, y la disolución de color amarillo intenso resultante se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 24 hrs. Las placas de color amarillo intenso que se depositaron se retiraron mediante filtración, se lavaron con acetona-éter (1:1) y se secaron.

5 Rendimiento = 530 mg (73,3%)

P.f. = 277-279°

Ensayos biológicos

Los compuestos de fórmula (I) se ensayaron para diversas actividades como sigue:

Estrategia de selección

10 La estrategia de selección se diseña para seleccionar compuestos con actividad bloqueante del canal de sodio apropiada y baja propensión a producir efectos secundarios. Para este fin, todos los compuestos se procesan mediante un ensayo del canal de sodio primario (captación evocada por veratrina de [¹⁴C]guanidina en sinaptosomas de prosencéfalo de rata) y los valores de IC₅₀ computados a partir de curvas de concentración-efecto generadas. Para complementar estos datos, también se midieron las IC₅₀ para compuestos seleccionados para
15 inhibir la unión de [³H]BTX-B.

Estudios previos han demostrado que las triazinas sustituidas son inhibidores potenciales de la actividad dihidrofolato reductasa (DHFR) (McCullough y Bertino, 1971, Cashmore *et al.*, 1975, Booth *et al.*, 1987; y Sapse *et al.*, 1994). Los inhibidores de DHFR (tales como el metotrexato) se han empleado para el tratamiento de diversos
20 cánceres (Suster *et al.*, 1978; y Niculescu-Duvaz *et al.*, 1982) puesto que la inhibición de esta enzima interfiere con el crecimiento celular pero, debido a esta efecto (sobre el crecimiento celular), los inhibidores de DHFR también pueden ser teratogénicos (Skalko y Gold, 1974; Feldcamp y Carey, 1993; y Buckley *et al.*, 1997). Si se descubriesen compuestos que fueran inhibidores potentes de la DHFR, entonces estos compuestos pueden, en sí mismos, presentar potencial como agentes anticáncer. Están disponibles varios procedimientos para la medición de la inhibición de la actividad DHFR, y para este estudio se estudiaron los efectos de compuestos que inhiben la
25 unión de [³H]-metotrexato (Myers *et al.*, 1975; y Rothenberg *et al.*, 1977).

Otro marcador de efectos secundarios habitual es la inhibición de la actividad del canal de potasio rectificado internamente (Inward rectifying, I_{Kr}) hERG ("human Ether-a-go-go Related Gene", hERG), que puede ser mortal debido a la insuficiencia cardíaca que aparece por el desarrollo del síndrome de QT largo. Una selección preliminar útil para evaluar el potencial para afectar a este canal se evalúa mediante la medición de la inhibición de la unión
30 de [3H]astemizol las membranas celulares que expresan hERG. Se ensayan compuestos seleccionados para esta actividad mediante la inhibición de 10 µM. Suponiendo que los valores de inhibición se encuentran entre 10% y 90%, es posible calcular una IC₅₀ extrapolada para cada compuesto.

La anterior cascada de selección identifica compuestos con actividades bloqueantes del canal de sodio apropiadas que tienen una baja o menor propensión a la aparición de los efectos secundarios mencionados anteriormente.
35 Para desarrollar aún más estos compuestos son necesarios ciertos conocimientos sobre sus propiedades farmacológicas.

Los bloqueantes del canal de sodio, tales como sipatrigina, que reducen el déficit neurológico y el volumen de infarto después de la oclusión de la arteria cerebral media en ratas (Smith *et al.*, 1997), y la fenitoína (que protege de la muerte a células ganglionares retinianas en un modelo experimental de glaucoma (Hains y Waxman, 2005))
40 muestra una eficacia neuroprotectora en una gama de modelos de degeneración nerviosa. Puesto que un fallo en el suministro de oxígeno compromete a la glicólisis y la fosforilación oxidativa, los daños isquémicos conducen, en último término, a una insuficiencia eléctrica (señalización nerviosa) y al fallo de las bombas (restablecimiento de los potenciales de membrana celular). Estas insuficiencias (de actividad eléctrica y de bomba de iones) están asociadas con una menor concentración local de ATP (Astrup *et al.*, 1981). Así, se empleó el efecto de los
45 compuestos para mantener las concentraciones de ATP en cortes de 0,4 mm de hipocampo de rata después de un grave ataque metabólico.

Procedimientos experimentales

Preparación de sinaptosomas de prosencéfalo de rata y homogeneizados

Los experimentos se realizaron utilizando el prosencéfalo (cerebro completo menos el cerebelo/médula) de ratas Wistar macho que pesaban 175-250 g. Se intentó reducir el número de animales empleados y todos los experimentos se realizaron según the UK Animals (Scientific Procedures) Act, 1986, y the European Community Council Directive, 24 de noviembre de 1986 (86/609/EEC). Después de matar a los animales mediante

aturdimiento y decapitación, el prosencéfalo (cerebro completo menos el cerebelo/médula) fue rápidamente diseccionado y trasladado a un tubo tarado que contenía sacarosa 0,25 M enfriada en hielo.

5 Se prepararon los sinaptosomas (fracción mitocondrial pesada y ligera que contiene los sinaptosomas) trasladando el prosencéfalo (con un peso en húmedo conocido) a un recipiente Potter de vidrio al cual se le habían añadido 9 volúmenes de sacarosa 0,25 M enfriada en hielo, y homogeneizando, empleando un mortero de teflón, mediante 8 'golpes arriba y abajo' con un homogeneizador motorizado Braun Potter S ajustado a 900 rpm. El homogeneizado resultante se centrifugó a 1036 x g a 4° durante 10 min, y el sobrenadante se recogió. El sedimento remanente se resuspendió, tal como se mencionó anteriormente, en sacarosa 0,25 M fresca enfriada en hielo, y se repitió la etapa de centrifugación. Las fracciones del sobrenadante se reunieron y se centrifugaron a 40.000 x g (promedio) a 4° durante 15 min, y el sedimento resultante se resuspendió en el tampón de ensayo apropiado a una concentración de 20-25 mg de peso húmedo por ml de tampón de ensayo apropiado.

15 Se prepararon los homogenizados trasladando el peso conocido del prosencéfalo a un tubo enfriado que contenía 9 volúmenes de tampón HEPES 50 mM, pH 7,4, enfriado en hielo. La mezcla se homogeneizó a 4° mediante 3 golpes x 5 seg de un homogeneizador Ultra-Turrax™ ajustado a la velocidad máxima. El homogeneizado resultante se centrifugó a 40.000 x g (promedio) a 4° durante 15 min, y el sobrenadante se rechazó. El sedimento resultante se resuspendió en 9 volúmenes de tampón a pH 7,4 enfriado en hielo (como anteriormente), se repitió la etapa de centrifugación, y el sedimento resultante se resuspendió en el tampón de unión de [³H]BTX-B a una concentración de 20-25 mg de peso húmedo por ml de tampón de ensayo.

Flujo de [¹⁴C]-guanidina y unión de [³H]BTX-B

20 Ambos ensayos se realizarán utilizando tubos de ensayo de polipropileno de 14 ml a los que se añadió una gama de concentraciones de los compuestos ensayados. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se añadieron a los ensayos de modo que la máxima concentración de DMSO no era mayor que 2% en v/v.

Flujo de [¹⁴C]-guanidina:

25 El ensayo del flujo de [¹⁴C]-guanidina se midió utilizando el procedimiento de Pauwels P.J. *et al.* (1986), pero se realizó a 30° durante 2½ min.

Referencias:

Pauwels P.J., Leysen J.E., Laduron P.M., [³H]Batrachotoxinin A 20-alpha-benzoate binding to sodium channels in rat brain: characterization and pharmacological significance, *Eur. J. Pharmacol.*, 1986, 27 de mayo, 124(3):291-298.

30 Unión de [³H]BTX-B

La unión de [³H]BTX-B se realizó utilizando el procedimiento descrito por Catterall *et al.* (1981), excepto que se omitieron la albúmina de suero bovino y el TTX del medio de incubación.

Referencias:

35 Catterall W.A., Morrow C.S., Daly J.W., Brown G.B., Binding of batrachotoxinin A 20-alpha-benzoate to a receptor site associated with sodium channels in synaptic nerve ending particles, *J. Bio. Chem.*, 1981, 10 de septiembre, 256(17): 8922-8927.

Unión de [³H]metotrexato

40 Todas las etapas se realizaron a 4° (o sobre hielo). Hígado de rata recién diseccionado se diseccionó en sacarosa 0,25 M enfriada en hielo y después se homogeneizó (U-turrax) en tampón fosfato 50 mM, pH 6,0 (10 ml/g de tejido) que contenía ditiotreitól 15 mM. El homogeneizado resultante se centrifugó a aproximadamente 47.500 x g durante 20 min y el sobrenadante (filtrado a través de algodón para eliminar los grumos de grasa) se conservó a -80° antes del uso (Rothenberg *et al.*).

45 La inhibición de la unión de [³H]metotrexato a las fracciones de sobrenadante de homogeneizado de hígado de rata se realizó fundamentalmente como se describe en Arons *et al.*, 1975. Los resultados se calcularon como valores de IC₅₀ (véase a continuación) derivados de curvas de concentración-efecto o como valores de porcentaje de inhibición determinados mediante la comparación con los valores de unión de un control y de metotrexato frío (concentración final 10 µM).

Referencias:

Elliot Arons, Sheldon P. Rothenberg, Maria da Costa, Craig Fischer y M. Perwaiz Iqbal, *Cancer Research*, 35, 1 de

agosto, 1975, 2033-2038.

Cálculo de los valores de IC₅₀

Los datos se presentan como el promedio \pm m.e. del número de experimentos indicados entre paréntesis. Los valores de IC₅₀ se obtuvieron a partir de curvas de desplazamiento de ligando o de flujo de guanidina mediante la representación gráfica del log₁₀ de la concentración frente a la captación de ligando unido/guanidina según la ecuación:

$$y = R_{min} + R_{sp} / \{1 + \exp[-n(x-C)]\}$$

en la que:

10 y = unido (dpm)

x = log₁₀ de la concentración del compuesto

R_{min} = asíntota inferior (es decir, 100% de inhibición)

R_{sp} = asíntota superior - R_{min} (es decir, unión específica)

n = pendiente (log_e)

15 y

C = IC₅₀ (es decir, la concentración requerida para inhibir 50% de la unión específica)

Ensayo de cortes de hipocampo

20 Se midió la eficacia neuroprotectora en cortes de 0,4 mm de hipocampo de rata empleando el procedimiento descrito por Fowler y Li (1998)¹, excepto que se empleó yodoacetato (400 μ M)² como ataque metabólico. Los compuestos (normalmente 30 μ M) siempre se compararon directamente con la tetrodotoxina (1 μ M)³ para determinar su capacidad para mantener las concentraciones en el corte de ATP después de la inhibición de la glicólisis.

Referencias:

25 1. Fowler J.C., Li Y., Contributions of Na⁺ flux and the anoxic depolarization to adenosine 5'-triphosphate levels in hypoxic/hypoglycemic rat hippocampal slices, *Neuroscience*, 1998, 83, 717-722.

2. Reiner P.B., Laycock A.G., Doll C.J., A pharmacological model of ischemia in the hippocampal slice, *Neurosci. Lett.*, 1990, 119:175-178.

3. Boening J.A., Kass I.S., Cottrell J.E., Chambers G., The effect of blocking sodium influx on anoxic damage in the rat hippocampal slice, *Neuroscience*, 1989, vol. 33 (2), 263-268.

30 Medición de ATP y proteínas

Los cortes individuales se alteraron mediante ultrasonificación y los homogeneizados resultantes se centrifugaron a aproximadamente 10000 x g durante 5 min a 4°. El sobrenadante se decantó en un tubo nuevo y el sobrenadante remanente se retiró mediante aspiración por vacío. El sedimento se resuspendió en 0,5 ml de KOH 0,1 M mediante ultrasonificación y las suspensiones resultantes se calentaron con agitación suave a 37° durante 30 minutos.

35 Las concentraciones de ATP se midieron en 6 μ l de sobrenadante mezclando con un reactivo de luciferasa (ATPLite de Perkin Elmer) y midiendo la posterior luminiscencia en un Counter para placas de 96 pocillos.

La concentración de proteínas se midió utilizando un ensayo de proteínas BCATM (Pierce) con albúmina de suero bovino como patrón de referencia.

40 Las concentraciones de ATP se expresaron como nmoles/mg de proteína, y los índices neuroprotectores (% de protección) se calcularon mediante comparación directa con el efecto de TTX 1 μ M.

hERG

Los compuestos se enviaron a MDS Pharma para la medición de su inhibición a una concentración de 10 μ M de la unión de [³H]astemizol a células HEK-293 que expresan hERG recombinante humano. Suponiendo que las

pendientes de unión serían de 1,0, pueden calcularse los valores de IC₅₀ (véase anteriormente) para los compuestos que muestren entre 5% y 95% de inhibición de la unión.

Canales de tipo L

5 Los compuestos se enviaron a MDS Pharma para la medición de su inhibición a una concentración de 10 µM de la unión de [³H]nitrendipina membranas de la corteza cerebral de rata. Suponiendo que las pendientes de unión serían de 1,0, pueden calcularse los valores de IC₅₀ (véase anteriormente) para los compuestos que muestren entre 5% y 95% de inhibición de la unión.

Estabilidad de microsomas de rata

10 Los compuestos se enviaron a BioFocus para la medición de su inhibición a una concentración de 1 µM después de una incubación con microsomas de hígado de rata durante 40 minutos a 37°.

Resultados

Los datos procedentes de los diversos procedimientos de ensayo se indican en la siguiente tabla:

	Flujo de [¹⁴ C]guanidina	Unión de [³ H]mtx	hERG	hERG	Ca de tipo L ²⁺	Ca de tipo L ²⁺	Estabilidad de los microsomas
CEN nr	Promedio IC ₅₀ (µM)	IC ₅₀ (µM) (% de inhibición a 125 µM)	% de inhibición a 10 µM	IC ₅₀ (µM) (extrapolado de 10 µM inhi.)	% de inhibición a 10 µM	IC ₅₀ (µM) (extrapolado de 10 µM inhi.)	% metabolizado (40 min de incubación a 37°)
		631 (17 ± 2(4))					
1 (Ltg)	219,2	11 ^{**} 68 ^{***}	1	989	17	48,8	0,5
42	616,6	32	-	-	-	-	-
57	>2000	44	-	-	-	-	-
61	676,1	87	-	-	-	-	-
62	141,3	46	-13	>200	-	-	-
64	>2000	52	-	-	-	-	-
67	4,3	11	15	57	-16	>> 190	0,5
68	794,3	101	-	-	-	-	-
69	776,2	66	-	-	-	-	-
70	1513,6	66	-	-	-	-	-
71	512,9	54	-	-	-	-	-
72	131,8	101	-	-	-	-	-
73	81,2	5	3	>200	8	114,9	62,5
74	295,1	99	-	-	-	-	-
75	49,0	5	78	3	-	-	-
76	77,6	6	74	4	-	-	-
77	14,5	-1	36	18	-	-	-

ES 2 565 023 T3

78	102,3	9	24	32	-	-	-
79	208,9	-1	3	>200	17	48,8	0,0
80	123,0	-1	14	61	-	-	-
81	251,1	-2	17	49	-	-	-
82	>1000	-8	-	-	-	-	-
83	40,8	-5	16	52	-	-	-
84	43,7	-4	9	101	7	132,8	33,0
85	3,6	-5	39	16	-15	>> 190	-
91	371,5	94	-	-	-	-	-
92	144,5	15	4	>200	3	> 190	0,0
93	63,1	4	35	19	-	-	-
94	398,1	-2	-	-	-	-	-
95	>> 1000	6	-	-	-	-	-
96	109,6	105	-	-	-	-	-
97	363,1	101	-	-	-	-	-
98	8,9	41	18	46	-18	>> 190	6,0
99	134,9	-1	23	34	-	-	0,0
100	77,6	10	30	23	-	-	-
101	>>1000	65	-	-	-	-	-
102	58,9	25	-	-	-	-	-
103	>>1000	47	-	-	-	-	-
104	>>1000	23	-	-	-	-	-
105	100,0	86	35	19	-	-	-
106	26,9	43	-	-	-	-	-
107	1174,9	48	-	-	-	-	-
108	812,8	81	-	-	-	-	-
109	>>1000	80	-	-	-	-	-
110	134,9	-23	-12	> 200	-	-	61,5
111	912,0	97	-	-	-	-	-
112	1000,0	84	-	-	-	-	-
113	1995,3	65	-	-	-	-	-
114	173,8	46	-	-	-	-	-
115	>>1000	61	-	-	-	-	-
116	955,0	70	-	-	-	-	-

ES 2 565 023 T3

117	>>1000	79	-	-	-	-	-
118	1148,2	-7	-	-	-	-	-
119	1949,8	52	-	-	-	-	-
120	195,0	18	6	157	-	-	-
121	>> 1000	92	-	-	-	-	-
122	>> 1000	86	-	-	-	-	-
123	41,7	86	-	-	-	-	-
124	871,0	90	-	-	-	-	-
125	7585,8	6	-	-	-	-	-
129	190,5	-3	7	133	-	-	-
130	20,4	2	-2	> 200	-	-	-
131	288,4	94	-	-	-	-	-
133	>> 2000	17	-	-	-	-	-
134	4,9	6	-	-	-	-	-
135	43,7	89	-	-	-	-	-
136	229,1	27	-	-	-	-	-
137	>> 2000	23	-	-	-	-	-
138	>> 2000	67	-	-	-	-	-
139	288,4	46	-	-	-	-	-
140	229,1	3	-	-	-	-	-
141	288,0	30	-	-	-	-	-
142	>> 2000	12	-	-	-	-	-
143	>> 2000	27	-	-	-	-	-
144	57,5	96	-	-	-	-	-
145	9,6	39	-	-	-	-	-
146	871,0	3	-	-	-	-	-
147	60,3	4	-	-	-	-	-
148	20,4	38	-	-	-	-	-
149	23,4	4	-	-	-	-	-
150	16,2	27	-	-	-	-	-
151	67,6	76	-	-	-	-	-
152	478,6	1	-	-	-	-	-
153	50,1	2	-	-	-	-	-
154	162,2	13	-	-	-	-	-

ES 2 565 023 T3

156	246	32	-	-	-	-	-
157	204	-1	6	157	-	-	-
158	> 1000	-1	-	-	-	-	-
159	44	97	-	-	-	-	-
160	295	-11	0	> 200	-	-	-
161	16	-7	88	1	-	-	-
162	12	57	-	-	-	-	-
163	8	13	11	81	-	-	-
165	372	-4	23	34	-	-	-
169	347	95	-	-	-	-	-
171	2	91	-	-	-	-	-
172	234	100	-	-	-	-	-
175	>>2000	-4	-	-	-	-	-
176	309	55	-	-	-	-	-
177	14	16	22	35	-	-	-
178	28	27	-	-	-	-	-
179	>>2000	-1	-	-	-	-	-
180	>>2000	-2	-	-	-	-	-
181	74	101	-	-	-	-	-
182	214	6	10	90	-	-	-
183	39	106	-	-	-	-	-
184	34	104	-	-	-	-	-
185	3	90	-	-	-	-	-
186	>> 2000	83	-	-	-	-	-
187	447	99	-	-	-	-	-
189	468	2	10	90	-	-	-
192	>>2000	91 ^{*(***)}	-	-	-	-	-
193	135	99 ^{*(***)}	-	-	-	-	-
194	9	-6 ^{*(***)}	-	-	-	-	-
195	4	-2 ^{*(***)}	-	-	-	-	-
197	91	95 ^{*(***)}	-	-	-	-	-

* 99 µM

** 198 µM

*** emplea un lote fresco de sobrenadante

Inhibición de la unión de [3H]batracotoxinina a cerebro de rata (Wistar)

Los datos se presentan como el porcentaje de inhibición a 10 µM y las IC₅₀ extrapoladas (que suponen una

pendiente de = 1).

Los compuestos que producen una inhibición < 5% se atribuyen unas IC₅₀ de > 200 µM.

Los compuestos que producen una inhibición > 95% e atribuyen unas IC₅₀ de < 0,5 µM

Inhibición de la unión de [3H]BTX-B

Compuesto	% de inhibición a 10 µM	IC ₅₀ extrapolado (µM)
CEN-1	-28	> 200
CEN-198	23	34
CEN-199	29	25
CEN-200	14	61
CEN-201	3	> 200
CEN-202	90	1
CEN-203	102	< 0,5
CEN-204	52	9
CEN-205	79	3
CEN-206	24	32
CEN-207	30	23
CEN-208	31	22
CEN-209	36	18
CEN-210	43	13
CEN-211	106	< 0,5
CEN-212	0	> 200
CEN-213	-2	> 200
CEN-214	10	90

Resumen del procedimiento de unión de [3H]batracotoxina - Canal de sodio 279510 , sitio 2

Fuente:	cerebro de rata Wistar
Ligando:	[.H]batracotoxina 5 nM
Vehículo:	DMSO al 1%
Tiempo/temp. de incubación:	60 minutos a 37.C
Tampón de incubación:	HEPES 50 mM, Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, colina 130 mM
Cloruro:	KCl 5,4mM, MgCl. 0,8 mM, glucosa 5,5 mM, LqTx 40 µg/ml
K _D :	0,052 µM *
Logando no específico:	veratridina 100 µM
Bmax:	0,7 pmol/mg de proteína*

Unión no específica:	77%
Procedimiento de cuantificación:	Unión de un radioligando
Criterio de significancia:	>/= 50% de la estimulación o inhibición máxima

Datos de cortes de hipocampo

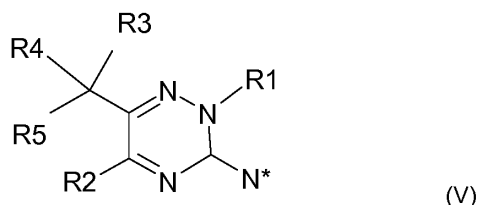
Compuesto patrón	Conc. (µM)	% de protección (v TTX 1 µM) (promedio ± mee)	Compuesto	Conc. (µM)	% de protección (v TTX 1 µM) (promedio ± mee)
TTX	1	100	CEN-47	30	98
Lamotrigina [CEN-001]	30	41 ± 5 (3)	CEN-67	30	3
Sipatrigina	30	58 ± 6 (7)	CEN-86	30	98
DPH	30	48	CEN-92	30	32
		(n.º of experi.)	CEN-98	30	11
			CEN-130	30	39
			CEN-140	30	-11
			CEN-152	30	-10
			CEN-160	30	0
			CEN-163	30	56

5 Los datos de selección obtenidos con respecto a los compuestos representativos de la invención apuntan a la idoneidad de los compuestos de fórmula general (I) para el tratamiento de trastornos en mamíferos que son susceptibles a bloqueantes del canal de sodio y antifolatos, en particular trastornos tales como a epilepsia, la esclerosis múltiple, el glaucoma y la uveitis, traumatismos cerebrales e isquemias cerebrales, ictus, lesiones en la cabeza, lesiones en la médula espinal, traumatismos quirúrgicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, migraña, trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y cognitivos, esquizofrenia y cefalalgias autónomas del trigémino; para el tratamiento de cánceres de mamíferos; y para el tratamiento de la malaria.

10

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general (V), o una de sus sales o solvatos,



en la que:

- 5 R3, R4 y R5 son independientemente hidrógeno, o alquilo o alcoxi opcionalmente sustituidos, o un anillo carbocíclico(oxi) o heterocíclico(oxi) opcionalmente sustituido, con la condición de que solo uno de R3, R4 y R5 sea hidrógeno, o dos de R3, R4 y R5 están unidos entre sí para formar un grupo cicloalquilo,
- 10 R1 es hidrógeno o carboxamido, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, (alquil C₁₋₃)-arilo, (alquil C₁₋₃)-heterociclilo, o cicloalquilo C₃₋₁₀, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, carboxamido, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;
- R2 es amino;
- N* es amino cuando R1 es hidrógeno, o =NH cuando R1 es un grupo sustituyente; o
- N* es un grupo NRaRb, en el que Ra y Rb son independientemente H o un grupo alquilo; or
- 15 N* es un anillo piperazinilo opcionalmente sustituido.
- 2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que al menos uno de R3, R4 y R5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.
- 3.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que al menos uno de R3, R4 o R5 es un grupo metilo, etilo, propilo o butilo.
- 20 4.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que al menos uno de R3, R4 o R5 es un grupo fenilo o fenoxi o naftilo or xantilo sustituido con uno o más grupos halógeno o alcoxi.
- 5.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dos de R3, R4 y R5 están unidos entre sí para formar un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 6.- Un compuesto según la reivindicación 1, que es:
- 25 3,5-diamino-6-(difenilmetil)-1,2,4-triazina;
- 3,5-diamino-6-(1,1-difeniletíl)-1,2,4-triazina;
- 5(3)-amino-6-(1,1-difeniletíl)-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina;
- 3,5-diamino-6-(trifenilmetil)-1,2,4-triazina;
- 3,5-diamino-6-(1-ciclopentil-1-fenil)-1,2,4-triazina;
- 30 3,5-diamino-6-[1-(6-metoxinaftalen)metil]-1,2,4-triazina;
- 3,5-diamino-6-(1-propilbutil)-1,2,4-triazina;
- 3,5-diamino-6-[1-(6-metoxinaftalen)etil]-1,2,4-triazina;
- 3,5-diamino-6-(1-isopropil-1-fenilmetil)-1,2,4-triazina;
- 3,5-diamino-6-[1,1-bis-(4-clorofenil)metil]-1,2,4-triazina;
- 35 3,5-diamino-6-(9-xantil)-1,2,4-triazina; o

3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenoxi)-1-metil]etil-1,2,4-triazina.

7.- Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

5(3)-amino-6-[1-[1-(4-clorofenil)]ciclopentil]-2,3(2,5)-dihidro-3(5)-imino-2-metil-1,2,4-triazina;

3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclopentil]-1,2,4-triazina;

5 3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclohexil]-1,2,4-triazina;

3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclobutil]-1,2,4-triazina; o

3,5-diamino-6-[1-(4-clorofenil)-1-ciclopropil]-1,2,4-triazina.

10 8.- Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la epilepsia, la esclerosis múltiple, el glaucoma y la uveítis, traumatismos cerebrales e isquemias cerebrales, ictus, lesiones en la cabeza, lesiones en la médula espinal, traumatismos quirúrgicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, migraña, trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y cognitivos, esquizofrenia y cefalalgias autónomas del trigémino, y la composición comprende un compuesto de fórmula general (V) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 9.- El uso de un compuesto de fórmula general (V) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia, la esclerosis múltiple, el glaucoma y la uveítis, traumatismos cerebrales e isquemias cerebrales, ictus, lesiones en la cabeza, lesiones en la médula espinal, traumatismos quirúrgicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, migraña, trastorno bipolar, 20 trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y cognitivos, esquizofrenia y cefalalgias autónomas del trigémino.