



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 104**

51 Int. Cl.:
C07D 285/08 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07846792 .5**
96 Fecha de presentación : **22.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2094677**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **Derivados de tiadiazol para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.**

30 Prioridad: **22.11.2006 GB 0623258**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2011

73 Titular/es: **NV REMYND**
Gaston Geenslaan 1
3001 Leuven, BE

72 Inventor/es: **Griffioen, Gerard;**
Wera, Stefaan;
Duhamel, Hein Roger;
Van Damme, Nele y
Gomme, Ellen

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 359 104 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

Derivados de tiadiazol para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a derivados de tiadiazol nuevos útiles para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos caracterizados por amiloidogénesis de α -sinucleína citotóxica. También se describen métodos de tratamiento o prevención de dichos trastornos neurológicos mediante la administración de una composición farmacéutica, que comprende uno o más derivados de tiadiazol en una cantidad que alivia o evita las propiedades citotóxicas de α -sinucleína. La presente invención se refiere además a métodos de preparación de nuevos derivados de tiadiazol, así como ciertas clases de intermedios útiles en dicha preparación.

10

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La α -sinucleína es una proteína neuronal que originalmente se ha asociado con la plasticidad neuronal durante el aprendizaje de canciones del pinzón cebra. Aunque su papel a nivel molecular es actualmente difícil de elucidar, parece tener propiedades de unión de bicapa lipídica (o membrana) importantes para mantener el transporte correcto de vesículas de neurotransmisores a los extremos axonales de las neuronas presumiblemente para asegurar la correcta señalización en la sinapsis.

20

[0003] A parte de su papel fisiológico en células cerebrales, la α -sinucleína humana también posee características patológicas que subyacen a una plétora de enfermedades neurodegenerativas, que incluye la enfermedad de Parkinson, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia de múltiples sistemas y enfermedad de Alzheimer. Estos trastornos neurológicos se caracterizan por la presencia de polímeros o agregados de α -sinucleína insolubles que normalmente residen en las células neuronales, aunque en el caso de la enfermedad de Alzheimer, la α -sinucleína (o fragmentos proteolíticos de la misma) constituye el componente no amiloide de "placas β -amiloides" extracelulares. Se cree ampliamente que las propiedades amiloidogénicas de la α -sinucleína alteran la integridad celular conduciendo a la disfunción o muerte de las neuronas afectadas que dan lugar a un empeoramiento cognitivo y/o motor hallado en pacientes que padecen de dichas enfermedades. La agregación de α -sinucleína está actualmente muy poco definida, pero constituye muy probablemente un proceso de múltiples etapas en el que la auto-polimerización de α -sinucleína en agregados insolubles está precedida por la formación de protofibrilas solubles de monómeros de α -sinucleína. La autoasociación puede estar desencadenada por la formación de conformaciones alternativas de monómeros de α -sinucleína con una alta tendencia a la polimerización. Varios estudios han demostrado utilizando líneas de células neuronales o animales completos que la formación de especies reactivas de oxígeno (de aquí en adelante abreviadas como ROS) parece estimular la amiloidogénesis nociva de α -sinucleína. Por ejemplo, se ha reconocido el paraquat (un agente que estimula la formación de ROS en la célula) como un estimulador de la agregación de α -sinucleína. Como en los animales, la exposición a paraquat se cree que induce la formación de inclusiones de sinucleína, y en consecuencia, la neurodegeneración, especialmente de neuronas dopaminérgicas en humanos. Las neuronas dopaminérgicas parecen ser particularmente sensibles por que el metabolismo simultáneo de la dopamina puede por un lado contribuir significativamente a la carga de estrés oxidativo, pero, por otro lado, puede dar lugar a una estabilización cinética de especies de α -sinucleína protofibrilares altamente tóxicas por la dopamina (o sus derivados metabólicos). La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una pérdida selectiva de células dopaminérgicas de *substantia nigra* y, por lo tanto, el tratamiento de animales (o células neuronales) con paraquat es una base experimental habitual bien aceptada para el estudio de sinucleopatías, en particular la enfermedad de Parkinson.

25

30

35

40

45

50

[0004] A parte de las ROS, también se han identificado mutaciones en la región codificante del gen de α -sinucleína como estimulantes de la auto-polimerización que dan lugar a una aparición temprana de la enfermedad tal como se observa en familias afectadas por dichas mutaciones. Finalmente, una mayor expresión de α -sinucleína también induce la aparición temprana de la enfermedad evidenciada por la duplicación o triplicación del gen de α -sinucleína en el genoma de algunos individuos. El mecanismo molecular por el cual la autoasociación de α -sinucleína desencadena la degeneración celular es actualmente muy desconocido. Aunque se ha especulado que agregados insolubles afectan a la integridad celular, recientemente se ha sugerido que los intermedios protofibrilares solubles del proceso de agregación son particularmente tóxicos para la célula, a diferencia de fibrilas insolubles maduras que pueden ser productos finales inertes o incluso pueden actuar como depósitos citoprotectores de especies solubles dañinas. Los intentos terapéuticos por inhibir la formación de agregados insolubles pueden ser, por tanto, conceptualmente equivocados, incluso posiblemente, induciendo el progreso de la enfermedad.

55

60

[0005] Aunque la identificación de mutaciones patológicas de α -sinucleína reveló inequívocamente un factor causante de una plétora de trastornos neurodegenerativos, actualmente no están disponibles tratamientos que aseguran la supresión de la amiloidogénesis tóxica de α -sinucleína. Sólo existen tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Parkinson que se dirigen, por ejemplo, a incrementar los niveles de dopamina con el fin de reponer su nivel disminuido debido a la degeneración de neuronas dopaminérgicas, por ejemplo, mediante la administración de L-DOPA o inhibidores de la descomposición de dopamina. Aunque dichos tratamientos suprimen los síntomas de la enfermedad en cierto grado, sólo son temporalmente eficaces y ciertamente no ralentizan la degeneración neuronal en curso.

[0006] De este modo, existe la necesidad en la técnica de diseñar nuevos fármacos para tratamientos terapéuticos que subyacen el mecanismo molecular de patologías relacionadas con la α -sinucleína con el fin de reducir la muerte celular y/o degeneración neuronal.

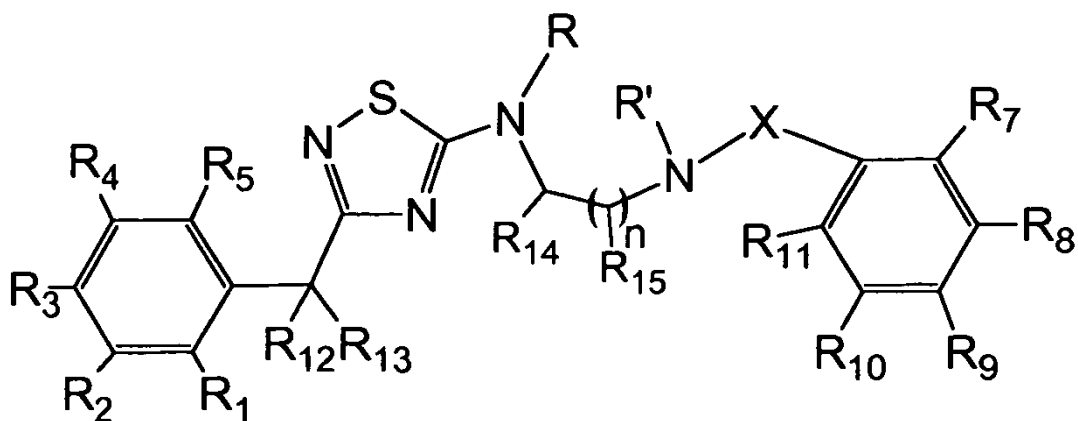
[0007] El documento WO 99/51584 da a conocer 5-piperazinil-1,2,4-tiadiazoles como inhibidores de la bomba de proton H^+/K^+ -ATPasa y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de la úlcera péptica. Sin embargo, estos compuestos no se sugieren para su uso en la prevención o tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

[0008] El documento WO 2006/002981 da a conocer derivados de tiazol y tiadiazol, incluyendo un enlazador propinoilo, para su uso en el campo del alivio del dolor, a través de la acción en la regulación del receptor de mGluR5.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0009] La presente invención se refiere a diferentes clases de derivados de 1,2,4-tiadiazol que se han mostrado que contrarrestan o inhiben de manera eficaz las propiedades tóxicas de α -sinucleína. La administración de estos compuestos en pacientes que padecen de una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una amiloidogénesis nociva de α -sinucleína constituye por tanto un método de tratamiento terapéutico y/o profiláctico eficaz.

[0010] La presente invención proporciona una clase de derivados de 1,2,4-tiadiazol nuevos que presentan la fórmula estructura (C):



en la que

• R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , arilo, ariloxi, aril- C_{1-4} alquiloxi, heteroariloxi, bencenosulfonato, amino, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi y halógeno, o cualquiera de dos sustituyentes adyacentes seleccionados del grupo que consiste en R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 forman, junto con los átomos de carbono del anillo fenilo a los que están unidos, un anillo saturado o insaturado fusionado a dicho anillo fenilo y que tiene de 5 a 7 miembros en el anillo, comprendiendo dicho anillo saturado o insaturado opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno y estando opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

• R_7, R_8, R_9, R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-6} , arilo, hidroxilo, acetilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, mono-alquilo C_{1-6} amino, dialquilo C_{1-6}

amino, alquil C₁₋₆ carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, heterocíclico, benciloxi, dialquilaminosulfonilo y halógeno; o cualquiera de dos sustituyentes adyacentes seleccionados del grupo que consiste en R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ forman, junto con los átomos de carbono del anillo fenilo a los que están unidos, un anillo saturado o insaturado fusionado a dicho anillo fenilo y que tiene de 5 a 7 miembros en el anillo, comprendiendo dicho anillo saturado o insaturado

opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno; y cada uno de dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo o anillo fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

• R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aril-

alquilo C₁₋₄, arilo y anillos heterocíclicos que contienen N, o R₁₂ y R₁₃ forman juntos un cicloalquilo C₃₋₆ o grupo heterocíclico

• X es un grupo de unión seleccionado del grupo que consiste en un enlace simple; -C(=O)-; -S(=O)₂-; grupos de hidrocarburos no cíclicos saturados divalentes, etilénicamente insaturados o acetilénicamente insaturados que comprenden de 1 a 6 átomos de en la cadena principal, siendo cada uno de dichos átomos en la cadena principal

seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbono, nitrógeno y azufre, y estando cada uno de dichos átomos de carbono en la cadena principal opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo C₁₋₄ y halógeno, siempre que el número de heteroátomos en la cadena principal de dicho grupo de hidrocarburo no cíclico divalente saturado o insaturado sea 0, 1 ó 2; y grupos heterocíclicos divalentes saturados o insaturados que comprenden de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno en dicho grupo heterocíclico; o X junto con uno de R₇ y R₁₁ forma un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 miembros en el anillo y está fusionado al anillo de fenilo que tiene dicho uno de R₇ y R₁₁, comprendiendo dicho anillo saturado o insaturado opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, y comprendiendo dicho anillo saturado o insaturado

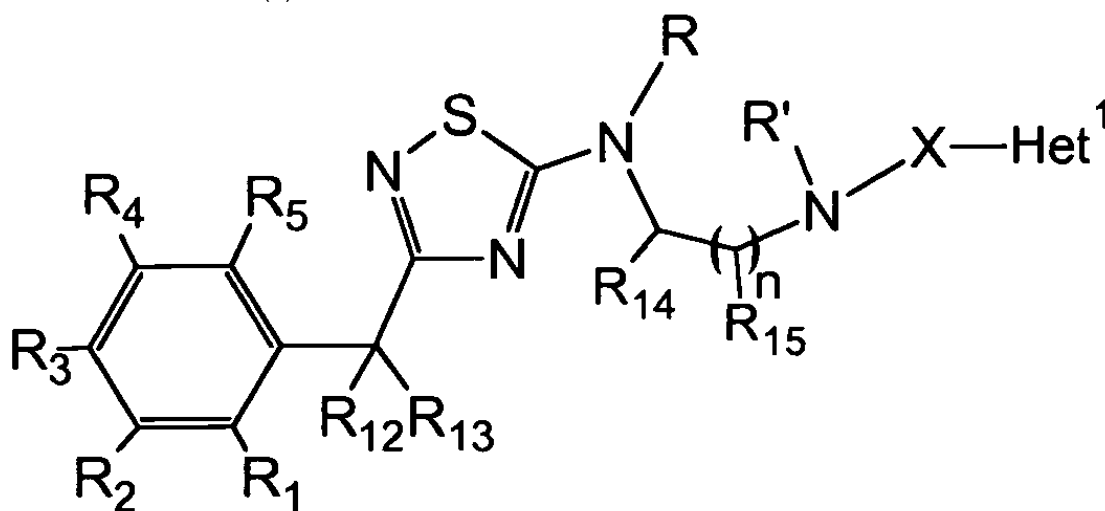
opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y trifluorometilo

• n es un número entero de 0 a 11;

• R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

• R₁₄ y R₁₅ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄

o según la fórmula estructural (F):



en la que X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₂, R₁₃, R, R', R₁₄, R₁₅ y n son tal como se definen con respecto a la fórmula (C), y además en la que Het¹ es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano y alquilo C₁₋₁₀, o un estereoisómero o solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0011] Las realizaciones particulares de la presente invención se refieren a derivados de 1,2,4-tiadiazol tal como se han definido anteriormente, en los que Het¹ se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, cianoimidazolilo, dicianoimidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piranilo, piridilo, etilpiridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, quinolinilo,

isoquinolinilo, etilquinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinil carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, diazepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxazolidinilo, oxazolínilo, oxazepinilo, aziridinilo y tetrahidrofuranilo. Debido al número limitado de compuestos heteroarilo disponibles comercialmente o fácilmente disponibles para la producción de derivados de 1,2,4-tiadiazol que tienen la fórmula estructural (F), Het¹ se puede seleccionar preferiblemente del grupo que consiste en tienilo, furilo, pirrolilo y piridilo.

[0012] Los compuestos que pertenecen a todas las clases (es decir, fórmulas estructurales C y F) de los derivados de 1,2,4-tiadiazol de la presente invención son capaces de inhibir o reducir significativamente la pérdida de la integridad de células neuronales instigada por la α -sinucleína.

[0013] Según un segundo aspecto, por tanto, la presente invención da a conocer cada clase de estos compuestos para su uso como principios activos en la fabricación de medicamentos, más particularmente para su uso en el tratamiento de α -sinucleopatías, en particular en humanos. Según este segundo aspecto, la presente invención también da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más de dichos derivados de 1,2,4-tiadiazol, siendo dichas composiciones farmacéuticas útiles para la prevención y/o el tratamiento de una α -sinucleopatía, tal como, pero sin limitación, la enfermedad de Parkinson, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, atrofia de múltiples sistemas y la enfermedad de Alzheimer, preferiblemente en humanos. Por consiguiente, la presente invención también se refiere al tratamiento y/o la prevención de α -sinucleopatías, tales como, pero sin limitación, la enfermedad de Parkinson, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, atrofia de múltiples sistemas y la enfermedad de Alzheimer mediante la administración, a un paciente con necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de dichos derivados de 1,2,4-tiadiazol.

DEFINICIONES

[0014] Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un grupo de sustitución, y a menos que se afirme lo contrario, el término "alquilo C₁₋₄" significa grupos monovalentes de hidrocarburos acíclicos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metiletilo (isopropilo), 2-metilpropilo (isobutilo) y 1,1-dimetiletilo (tert-butilo). Por analogía, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a dichos radicales que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo 2-metilbutilo, n-pentilo, dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, y similares. Por analogía, el término "alquilo C₁₋₁₀" se refiere a dichos radicales que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, incluyendo n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

[0015] Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un grupo de unión, y a menos que se afirme lo contrario, el término "alquileo C₁₋₆" significa un radical hidrocarburo divalente correspondiente al alquilo C₁₋₆ definido anteriormente, tal como metileno, bis(metileno), tris(metileno), tetrametileno, hexametileno y similares.

[0016] Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un grupo de sustitución, y a menos que se afirme lo contrario, el término "cicloalquilo C₃₋₆" significa un grupo monovalente hidrocarburo saturado monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

[0017] Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un grupo de sustitución, y a menos que se afirme lo contrario, el término "arilo" designa cualquier grupo hidrocarburo monovalente aromático monocíclico o policíclico que tiene de 6 a 30 átomos de carbono, tal como, pero sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno, fenantracilo, fluorantenilo, crisenilo, pirenilo, bifenililo, terfenilo, picenilo, indenilo, bifenilo, indaceno, benzociclobutenilo, benzociclooctenilo y similares, incluyendo grupos benzo-cicloalquilo C₄₋₈ fusionados, tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y similares, estando todos los dichos radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, sulfhidrilo y nitro, tales como, por ejemplo 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cianofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo y similares.

[0018] Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un grupo de sustitución, y a menos que se afirme lo contrario, los términos "alcoxi C₁₋₄", "alcoxi C₁₋₆" y "ariloxi", se refieren a sustituyentes en los que un átomo de carbono de un grupo alquilo C₁₋₄, respectivamente un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo arilo (cada uno de ellos tal como se define en la presente invención), se une a un átomo de oxígeno a través de un enlace simple, tal como, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, isopropoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, isopentoxi, fenoxi, y similares.

[0019] Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un grupo de sustitución, y a menos que se afirme lo contrario, el término "alquilitio C₁₋₆", se refiere a sustituyentes en los que un átomo de carbono de un grupo alquilo C₁₋₆ (tal como se definen en la presente invención), se une a un átomo de azufre a través de un enlace simple, tal

como, pero sin limitación, metiltilio o etiltilio.

[0020] Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un sustituyente, y a menos que se afirme lo contrario, el término "acil" se refiere de manera amplia a un grupo carbonilo (oxo) estando adyacente a un grupo alquilo C₁₋₆, arilo o heterocíclico, todos ellos tal como se han definido en la presente invención; entre los ejemplos representativos de acilo se incluyen, pero sin limitación, acetilo, pivaloilo, benzoilo, naftoilo y similares.

[0021] Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un sustituyente, y a menos que se afirme lo contrario, el término "mono-alquil C₁₋₆ amino" significa que un grupo alquilo C₁₋₆ (tal como se define en la presente invención) se une a un átomo de nitrógeno a través de un enlace simple, tal como, pero sin limitación, metilamino, etilamino, isopropilamino, *n*-butilamino y *tert*-butilamino. Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un sustituyente, y a menos que se afirme lo contrario, el término "di-alquil C₁₋₆ amino" significa que dos grupos alquilo C₁₋₆ (tal como se definen en la presente invención) están unidos a un átomo de nitrógeno a través de un enlace simple, tal como, pero sin limitación, dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, di-*n*-butilamino y di-*tert*-butilamino.

[0022] Tal como se utiliza en la presente invención, por ejemplo, con respecto a un sustituyente o una combinación de sustituyentes, y a menos que se afirme lo contrario, el término "homocíclico" significa un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico, saturado o monoinsaturado o poliinsaturado que tiene de 4 a 15 átomos de carbono, pero sin incluir ningún heteroátomo en dicho anillo.

[0023] Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un sustituyente, y a menos que se afirme lo contrario, el término " heterocíclico " significa un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico, saturado o monoinsaturado o poliinsaturado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono y que incluye uno o más heteroátomos en uno o más anillos heterocíclicos, teniendo cada uno de dichos anillos de 3 a 10 átomos (y que incluye además opcionalmente uno o más heteroátomos unidos a uno o más átomos de carbono de dicho anillo, por ejemplo en forma de un grupo carbonilo (oxo) o un grupo tiocarbonilo, y/o a uno o más heteroátomos de dicho anillo, por ejemplo en forma de un grupo sulfona, sulfóxido, N-óxido, fosfato, fosfonato u óxido de selenio), estando cada uno de dichos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre, selenio y fósforo, incluyendo también radicales en los que un anillo heterocíclico se fusiona a uno o más anillos de hidrocarburos aromáticos, por ejemplo en forma de radicales heterocíclicos benzofusionados, dibenzofusionados y naftofusionados; dentro de esta definición se incluyen radicales heterocíclicos, tales como, pero sin limitación, diazepinilo, oxadiazinilo, tiadiazinilo, ditiazinilo, triazolonoilo, diazepinonoilo, triazepinilo, triazepinonoilo, tetrazepinonoilo, benzoquinolinilo, benzotiazinilo, benzotiazinonoilo, benzoxatinilo, benzodioxinilo, benzoditiinilo, benzoxazepinilo, benzotiazepinilo, benzodiazepinilo, benzodioxepinilo, benzoditiepinilo, benzoxazocinilo, benzotiazocinilo, benzodiazocinilo, benzoxatiocinilo, benzodioxocinilo, benzotrioxepinilo, benzoxatiazepinilo, benzoxadiazepinilo, benzotiadiazepinilo, benzotriazepinilo, benzoxatiepinilo, benzotriazinonoilo, benzoxazolinonoilo, azetidionilo, azaspiroundecilo, ditiasspirodecilo, selenazinilo, selenazolilo, selenofenilo, hipoxantínilo, azahipoxantínilo, bipirazinilo, bipiridinilo, oxazolínidilo, diselenopirimidinilo, benzodioxocinilo, benzopirenilo, benzopiranoilo, benzofenazinilo, benzoquinolizínilo, dibenzocarbazolilo, dibenzoacridínilo, dibenzofenazinilo, dibenzotiepinilo, dibenzoxepinilo, dibenzopiranoilo, dibenzoquinoxalínilo, dibenzotiazepinilo, dibenzisoquinolinilo, tetraazaadamantilo, tiatetraazaadamantilo, oxauracilo, oxazinilo, dibenzotiofenilo, dibenzofuranoilo, oxazolinilo, oxazolonoilo, azaindolilo, azolonilo, tiazolinilo, tiazolonilo, tiazolidínilo, tiazanoilo, pirimidonoilo, tiopirimidonilo, tiamorfolínilo, azlactonoilo, naftindazolilo, naftindolilo, naftotiazolilo, naftotioxolilo, naftoindolilo, nafto-triazolilo, naftopiranoilo, oxabicycloheptilo, azabenzimidazolilo, azacycloheptilo, azacyclooctilo, azacyclononoilo, azabicyclononoilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidro-piranoilo, tetrahidroquinoleínilo, tetrahidrotienilo y dióxido del mismo, dióxido de dihidrotienilo, dioxindolilo, dioxinilo, dioxenilo, dioxazinilo, tioxanoilo, tioxolilo, tiourazolilo, tiotriazolilo, tiopiranoilo, tiopiranoilo, coumarínilo, quinoleínilo, oxiquinoleínilo, quinuclidínilo, xantínilo, dihidropiranoilo, benzodihidrofurilo, benzotiopiranoilo, benzotiopiranoilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanoilo, benzotiadiazolilo, benzotriazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, fenotioxinilo, fenotiazolilo, fenotienilo (benzotiofuranoilo), fenopiranoilo, fenoxazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, pirazinilo, pirimidínilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, furilo, dihidrofurilo, furoilo, hidantoinilo, dioxolanoilo, dioxolilo, ditiianoilo, ditiienilo, ditiinilo, tienilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo, quinolilo, quinazolinilo, quinoxalínilo, carbazolilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, purínilo, benzotienilo, naftotienilo, tiantrenilo, piranoilo, pironilo, benzopiranoilo, isobenzofuranoilo, cromanilo, fenoxatínilo, indolizínilo, quinolizínilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbolínilo, acridínilo, perimidínilo, fenantrolínilo, fenazinilo, fenotiazinilo, imidazolínilo, imidazolidínilo, benzimi-dazolilo, pirazolinilo, pirazolidínilo, pirrolínilo, pirrolidinilo, piperazinilo, uridinilo, timidínilo, citidínilo, azirínilo, aziridinilo, diaziridinilo, diaziranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, tيرانilo, azetilo, dihidroazetilo, azetidínilo, oxetilo, oxetanilo, oxetanonoilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, tietilo, tietanoilo, diazabicyclooctilo, diazetilo, diaziridinonoilo, diaziridinetionilo, cromanilo, cromanonoilo, tiocromanilo, tiocromanonoilo, tiocromanilo, benzofuranoilo, benzisotiazolilo,

5 benzocarbazolilo, benzocromonilo, benzisoalloxazinilo, benzocoumarinilo, tiocoumarinilo, feno-metoxazinilo, fenoparoxazinilo, fentriazinilo, tiodiazinilo, tiodiazolilo, indoxilo, tioindoxilo, benzodiazinil (por ejemplo, ftalazinilo), ftalidilo, ftalimidinilo, ftalazonilo, aloxazinilo, dibenzopironilo (es decir, xantonilo), xantionilo, isatilo, isopirazolilo, isopirazolonilo, urazolilo, urazinilo, uretinilo, uretidinilo, succinilo, succinimido, bencilsultimilo, bencilsultamilo y similares, incluyendo todas las posibles formas isoméricas de los mismos, donde cada átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede además sustituirse independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₇ (que contiene opcionalmente una o más funciones o radicales seleccionados seleccionadas del grupo que consiste en carbonilo (oxo), alcohol (hidroxilo), éter (alcoxi), acetal, amino, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, éster o amida de ácido carboxílico, nitro, tioalquilo C₁₋₆, tiocicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₆ amino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquil-amino, hidroxilalquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterociclo, amino heterocíclico, arilamino sustituido con heterociclo, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfonamido y halógeno), alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilacilo, arilacilo, hidroxilo, amino, alquil C₁₋₆ amino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, alquilamino sustituido con heterociclo, amino heterocíclico, arilamino sustituido con heterociclo, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfhidrilo, alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, ariloxi, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquiloxi sustituido con heterociclo, tioalquilo C₁₋₆, tiocicloalquilo C₃₋₆, tioarilo, tioheterocíclico, arilalquiltio, alquiltio sustituido con heterociclo, formilo, hidroxilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o amidas de los mismos, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o amidas de los mismos; dependiendo del número de instauraciones en el anillo de 3 a 10 átomos, los sustituyentes heterocíclicos se pueden subdividir en sustituyentes heterocíclicos heteroaromáticos (o "heteroarilo") y no aromáticos; cuando un heteroátomo de dicho radical heterocíclico no aromático es nitrógeno, éste último se puede sustituir adicionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, arilalquilo y alquilarilo.

25 **[0024]** Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un átomo de sustitución, y a menos que se afirme lo contrario, el término halógeno significa cualquier átomo seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

30 **[0025]** Tal como se utiliza en la presente invención con respecto a un sustituyente, y a menos que se afirme lo contrario, el término "haloalquilo C₁₋₆" significa un radical alquilo C₁₋₆ (tal como se ha definido anteriormente) en que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen independientemente por uno o más átomos de halógeno (preferiblemente, flúor, cloro o bromo), tales como, pero sin limitación, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, octafluoropentilo, diclorometilo y similares.

35 **[0026]** Tal como se utiliza en la presente invención, y a menos que se afirme lo contrario, el término "heterocicilsulfonilo" comprende radicales heterociclico tal como se ha descrito anteriormente, unidos a un radical sulfonilo divalente.

40 **[0027]** Tal como se utiliza en la presente invención y a menos que se afirme lo contrario, el término "estereoisómero" se refiere a todas las posibles formas isoméricas, así como conformacionales, diferentes que los compuestos de fórmulas estructurales (C) o (F) pueden poseer, en particular todas las formas estereoméricamente y conformacionalmente isoméricas, todos los diastereómeros, enantiómeros y/o confórmeros de la estructura molecular básica. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, incluyendo todas éstas en el alcance de la presente invención.

45 **[0028]** Tal como se utiliza en la presente invención y a menos que se afirme lo contrario, el término "enantiómero" significa cada forma ópticamente activa individual de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o exceso enantiomérico (determinado mediante métodos estándar en la técnica) de por lo menos un 80% (es decir, por lo menos un 90% de un enantiómero y como máximo un 10% del otro enantiómero), preferiblemente por lo menos un 90% y más preferiblemente por lo menos un 98%.

50 **[0029]** Tal como se utiliza en la presente invención y a menos que se afirme lo contrario, el término "solvato" incluye cualquier combinación que se puede formar por un derivado de la presente invención con un disolvente inorgánico adecuado (por ejemplo, hidratos) o disolvente orgánico, tales como, pero sin limitación, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, nitrilos y similares.

55 **[0030]** El término "α-sinucleopatía", tal como se utiliza en la presente invención, a menos que se afirme lo contrario, se refiere a una enfermedad caracterizada por la presencia de forma intracelular y/o extracelular de un depósito patológico de polímeros o agregados insolubles de α-sinucleína. Entre dichas enfermedades se incluyen, pero sin limitación, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down,

distrofia neuroaxonal, atrofia de múltiples sistemas y enfermedad de Alzheimer.

[0031] Tal como se utiliza en la presente invención, el término "enfermedad de Parkinson" se refiere a una enfermedad nerviosa progresiva crónica caracterizada por neurodegeneración, especialmente la degeneración de neuronas dopaminérgicas. Entre los síntomas se incluyen postura encorvada, temblor en reposo, debilidad de los músculos en reposo, andar arrastrando los pies, defecto del habla, dificultades en el movimiento y ralentización final de los procesos mentales y demencia.

[0032] El término agente "neuroprotector", tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a fármacos o agentes químicos destinados a prevenir la neurodegeneración, incluyendo fármacos que ralentizan o detienen la progresión de la degeneración neuronal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0033] La presente invención se refiere, en un primer aspecto, a un grupo de derivados de 1,2,4-tiadiazol nuevos que presentan propiedades biológicas deseables, tales como un efecto inhibidor sobre la toxicidad mediada por la α -sinucleína. En base a esta actividad inhibidora, y el hecho de que estos compuestos no son tóxicos para las células neurales, estos compuestos son útiles en la prevención y/o el tratamiento de α -sinucleopatías, por ejemplo en humanos. En la expresión más amplia de la invención, las dos clases de los nuevos derivados de 1,2,4-tiadiazol de la presente invención se pueden representar mediante las fórmulas estructurales (C) y (F), incluyendo estereoisómeros, solvatos y sales de los mismos. Estas amplias clases se pueden subdividir en diversas subclases, que no sólo dependen de las fórmulas estructurales (C) y (F) implicadas, sino también en las que:

- cada sustituyente R_1 a R_5 y R_7 a R_{13} , y el grupo de unión X en cada una de las fórmulas estructurales (C) y (F), y
- cuando se refieren a las fórmulas estructurales (C) y (F), n y cada sustituyente R_{14} , R_{15} , R y R'

se pueden definir de una manera más limitada, a voluntad e independientemente entre sí. En una realización particular de las dos clases de derivados representados por las fórmulas estructurales (C) y (F), el grupo de unión X es un grupo no cíclico saturado divalente que comprende dos átomos de nitrógeno y 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono) en la cadena principal, donde un átomo de carbono en la cadena principal está opcionalmente sustituido con oxo o tioxo, por ejemplo, dicho grupo de unión es o comprende un grupo urea o tiourea. En una realización de las dos clases de derivados representados por las fórmulas estructurales (C) y (F), cada R_{14} y cada R_{15} es hidrógeno. En una realización particular de la clase de derivados representados por la fórmula estructural (F), el grupo Het¹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, etilpiridinilo, quinolinilo (todos los isómeros de los mismos), etilquinolinilo, indolilo (todos los isómeros de los mismos), pirazolilo (todos los isómeros del mismo), imidazolilo, cianoimidazolilo, dicianoimidazolilo, y pirimidinilo (todos los isómeros de los mismos). Algunas realizaciones de ejemplo, aunque no limitantes, de dichas subclases se ilustran en los siguientes ejemplos y se definen en el juego de reivindicaciones. Tal como se entenderá fácilmente por el experto en la materia, la posibilidad de combinar de manera independiente uno o más subgrupos de definiciones para cada uno de los sustituyentes opcionalmente presentes, y el grupo de unión X, resulta de las etapas consecutivas independientes implicadas en la ruta sintética descrita en la presente invención para preparar estos compuestos. Por razones ligadas con la disponibilidad de diaminas ramificadas no cíclicas, se prefiere, por ejemplo, que n sea 1 ó 2 cuando uno de R_{14} y R_{15} no es hidrógeno en las definiciones de las fórmulas estructurales (C) y (F).

[0034] La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la toxicidad mediada por la α -sinucleína se basa en su actividad en el test de citotoxicidad de la α -sinucleína descrito en la sección de ejemplos de la presente invención. El tratamiento de ratones con inhibidores del complejo mitocondrial I, tales como paraquat o MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) es una base experimental bien aceptada y utilizada habitualmente para estudiar la degeneración neuronal. El paraquat desencadena la agregación de sinucleína, que supuestamente desencadena una pérdida específica de neuronas dopaminérgicas y en último lugar un descenso en la función locomotora. Resumidamente, se administran uno o más compuestos a los ratones receptores de paraquat y se valora la aparición de la disfunción motora utilizando un dispositivo barra rotatoria. Un retraso o la ausencia en la aparición de problemas motores en los ratones tratados con los compuestos (en comparación con ratones de control tratados con sólo el vehículo) indican que el compuesto o compuestos inhiben la degeneración de las células dopaminérgicas dependiente de sinucleína.

[0035] En los ensayos utilizados en la presente invención, se consideraba que los compuestos eran activos cuando se inhibía la citotoxicidad de la α -sinucleína en más de un 25% en relación a los controles a una concentración de 20 $\mu\text{g/mL}$ o inferior. Las respuestas de las dosis se llevaron a cabo en todos los compuestos que se observó que eran activos (curvas de 10 puntos por duplicado). Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos descritos en la presente invención varían con cambios estructurales según se esperaba, los compuestos activos poseen

particularmente EC50 en un ensayo basado en células de la citotoxicidad de la sinucleína en el intervalo de 0,0001 a 10 μ M.

[0036] En base a estos hallazgos, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos o enfermedades provocadas por α -sinucleína intracelular citotóxica en mamíferos, por ejemplo en humanos. Estos métodos comprenden administrar a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, que padece o es susceptible a dicha enfermedad o trastorno, una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de la citotoxicidad de la α -sinucleína tal como se define por una de las fórmulas estructurales amplias (C) y (F), o cualquier subclase de las mismas.

[0037] Tal como se utiliza en la presente invención, el término "cantidad eficaz" designa una cantidad suficiente para conseguir resultados clínicos o bioquímicos beneficiosos o deseados. Se puede administrar una cantidad eficaz una o más veces. Para los objetivos de la presente invención, una cantidad eficaz de un inhibidor de la citotoxicidad de la α -sinucleína es una cantidad que es suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, invertir, ralentizar o retrasar la progresión de un estado o condición patológica. En una realización particular de la presente invención, la "cantidad eficaz" se define como una cantidad de compuesto capaz de evitar la deposición de polímeros o agregados de α -sinucleína insoluble y/o capaz de evitar los efectos citotóxicos desencadenados por la agregación o polimerización de la α -sinucleína y es una cantidad que reduce sustancialmente los síntomas de una α -sinucleopatía, tal como la enfermedad de Parkinson. Otras formas de cantidad eficaz pueden ser para el tratamiento o la prevención de la discapacidad en el aprendizaje o memoria en relación a la enfermedad de Alzheimer.

[0038] Tal como se utiliza en la presente invención, los términos "mamífero", "sujeto" o "paciente" para los objetivos de un tratamiento terapéutico o profiláctico se refiere a cualquier animal clasificado como mamífero, incluyendo humanos, animales domésticos y de granja, tales como, pero sin limitación, perros, gatos, cerdos, caballos, ovejas y similares. Más particularmente, el mamífero es un ser humano.

[0039] Los diversos compuestos de 1,2,4-tiadiazol de la presente invención se pueden sintetizar de una manera eficaz según los métodos descritos de forma esquemática en las figuras adjuntas y se ilustran de manera más específica en los siguientes ejemplos específicos. Estos métodos de producción de los compuestos de 1,2,4-tiadiazol de la presente invención comprenden un número limitado de etapas y empiezan a partir de materiales disponibles comercialmente o fácilmente accesibles. En general, los compuestos de 1,2,4-tiadiazol representados por las formulas estructurales (C) y (F) se pueden sintetizar por un procedimiento que incluye una secuencia de etapas mostradas en las figuras 1 y 2.

[0040] En la etapa (a) de la figura 1; el derivado de benzonitrilo representado por la fórmula estructural (I), sustituido opcionalmente en el anillo aromático y/o en posición alfa al grupo ciano, reacciona con amoniaco, ya sea en fase gas o en solución acuosa, obteniendo de este modo la correspondiente amidina representada por la fórmula estructural (II)

[0041] La síntesis directa de amidinas a partir de nitrilos y amoniaco se puede facilitar ampliamente mediante la presencia de grupo extractores de electrones en el derivado de benzonitrilo representado por la fórmula estructural (I). De manera opcional, esta reacción puede tener lugar en presencia de una cantidad eficaz de uno o más ácidos de Lewis, tales como, pero sin limitación, $AlCl_3$ o $ZnCl_2$ a temperaturas que varían desde 20°C hasta un máximo de 150-200°C. Métodos alternativos para producir una amidina representada por la fórmula estructural (II) a partir de un derivado de benzonitrilo representado por la fórmula estructural (I) se han descrito en, por ejemplo, *Albany Molecular Research Technical Reports* (2000) volumen 4, número 3.

[0042] Entre los nitrilos o cianuros que se pueden utilizar en la etapa (a) se incluyen, pero sin limitación, cianuro de 4-aminobencilo, 4-bromo-2,2-difenilbutironitrilo, cianuro de 3-clorobencilo, cianuro de 4-clorobencilo, ciclohexilfenilacetoneitrilo, cianuro de 4-hidroxibencilo, cianuro de α -metilbencilo, cianuro de 2-metilbencilo, cianuro de 3-metilbencilo, cianuro de 4-metilbencilo, 4-ciano-4-fenilciclohexanona, cianuro de 1-(2,4-diclorofenil)-1-ciclopropilo, 4-fluorofenilacetoneitrilo, difenilacetoneitrilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilacetoneitrilo, 2,2-difenilpropionitrilo, 4-bromofenilacetoneitrilo, 1-fenilciclobutano-carbonitrilo, 2,6-diclorofenilacetoneitrilo, (3,4-dimetoxi-fenil)acetoneitrilo, 4-nitrofenilacetoneitrilo, 1-fenil-1-ciclopropanocarbonitrilo, 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarbonitrilo, 1-(4-metilfenil)-1-ciclopropano-carbonitrilo, 1-fenil-1-ciclohexanocarbonitrilo, 1-(4-crotofenil)-1-ciclohexano-carbonitrilo, 1-(4-metilfenil)-1-ciclohexanocarbonitrilo, 1-(4-metoxifenil)-1-ciclohexanocarbonitrilo, 2-nitrofenilacetoneitrilo, (4-metoxifenil)acetoneitrilo, 2,4-diclorofenil-acetoneitrilo, (2-metoxifenil)acetoneitrilo, cianuro de bencilo, cianuro de 2-clorobencilo, 3-fenoxibenzaldehído-cianhidrina, 3-(trifluorometil)-fenilacetoneitrilo, (3-metoxifenil)-acetoneitrilo, 2-cloro-6-fluorofenilacetoneitrilo, 3,4-diclorofenilacetoneitrilo, 4-amino-2-clorodifenilacetoneitrilo, 2-fluorofenil-acetoneitrilo, 3-fluorofenilacetoneitrilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilacetoneitrilo, 3,4-difluorofenilacetoneitrilo, 3-bromofenilacetoneitrilo, cianuro de 2-cloro4fluorobencilo, 1-(2-fluorofenil)-ciclopentanocarbonitrilo, 1-(2-fluorofenil)-ciclohexano-carbonitrilo,

1-(3-fluorofenil)-ciclopentanocarbo-nitrilo, 1-(3-fluorofenil)-ciclo-hexanocarbonitrilo, 1-(4-fluorofenil)-ciclopentano-carbonitrilo, 1-(4-fluorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo, 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-ciclopentano-carbonitrilo, 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo, 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-ciclo-pentanocarbonitrilo, 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo, 2,4-difluorofenilacetnitrilo, 2,5-difluorofenilacetnitrilo, 2,6-difluorofenil-acetonitrilo, 4-(trifluorometil)fenilacetnitrilo, 2-(trifluorometil)-fenilacetnitrilo, 3,5-bis-(trifluorometil)fenilacetnitrilo, 2,5-dimetilfenil-acetonitrilo, 2-bromo-fenilacetnitrilo, cianuro de 2,4,6-trimetilbencilo, 2,3-diclorofenilacetnitrilo, 3,4-(metilenedioxi)fenilacetnitrilo, 1-(4-metoxifenil)-1-ciclopentanocarbonitrilo, 1-(4-clorofenil)-1-ciclobutanocarbonitrilo, 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetnitrilo, 2-(3,5-difluorofenil)-acetnitrilo, 2-(4-isobutilfenil)-propanonitrilo, 2-[-4[(4-metilbencil)-oxil]fenil]acetnitrilo, 1-(3-clorofenil)-1-ciclohexanocarbonitrilo, 3-cloro-5-fluorofenilacetnitrilo, 4-(trifluorometoxi)-fenilacetnitrilo, 2-fenil-2-piperidinoacetnitrilo, cianuro de 4-bromo-2-fluorobencilo, 2-(4-clorofenil)-2-morfolinoacetnitrilo, 1-(4-metoxifenil)-1-ciclopropano-carbonitrilo, 2-(4-aminofenil)-3-[4-(dimetilamino)fenil]propanonitrilo, y 2-(4-hidroxifenil)-2-morfolinoacetnitrilo.

[0043] Según una realización particular de la invención, los materiales de partida se seleccionan del grupo que comprende cianuro de 4-fluorobencilo, cianuro de 4-clorobencilo, cianuro de 4-metilbencilo, cianuro de 3-metoxibencilo y cianuro de bencilo.

[0044] Alternativamente, una amidina representada por la fórmula estructural (II) puede estar comercialmente disponible, ya sea en forma de base o preferiblemente por razones de estabilidad en forma de una sal, por ejemplo, 2-(2,6-diclorofenil)etanimidamida en su forma de sal de clorhidrato, y a continuación, se puede utilizar como el punto de partida de la figura 1.

[0045] Posteriormente, el núcleo tiadiazol de los compuestos de la presente invención se sintetiza en la etapa (b) de la figura 1 de una manera similar a la descrita en el documento WO 99/51584. Por ejemplo, el compuesto de amidina representado por la fórmula estructural (II) se puede hacer reaccionar con CCl_3SCl para formar el correspondiente compuesto de 5-clorotiadiazol sustituido en 3 representado por la fórmula estructural (III) (etapa (b) de la figura 1).

[0046] En la etapa (c) de la figura 1, se utiliza una diamina no cíclica representada por la fórmula estructural $\text{R}'\text{NH}-(\text{CHR}_{15})_n-\text{CHR}_{14}-\text{NHR}$, donde n, R, R', R_{14} y R_{15} son tal como se han definido anteriormente en la presente invención en las fórmulas estructurales (C) y (F), como reactivo para convertir el intermedio representado por la fórmula estructural (III) en un intermedio representado por la fórmula estructural (IV), donde R" es hidrógeno. La cadena alifática comprendida entre los dos átomos de nitrógeno de dicha diamina no cíclica puede ser lineal (es decir, R_{14} y R_{15} son ambos hidrógeno) o puede ser ramificada (es decir, por lo menos uno de R_{14} y R_{15} no es hidrógeno). Entre los ejemplos adecuados de diaminas lineales no cíclicas se incluyen, pero sin limitación, etilendiamina, propilendiamina, N-metil-etilendiamina, N,N-dimetiletiletilendiamina, N,N-diisopropiletilen-diamina, N,N'-dietiletiletilendiamina, 1,4-diaminobutano, 1,5-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, 1,7-diaminoheptano, 1,8-diaminooctano, 1,9-diamino-nonano, 1,10-diaminododecano y 1,12-diaminododecano, la mayoría de ellos están disponibles comercialmente. Entre los ejemplos adecuados de diaminas ramificadas no cíclicas se incluyen, pero sin limitación, el 1,2-diaminoapropano disponible comercialmente, así como los siguientes:

- 2,3-diaminobutano, la preparación y caracterización del cual son conocidas de Scaros et al. en Tetrahedron: Assymetry (1997) 8(9):1501-1506 y de Sarneski et al. en Anal. Chem. (1976) 48(9):1303-1308;
- 1,3-diaminobutano (CAS No. 590-88-5, ICSC No. 1078);
- 1,2-diaminobutano, la purificación y caracterización del cual son conocidas de Douslin et al. en un informe del Bureau of Mines Bartlesville Okla Petroleum Research Center (1967);
- 1,2-diaminopentano, la preparación del cual es conocida del documento WO2006/034440; y
- 1,3-diaminopentano, la purificación del cual es conocida del documento de Patente de Estados Unidos No. 5,898,085.

[0047] Las condiciones de reacción adecuadas para la reacción de una diamina lineal o ramificada no cíclica que tiene la fórmula estructural $\text{R}'\text{NH}-(\text{CHR}_{15})_n-\text{CHR}_{14}-\text{NHR}$ con un compuesto de 5-cloro-tiadiazol sustituido en 3 representado por la fórmula estructural (III) son bien conocidas en la técnica. En ciertas situaciones donde pueden estar presentes sitios reactivos de amino competidores, tales como, pero sin limitación, cuando en la fórmula estructural (C) o (F), R es hidrógeno y R' es alquilo C_{1-4} (mostrado a continuación), o uno de R_{14} y R_{15} no es hidrógeno, puede ser deseable (a efectos de reducir o evitar la posibilidad de producir una mezcla de intermedios representados por la fórmula estructural (VI) que posteriormente puede ser separada antes de realizar las siguientes etapas de reacción) para realizar la reacción mencionada anteriormente reaccionar en primer lugar una diamina lineal o ramificada no cíclica protegida en N que tiene la fórmula estructural $\text{R}'\text{-N}(\text{PG})-(\text{CHR}_{15})_n-\text{CHR}_{14}-\text{NH}_2$, donde PG es un grupo protector de amino y después de completarse dicha etapa de reacción (c), en segundo lugar desproteger el compuesto intermedio resultante para conseguir un intermedio representado por la fórmula estructural (VI). Los grupos protectores en N y las técnicas desprotectoras de amino adecuadas para este objetivo particular

son bien conocidos por el experto en la materia. Los grupos protectores en N utilizados habitualmente se describe, por ejemplo, en Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981). Entre los grupos protectores en N de ejemplo se incluyen grupos acilo, tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, alfa-clorobutirilo, benzoilo, 4-cloro-benzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, y similares; grupos sulfonilo, tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y similares; grupos formadores de carbamato, tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitro-benciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo, y similares; grupos arilalquilo, tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo, tales como trimetilsililo y similares. Entre los grupos protectores en N más apropiados se incluyen formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butoxicarbonilo (BOC) y benciloxicarbonilo.

[0048] Finalmente, el grupo protector en N se puede eliminar mediante métodos de desprotección convencionales en la técnica, tales como, pero sin limitación:

- cuando el grupo protector de amino es un grupo fenilmetoxicarbonilo, la separación de la función éter bencílico mediante hidrogenolisis, por ejemplo, utilizando H_2 , Pd-C a aproximadamente $25^\circ C$, o bajo condiciones fuertemente ácidas (por ejemplo, utilizando ácido bromhídrico), o
- cuando el grupo protector de amino es un grupo tert-butoxicarbonilo, mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo, utilizando ácido clorhídrico acuoso o ácido trifluoroacético (de aquí en adelante referido como TFA), bajo condiciones suficientemente suaves para evitar la separación posterior de la molécula, o
- cuando el grupo protector de amino es un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo, mediante el tratamiento con una base, tal como piperidina.

[0049] La etapa final de la síntesis puede proceder según la figura 2, es decir, mediante la reacción de un compuesto intermedio representado por la fórmula estructural (VI) con un derivado de arilo representado por una fórmula estructural (V-A), (V-B), (V-C), (V-D) o (V-E) mostrada en la figura 2, o un derivado de heteroarilo correspondiente, que incluyen un cloruro de heteroaril carbonilo, un haluro de heteroaril sulfonilo o un grupo heteroaril Het^1 , dicha reacción realizándose de la manera descrita a continuación.

[0050] Los compuestos intermedios representados por la fórmula estructural (VI) se hacen reaccionar bajo condiciones adecuadas con un reactivo susceptible de ataque nucleofílico por un grupo amino no terciario. Entre dichos reactivos adecuados se incluyen, pero sin limitación, cloruros de ácido, tales como cloruros de carbonilo o cloruros de sulfonilo, o ácidos activados, tales como anhídridos de ácidos carboxílicos. Los cloruros de carbonilo particulares para su uso en esta sub-etapa de reacción incluyen cloruros de benzoilo (tal como se muestra en la fórmula estructural V-A en la figura 2, que dan lugar a compuestos finales con un grupo de unión $X = C(=O)$) y cloruros de fenil acetilo (tal como se muestra en la fórmula V-C en la figura 2, que dan lugar a compuestos finales con un grupo de unión $X = C(=O)CH_2$). Los cloruros de sulfonilo particulares para su uso en esta sub-etapa de reacción incluyen cloruros de fenilsulfonilo (tal como se muestra en la fórmula V-B en la figura 2, que dan lugar a compuestos con un grupo de unión $X = S(=O)_2$).

[0051] Los cloruros de benzoilo (tal como se muestra en la fórmula V-A) adecuados para su uso en la síntesis de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzoilo, cloruro de p-anisoilo, cloruro de 2-bromobenzoilo, cloruro de 4-bromobenzoilo, cloruro de 3-clorobenzoilo, cloruro de pentafluorobenzoilo, cloruro de 2-clorobenzoilo, cloruro de p-toluoilo, cloruro de 4-clorobenzoilo, cloruro de 2,4-diclorobenzoilo, cloruro de 3,4-diclorobenzoilo, cloruro de 4-nitrobenzoilo, cloruro de 4-fluorobenzoilo, cloruro de 2-fluoro-benzoilo, cloruro de o-toluoilo, cloruro de m-toluoilo, cloruro de 4-cianobenzoilo, cloruro de 3-nitrobenzoilo, cloruro de 4-tert-butil-benzoilo, cloruro de 4-bifenilcarbonilo, cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo, cloruro de 3-fluorobenzoilo, cloruro de 2,6-diclorobenzoilo, cloruro de 4-butilbenzoilo, cloruro de 4-heptiloxibenzoilo, cloruro de 4-hexilbenzoilo, cloruro de 4-hexiloxibenzoilo, cloruro de 4-pentilbenzoilo, cloruro de m-anisoilo, cloruro de 2,6-difluoro-benzoilo, cloruro de 2-nitrobenzoilo, cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo, cloruro de 3,4-difluoro-benzoilo, cloruro de 2-yodobenzoilo, cloruro de 1-naftoilo, cloruro de o-anisoilo, cloruro de 2,4-difluorobenzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo, cloruro de m-anisoilo, cloruro de 2,6-difluorobenzoilo, cloruro de 2-nitrobenzoilo, cloruro de 4-cloro-3-nitro-benzoilo, cloruro de 3,4-difluorobenzoilo, cloruro de 2-yodobenzoilo, cloruro de 1-naftoilo, cloruro de o-anisoilo, cloruro de 2,4-difluorobenzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo, cloruro de 3-(cloro-metil)-benzoilo, cloruro de 4-(clorometil)-benzoilo, cloruro de 3-(diclorometil)-benzoilo, cloruro de 2,3,4,5-tetrafluorobenzoilo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, cloruro de 2,3,4-trifluorobenzoilo, cloruro de 2,4,6-trifluorobenzoilo, cloruro de 4-bromo-2-fluoro-benzoilo, cloruro de 2,3,5,6-tetrafluorobenzoilo, cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo, cloruro de 4-heptilbenzoilo, cloruro de 4-yodobenzoilo,

cloruro de 4-octilbenzoilo, cloruro de 4-pentil-oxibenzoilo, cloruro de 4-fenilazobenzoilo, cloruro de 4-propilbenzoilo, 4-cloro-carbonilbenzoato de metilo, cloruro de 3,5-diclorobenzoilo, cloruro de 3-fluoro-4-trifluorometil-benzoilo, cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo, cloruro de piperoniloilo, cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo, cloruro de 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-carbonilo, cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbonilo, cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonilo, cloruro de 1-benzofuran-5-carbonilo, cloruro de 2,1,3-benzotiadiazol-4-carbonilo, cloruro de 2,1,3-benzotiadiazol-5-carbonilo, cloruro de 1,2,3-benzotia-diazol-5-carbonilo, cloruro de 2,1,3-benzoxadiazol-5-carbonilo, cloruro de 6-quinoxalin-carbonilo, cloruro de 4-(2-tienil)-benzoilo, cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-carbonilo, cloruro de 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzoilo, cloruro de 4-(1H-pirazol-1-il)benzoilo, cloruro de 1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonilo, cloruro de 1-benzotiofen-5-carbonilo, cloruro de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbonilo, cloruro de 4-[(dipropil-amino)sulfonilo] benceno-1-carbonilo, cloruro de 4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-benzoilo, cloruro de 2-bromo-5-metoxibenceno-1-carbonilo, cloruro de 5-bromo-2,3,4-trimetilbenzoilo, cloruro de 2-cloro-6-fluorobenceno-1-carbonilo, cloruro de 2,3-dimetilbenceno-1-carbonilo, cloruro de 3,4-dimetilbenceno-1-carbonilo, cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo, cloruro de 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalen-carbonilo, cloruro de 2-(4-metoxifenoxi)-5-nitrobenceno-1-carbonilo, cloruro de 2,3-difluorobenzoilo, cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo, cloruro de 2,3,6-trifluorobenzoilo, cloruro de 1-isopropil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonilo, cloruro de 1-isopropil-1H-1,2,3-benzotriazole-5-carbonilo, cloruro de 3-fluoro-4-metilbenzoilo, cloruro de 3-(ciclo-pentiloxi)-4-metoxibenzoilo, cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoilo, cloruro de 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbonilo, cloruro de 3-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoilo, cloruro de 1-isopropil-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazot-5-carbonilo, cloruro de 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carbonilo, cloruro de 2,4,6-trimetilbenzoilo, cloruro de 2-(2-tienil)-benzoilo, 3-cianobenzoilo, cloruro de acetilsaliciloilo, cloruro de 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoilo, y cloruro de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoilo.

[0052] Según una realización particular, el reactivo de cloruro de benzoilo se puede seleccionar del grupo que consiste en cloruro de 2-fluorobenzoilo, cloruro de 4-etilbenzoilo, cloruro de 4-butilbenzoilo, cloruro de 4-metoxibenzoilo, cloruro de piperoniloilo, cloruro de 4-hexilbenzoilo, cloruro de 3-clorobenzoilo, cloruro de 4-fluorobenzoilo, cloruro de p-toluilo, cloruro de 3-fluorobenzoilo, cloruro de 4-clorobenzoilo, cloruro de benzoilo, cloruro de 4-tert-butilbenzoilo, cloruro de 4-bifenilcarbonilo, cloruro de o-anisoilo, 1-cloruro de naftoilo, cloruro de 2-napfoilo, cloruro de 4-pentilbenzoilo, cloruro de 4-bromobenzoilo, cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo, cloruro de 3,5-diclorobenzoilo, cloruro de 3-bromobenzoilo, cloruro de 2-bromobenzoilo, cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo, cloruro de 4-trifluoro-metilbenzoilo y cloruro de 2-etilbenzoilo.

[0053] Otra gran cantidad de cloruros de carbonilo son conocidos por el experto en la materia y están disponibles comercialmente para su utilización como reactivos acilantes en la utilización en la etapa de reacción mostrada en la figura 2. Los cloruros de carbonilo particulares para su uso en el método de la invención incluyen, pero sin limitación, cloruro de cinnamoilo, cloruro de hidrocinnamoilo, cloruro de 2-fenilbutirilo, cloruro de fenilacetilo y cloruro de 4-fluorofenilacetilo.

[0054] Entre los cloruros de fenilsulfonilo (representados por la fórmula estructural V-B) adecuados para su utilización en la síntesis de los compuestos de la presente invención se incluyen, pero sin limitación, cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 2-mesitilensulfonilo, cloruro de 4-metoxibenceno-sulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de pentafluorobenceno-sulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de 4-bromobencenosulfonilo, cloruro de N-acetilsulfanilo, cloruro de 2,4,6-triisopropil-bencenosulfonilo, cloruro de 2-naftalenosulfonilo, cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo, cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxi-bencenosulfonilo, cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo, cloruro de pipsilo, cloruro de 1-naftalenosulfonilo, 2-(clorosulfonil)-benzoato de metilo, cloruro de 4-tert-butilbenceno-sulfonilo, cloruro de 3-(trifluorometil) bencenosulfonilo, cloruro de 2-bromobencenosulfonilo, cloruro de 4-acetilbenceno-sulfonilo, cloruro de 2-(trifluorometil)-bencenosulfonilo, cloruro de 3,4-diclorobenceno-sulfonilo, cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo, 3-clorobencenosulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo, cloruro de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo, cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo, cloruro de 3-bromobencenosulfonilo, cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo, cloruro de 5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo, cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 2,3,5,6-tetrametil-bencenosulfonilo, cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo, cloruro de 2,5-dibromo-3,6-difluoro-bencenosulfonilo, cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo, cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo, cloruro de 5-bromo-2-metoxibencenosulfonilo, cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo, cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo, cloruro de 2-ciano-bencenosulfonilo, cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)-bencenosulfonilo, cloruro de 4-bromometilbencenosulfonilo, cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo, cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo, ácido 4-(clorosulfonil)-benzoico, cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo, cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo, cloruro de 2-(metilsulfonil)-bencenosulfonilo, cloruro de 4-(metilsulfonil)-benceno-sulfonilo, ácido 3-(clorosulfonil)-benzoico, cloruro de 2,4-dicloro-5-metilbenceno-sulfonilo, cloruro de 4-(trifluorometoxi)-bencenosulfonilo, cloruro de 2-metoxi-4-nitrobencenosulfonilo, cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo, cloruro de 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-sulfonilo, cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonilo, cloruro de 1,3-benzotiazol-6-sulfonilo, cloruro de 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonilo, cloruro de 2,1,3-benzotiadiazol-5-sulfonilo, cloruro

de 2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonilo, cloruro de 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina-7-sulfonilo, cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonilo, cloruro de 4-(1,3-oxazol-5-il)benzenosulfonilo, cloruro de 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzenosulfonilo, cloruro de 4-(1H-pirazol-1-il)benzenosulfonilo, cloruro de 4-(3-cloro-2-cianofenoxi)benzeno-1-sulfonilo, ácido 5-clorosulfonil-2-hidroxi-benzoico, cloruro de 4-bromo-2,5-difluorobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-(acetilamino)-3-cloro-benceno-1-sulfonilo, cloruro de 3,5-di-(trifluorometil)-benceno-1-sulfonilo, cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 4-metil-3-nitrobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 5-cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonilo, cloruro de 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) benzenosulfonilo, 3-(clorosulfonil)-4-metoxibenzoato de metilo, cloruro de 4-bromo-2-(trifluorometil)-benzenosulfonilo, cloruro de 2,2-dimetil-6-cromanosulfonilo, cloruro de 4-(morfolin-4-sulfonil) benzenosulfonilo, cloruro de 4-(pirrolidin-1-sulfonil)-benceno-sulfonilo, cloruro de 3-(2-metil-4-pirimidinil)benzenosulfonilo, cloruro de 2-ciano-5-metilbenzenosulfonilo, cloruro de 2,5-dimetilbenzenosulfonilo, cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)-benzenosulfonilo, cloruro de 4-bromo-2-metilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-(trifluorometil)-benceno-1-sulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-ciano-benceno-1-sulfonilo, cloruro de 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)-benceno-1-sulfonilo, cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 2-yodobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-metil-1-naftalenosulfonilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo, cloruro de 2,6-diclorobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-butoxibenceno-1-sulfonilo, cloruro de 2,3,4-trifluorobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-bromo-2-(trifluorometoxi) benceno-1-sulfonilo, cloruro de 3-cianobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 3-cloro-4-metilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-bromo-2-etilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenosulfonilo, cloruro de 4-(2-cloro-6-nitrofenoxi)benceno-1-sulfonilo, cloruro de 3,5-dicloro-4-(2-cloro-4-nitrofenoxi) benceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-pentilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-etilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-propilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-butilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 3-toluenesulfonilo, cloruro de 4-isopropil-benzenosulfonilo, 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)benceno sulfonilo, 4-(2-metoxifenoxi)benzenosulfonilo, cloruro de 4-(2-cloro-fenoxi)benzenosulfonilo, cloruro de 4-(2-metilfenoxi) benzenosulfonilo, cloruro de 4'-cloro(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo, cloruro de 4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo, cloruro de 4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo, cloruro de 3',4'-dicloro-(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo, cloruro de 4-fenoxibenzenosulfonilo, cloruro de 4'-metil-(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo, cloruro de 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-sulfonilo, cloruro de 3,4,5-trifluoro-benzenosulfonilo, cloruro de 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzenosulfonilo, cloruro de 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)benzenosulfonilo, cloruro de 1-acetil-5-indolinesulfonilo, cloruro de 3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)benceno-sulfonilo y cloruro de 1,3-benzodioxol-5-sulfonilo.

[0055] Entre los cloruros de fenilacetilo (fórmula estructural V-C) adecuados para la utilización en la síntesis de los compuestos de la presente invención se incluyen, pero sin limitación, cloruro de fenilacetilo, cloruro de 4-metoxifenilacetilo, cloruro de 2-(2-naftil)acetilo, cloruro de 2-(3,5-difluorofenil)etanoilo, cloruro de 2-(1-naftil)etanoilo, cloruro de 4-clorofenilacetilo, cloruro de 3-metoxifenilacetilo, y cloruro de 4-fluorofenilacetilo.

[0056] Los compuestos intermedios representados por la fórmula estructural (VI) también pueden reaccionar con un isocianato de arilo (fórmula estructural V-E mostrada en la figura 2) o un isocianato de heteroarilo con el fin de obtener compuestos finales con fórmulas estructurales (C) o (F), donde X es un grupo de unión a urea, es decir, X corresponde a la definición de un grupo hidrocarburo no cíclico saturado divalente que comprende uno o más átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno en la cadena principal, estando uno de dichos átomos de carbono sustituidos con oxo.

[0057] Entre los isocianatos de arilo (representados por la fórmula estructural V-E) adecuados para la utilización en la síntesis de compuestos de la presente invención se incluyen, pero sin limitación, isocianato de 4-fluorofenilo, isocianato de fenilo, isocianato de *m*-tolilo, isocianato de *p*-tolilo, isocianato de 4-clorofenilo, 4-isocianatobenzoato de etilo, isocianato de 2-fluoro-fenilo, isocianato de 3-fluorofenilo, isocianato de α,α,α -trifluoro-*o*-tolilo, tolien-2,4-diisocianato, tolien 2,6-diisocianato, isocianato de 4-metoxifenilo, isocianato de 4-bromofenilo, isocianato de 2-metoxi-fenilo, isocianato de 3-Metoxifenilo, isocianato de 2,4-diclorofenilo, isocianato de *o*-tolilo, isocianato de 3,4-diclorofenilo, isocianato de 2-nitrofenilo, isocianato de 4-nitrofenilo, isocianato de 2,4-difluorofenilo, isocianato de 2-bromofenilo, isocianato de 2,6-difluoro-fenilo, isocianato de 2-(trifluorometoxi)fenilo, isocianato de 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 4-cloro-2-(trifluoro-metil)fenilo, isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 2,5-difluoro-fenilo, isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo, isocianato de 2-etoxifenilo, isocianato de 4-etoxifenilo, isocianato de 4-isopropilfenilo, isocianato de 3-acetilfenilo, isocianato de 2,6-diisopropilfenilo, isocianato de 3-bromofenilo, isocianato de 3,5-diclorofenilo, isocianato de 4-fluoro-3-nitrofenilo, isocianato de 3,5-dimetilfenilo, isocianato de 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, isocianato de 3-cianofenilo, isocianato de 4-(metiltio)fenilo, isocianato de 2-etilfenilo, isocianato de 2,6-dimetil-fenilo, isocianato de α,α,α -trifluoro-*p*-tolilo, isocianato de 2,3-diclorofenilo, isocianato de 4-metil-3-nitrofenilo, isocianato de 2,4-dimetoxifenilo, isocianato de 4-(cloro-metil)fenilo, isocianato de 4-bromo-2-clorofenilo, isocianato de 2-bromo-4,6-difluoro-fenilo, isocianato de 4-bromo-2-fluoro-fenilo, isocianato de 4-(dimetilamino)fenilo, isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo, isocianato de 4-fluoro-2-nitrofenilo, isocianato de 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 4-fluoro-2-(trifluorometil) fenilo, isocianato de 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 4-(heptiloxi)fenilo, isocianato de 2-yodofenilo, isocianato de 2-naftilo, isocianato de 2-*n*-propilfenilo, isocianato de 4-

(trifluorometil-tio)fenilo, isocianato de 2,3,4-trifluorofenilo, isocianato de 2,6-diclorofenilo, isocianato de 3-nitrofenilo, isocianato de 3-clorofenilo, isocianato de 2-clorofenilo, isocianato de 1-naftilo, isocianato de 2,3-dimetilfenilo, isocianato de 3-cloro-4-fluorofenilo, isocianato de 2,5-dimetilfenilo, isocianato de 3,4-difluorofenilo, isocianato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo, isocianato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, isocianato de 6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-ilo, isocianato de 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, isocianato de 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo, isocianato de 3-(ciclopentilo)-4-metoxifenilo, isocianato de 2-(metiltio)fenilo, isocianato de 2-(*tert*-butil)fenilo, isocianato de 4-(*tert*-butil)fenilo, isocianato de 3-cloro-2-metilfenilo, isocianato de 4-butyl-2-metilfenilo, isocianato de 2-etil-6-metilfenilo, isocianato de 4-cloro-3-nitrofenilo, isocianato de 4-bromo-2-metilfenilo, isocianato de 3-(metiltio)fenilo, isocianato de 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenilo, isocianato de 5-fluoro-2-metilfenilo, isocianato de 4-fenoxifenilo, isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo, isocianato de α,α -trifluoro-*m*-tolilo, isocianato de 2,6-dibromo-4-isopropilfenilo, isocianato de 2,6-dimetoxifenilo, 2-(4-isocianatofenil)tiofeno, 4-(3-isocianatofenil)-2-metil-1,3-tiazol, 3-isocianatofenil)-5-metil-1,2,4-oxa-diazol, isocianato de 1-benzotiofen-5-ilo, 1-(3-isocianatofenil)-1H-pirrol, 1-(4-isocianatofenil)-1H-pirrol, isocianato de 3,5-dimetoxifenil y isocianato de 2,4,6-tricloro-fenilo.

[0058] Los compuestos intermedios representados por la fórmula estructural (VI) también pueden reaccionar con un isotiocianato de arilo o heteroarilo a efectos de producir compuestos finales con las fórmulas estructurales (C) o (F), en las que X es un grupo de unión tiourea, es decir, X corresponde a la definición de un grupo hidrocarburo no cíclico saturado divalente que comprende uno o más átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno en la cadena principal, estando uno de dichos átomos de carbono sustituido con tioxo. Entre los isotiocianatos adecuados para la utilización en la síntesis de los compuestos de la presente invención se incluyen, pero sin limitación, isotiocianato de fenilo, isotiocianato de 4-fluorofenilo, 2-isocianatobenzoato de metilo, isotiocianato de 2-clorofenilo, isotiocianato de 3-clorofenilo, isotiocianato de *o*-tolilo, isotiocianato de *m*-tolilo, isotiocianato de *p*-tolilo, isotiocianato de 2-metoxifenilo, isotiocianato de 2-bromofenilo, isotiocianato de 3-bromofenilo, isotiocianato de 2,4-dicloro-fenilo, isotiocianato de 2-fluoro fenilo, isotiocianato de 4-metoxifenilo, isotiocianato de α,α -trifluoro-*m*-tolilo, isotiocianato de 3-fluorofenilo, isotiocianato de 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, isotiocianato de 1-naftilo, isotiocianato de 4-dimetilamino-1-naftilo, isotiocianato de 4-(metiltio)fenilo, isotiocianato de 2-metoxi-5-metilfenilo, isotiocianato de 4-cianofenilo, isotiocianato de 3-cloro-4-fluorofenilo, isotiocianato de 4-nitrofenilo, isotiocianato de 4-bromofenilo, isotiocianato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, isotiocianato de 1,3-benzodioxol-5-ilo, isotiocianato de 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo, isotiocianato de 2-(trifluorometil) fenilo, isotiocianato de 2,3-dimetilfenilo, isotiocianato de 2-isopropil fenilo, isotiocianato de 4-iso-propilfenilo, isotiocianato de 5-cloro-2-metoxifenilo, isotiocianato de 2,4-dimetoxifenilo, isotiocianato de 2,4-dicloro-6-metilfenilo, isotiocianato de 2-bromo-4-isopropilfenilo, isotiocianato de 5-cloro-2-fluorofenilo, isotiocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo, isotiocianato de 3,5-dimetilfenilo, isotiocianato de 3,5-dimetoxifenilo, isotiocianato de 4-clorofenilo, isotiocianato de 3,4-dimetoxifenilo, isotiocianato de 2,6-dimetilfenilo, isotiocianato de 3-metoxifenilo, isotiocianato de mesitilo, isotiocianato de 4-(benciloxi)fenilo, isotiocianato de 2,4-dimetilfenilo, isotiocianato de 2-bromo-5-fluorofenilo, isotiocianato de 5-fluoro-2-metilfenilo, isotiocianato de 4-cloro-2,5-dimetoxifenilo, isotiocianato de 2,5-diclorofenilo, isotiocianato de 2-(*tert*-butil)-4,5,6-trimetil-3-nitrofenilo, isotiocianato de 2-isopropil-6-metilfenilo, isotiocianato de 4-etoxifenilo, isotiocianato de 5-cloro-2-metilfenilo, isotiocianato de 2-etil-6-metilfenilo y isotiocianato de 4-(trifluorometil) fenilo.

[0059] Alternativamente, los intermedios representados por la fórmula estructural (VI) se puede derivatizar con un agente de carbonización (acilación) (por ejemplo, carbonil diimidazol abreviado como CDI en la figura 2) y, a continuación, reacciona con una amina aromática (por ejemplo, representada por la fórmula estructural (V-D) en la figura 2) o una amina heteroaromática que Het¹. Entre los agentes acilantes adecuados se incluyen difosgeno y trifosgeno o se pueden representar por la fórmula estructural Y-C(=O)-R^m en la que:

- R^m indica un grupo alifático que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede estar sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; un grupo cicloalifático que tiene de 5 a 7 átomos de carbono; un grupo bicicloalifático que tiene de 7 a 14 átomos de carbono; un grupo tricicloalifático que tiene de 7 a 16 átomos de carbono; un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 C átomos; un grupo ariloxi que tiene de 6 a 10 átomos de carbono; un grupo alcoxycarbonilo que tiene un total de 2 a 7 átomos de carbono; un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono y opcionalmente mono-, di- o trisustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno y/o 1 a 3 grupos alquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono y/o 1 a 3 grupos alcoxi que tienen de 1 a 3 átomos de carbono y/o 1 ó 2 grupos nitro; y

- Y es un átomo o grupo de átomos que se pueden eliminar por un nucleófilo. En esta fórmula, Y indica, por ejemplo, en particular halógeno, preferiblemente cloro o bromo; hidroxilo; un grupo alcoxi, en particular que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; un grupo ariloxi, en particular en el que el arilo es un fenilo que puede estar monosustituido o polisustituido por alquilo y/o nitro (por ejemplo, tolilo, dinitrofenilo o nitrofenilo); O(C=O)R^m; -O(C=O)O-alquilo, en particular que tiene de 1 a 5 átomos de carbono en el radical alquilo; o el radical de un azol o benzazol unido a través de un átomo de nitrógeno y que tiene por lo menos dos átomos de nitrógeno en el anillo casi aromático de cinco miembros. Los agentes acilantes adecuados representan de este modo, por ejemplo, ésteres de ácido halofórmico, de los cuales los ésteres del ácido clorofórmico son los preferidos (Y = halógeno); ácido carboxílicos (Y = OH); ésteres de alquilo y arilo, de los cuales los ésteres de tolilo, 2,4-dinitro o 4-nitrofenilo son los preferidos; anhídridos; anhídridos mezclados de ácido carboxílico y ácido carbónico; o amidas o azolidas

heterocíclicas, en particular de N,N'-carbonildiazoles, tales como, por ejemplo, N,N'-carbonildiimidazol, 2,2'-carbonil-1,2,3-ditriazol, 1,1'-carbonil-1,2,4-ditriazol, N,N'-carbonil-dipirazol, y 2,2'-carbonil-ditriazol.

El derivado acilado resultante (por ejemplo, un derivado imidazo-carbonilo cuando se empieza a partir de CDI) puede reaccionar a continuación con un compuesto que contiene un grupo amino, particularmente un derivado de anilina representado por la fórmula estructural (V-D) tal como se muestra en la figura 2, en la que R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son tal como se han definido anteriormente, o una heteroarilamina que contiene Het₁, proporcionando de este modo compuestos adicionales de la presente invención con fórmula estructural (C) o (F). La carbonilación y la formación adicional de urea mediante la reacción con un compuesto que contiene grupos amino se puede llevar a cabo de manera particular en un procedimiento de "one-pot". Entre los compuestos que contienen grupos amino adecuados para esta reacción se incluyen arilaminas tal como se muestran en la figura 2, pero también arilalquilaminas, arilalquenilaminas, arilalquinilaminas, en las que uno o más átomos de carbono en dicho grupo alquilo, alquenilo o alquinilo están opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, y en las que el grupo arilo está opcionalmente mono- o polisustituido.

[0060] Entre los derivados de anilina adecuados representados por la fórmula estructural (V-D) para su uso en la etapa de reacción anterior se incluyen, pero sin limitación, 2,6-dimetilanilina, 2-metilanilina, 3-fluoroanilina, 4-etilanilina, 2, 4-dimetoxianilina, 2,6-dicloroanilina, 3-cianoanilina, y 2,4-fluoroanilina. También son adecuados alcoxi C₁₋₄-anilinas y alquil C₁₋₄-tioanilinas (o sales de las mismas), estando de manera opcional también sustituidas en otra posición del anillo de fenilo. Entre los ejemplos representativos de dichas alcoxi C₁₋₄-anilinas o alquil C₁₋₄-tioanilinas opcionalmente sustituidas se incluyen, pero sin limitación, 2-metoxianilina, 3-metoxianilina, 4-metoxianilina, 2-etoxianilina, 3-etoxianilina, 4-etoxianilina, clorhidrato de 4-bromo-3-etoxianilina, 2-propoxianilina, 3-propoxianilina, 4-propoxianilina, 3-isopropoxianilina, 4-isopropoxianilina, 2,5-dietoxianilina, 3,4-dietoxianilina, 4-*n*-butoxianilina, 3-*n*-butoxianilina, 2-*n*-butoxianilina, 4-isobutoxianilina, 3-isobutoxianilina, 2-isobutoxianilina, 2-metil-4-metoxianilina, 2-(metiltio)anilina, 3-(metiltio)anilina, 4-(metiltio)anilina, 2-trifluorometoxianilina, 3-trifluoro-metoxianilina, 4-trifluorometoxianilina, 5-cloro-2-(metiltio)-anilina, 2-bromo-4-metoxianilina, 2-bromo-5-metoxianilina, 3-bromo-4-metoxianilina, 4-bromo-3-metoxianilina, 5-bromo-2-metoxianilina, 2-yodo-5-metoxianilina, 3-yodo-4-metoxianilina, 5-yodo-2-metoxianilina, 2-cloro-5-metoxianilina, 3-cloro-2-metoxianilina, 3-cloro-4-metoxianilina, 4-cloro-3-metoxianilina, 5-cloro-2-metoxianilina, 2-fluoro-4-metoxianilina, 2-fluoro-6-metoxianilina, 3-fluoro-2-metoxianilina, 3-fluoro-4-metoxianilina, 3-fluoro-5-metoxianilina, 4-fluoro-3-metoxianilina, 5-fluoro-2-metoxianilina, 2-(difluorometoxi)anilina, 3-(difluoro-metoxi)anilina, 4-(difluorometoxi)anilina y 2,4-dicloro-5-metoxianilina.

[0061] Entre las arilalquilaminas para su uso en la etapa de reacción anterior se incluyen, pero sin limitación, 2-clorobencilamina, 4-clorobencilamina, 2,4-diclorobencilamina, 3,4-diclorobencilamina, 4-metoxibencilamina, 4-metilbencilamina, piperonil-amina, 3,4-dimetoxibencilamina, 3-metilbencilamina, 3-fluorobencilamina, 2-metilbencilamina, 2-metoxibencilamina, 3-metoxibencilamina, 2-fluorobencilamina, 4-fluorobencilamina, 3,4-dihidrobencilamina, 3-clorobencilamina, 4-(trifluorometoxi)bencilamina, 2,6-difluorobencilamina, 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina, 2,4-difluorobencilamina, 2,5-difluorobencilamina, 3,4-difluorobencilamina, 2-(trifluorometil)bencilamina, 3-(trifluorometil)bencilamina, 2-bromobencilamina, 4-bromobencilamina, 2-cloro-6-fluorobencilamina, 2,5-dimetilbencilamina, 3,4,5-Trimetoxibencilamina, 2,4,6-trimetilbencilamina, 2,4-dimetilbencilamina, 2,3-diclorobencilamina, 1-naftalenmetilamina, 3-yodobencilamina, 2-hidroxi-bencilamina, 3-bromobencilamina, 2,6-diclorobencilamina, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilmetilamina, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilamina, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilmetilamina, 1-benzofuran-5-ilmetilamina, 4-(tien-2-il)bencilamina, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilmetilamina, 4-morfolinobencilamina, 4-(1H-pirazol-1-il)bencilamina, 4-(4-metilpiperazino)bencilamina, 2-piperidinobencilamina, 3-(1H-pirrol-1-il)bencilamina, 2-morfolinobencilamina, 4-(1H-pirrol-1-il)bencilamina, 2-cloro-6-fenoxibencilamina, 2-(metiltio)bencilamina, 2-(trifluorometoxi)bencilamina, 2,3-dimetilbencilamina, 4-(trifluorometil)-bencilamina, 3,5-diclorobencilamina, 2-(aminometil)-3-fluoroanilina, 3-cloro-4-fluorobencilamina, 2,5-dimetoxibencilamina, 2,5-diclorobencilamina, 2,6-dimetoxibencilamina, 2,4-dicloro-6-metilbencilamina, 3-cloro-4-metilbencilamina, 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencilamina, 4-fluoro-2-(trifluorometil)bencilamina, 3-(piperidin-1-ilmetil)bencilamina, 1-benzotiofen-5-ilmetilamina, 4-(morfolinometil)bencilamina, (3-((4-metilpiperidino)metil)fenil)metanamina, (4-piperidinofenil)metilamina, (3-piperidinofenil)metilamina, 1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]metanamina, (1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)-metilamina, 3-(trifluorometoxi)bencilamina, 4-bromo-2-fluorobencilamina, 2-(1H-pirazol-1-il)bencilamina, tert-butil-4-(2-(aminometil)fenil)piperazin-1-carboxilato, (3-morfolinofenil)metilamina, tert-butil-N-[4-(aminometil)fenil]carbamato, [2-(1H-pirrol-1-il)fenil]metilamina, 1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanamina, [4-(1-pirrolidinil)fenil]metanamina, (3-pirrolidin-1-ilfenil)metilamina, [4-(2-morfolinoetoxi)fenil]metilamina, [2-(2-morfolinoetoxi)fenil]metilamina, [3-(2-morfolinoetoxi)fenil]metilamina, [3-(morfolinometil)fenil]metilamina, [4-(piperidinometil)fenil]metilamina, {4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}metilamina, [4-(2-furil)fenil]metilamina, tert-butil-4-[4-(aminometil)fenil]tetrahidro-1(2H)-pirazincarboxilato, (2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metilamina, [3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-metilamina, (4-tien-3-ilfenil)metilamina, 1-[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil] metanamina, {2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}metilamina, [3-(2-furil)fenil]metilamina, (3-(tien-2-il)fenil)metilamina, [2-(2-

furil)fenil]metilamina, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)bencilamina, 4-[(4-metilperhidro-1,4-diazepin-1-il)metil]bencilamina, 4-[2-(dimetilamino) etoxi]bencilamina, (2-pirrolidin-1-ilfenil)metilamina, [3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]metanamina, (3-tien-3-ilfenil)metilamina, 2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencilamina, 2-(fenoximetil)bencilamina, (1-metil-1H-indol-4-il)metilamina, 4-(4-metilperhidro-1,4-diazepin-1-il)bencilamina, (1-metil-1H-indol-6-il)metilamina, [3-(1,3-tiazol-2-il)fenil]metilamina, 3-(1H-pirazol-1-ilmetil)bencilamina, (1-Metil-1H-indol-5-il)metilamina, 3-(fenoximetil)bencilamina, 2-morfolino-5-(trifluorometil)bencilamina, [4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]metilamina, 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencilamina, 2-(4-metilperhidro-1,4-diazepin-1-il)bencilamina, 4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencilamina, 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)bencilamina, 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)bencilamina, 2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)bencilamina, [4-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenil]metilamina, 3-[3-(dimetilamino)propoxi]bencilamina, 2-[3-(dimetilamino) propoxi]bencilamina, 3-pirimidin-2-ilbencilamina, 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencilamina y 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bencilamina y 1-(1-benzotien-7-il)metanamina.

[0062] Entre las heteroarilaminas que contienen Het₁ adecuadas para la utilización en la etapa de reacción anterior se incluyen, pero sin limitación, 6-etilpiridin-2-amina, 2-(2-aminoetil)piridina, 3-(2-aminoetil)piridina, 4-(2-aminoetil)piridina, 2-amino-4-etilpiridina, 2-amino-3-etilquinolina, triptamina, aminoindol (todos los isómeros de los mismos), aminopirazol (todos los isómeros de los mismos), aminopirimidina (todos los isómeros de los mismos), aminoimidazol (todos los isómeros de los mismos), amino-(cianoimidazol), y amino-(dicianoimidazol).

[0063] Cuando la etapa (c) comprende dos subetapas tal como se ha descrito anteriormente en la presente invención, el orden en el que se realizan las diferentes reacciones no es crítico para la presente invención y, por lo tanto, se puede cambiar según se desee. Por ejemplo, el compuesto que contiene un grupo amina que comprende un anillo (A') heterocíclico opcionalmente sustituido con por los menos dos átomos de nitrógeno en dicho anillo heterocíclico y con un total de 5 a 7 átomos se puede hacer reaccionar en primer lugar con uno de los reactivos que contienen un grupo arilo representados por las fórmulas estructurales (V-A), (V-B), (V-E) o (V-C) o sus análogos que contienen Het₁, o CDI seguido de la reacción con un compuesto que contiene un grupo arilo representado por la fórmula estructural (V-D) o uno de sus análogos que contienen Het₁. A continuación, el compuesto intermedio resultante se puede utilizar para la reacción con el 5-cloro-tiadiazol sustituido en 3 representado por la fórmula estructural (III) para producir un compuesto final según la presente invención.

[0064] Cuando uno o más de R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ es un grupo alquilo C₁₋₆ carbonilo, y X es sulfonilo, puede ser necesario preparar el cloruro de fenil-sulfonilo requerido que tiene la fórmula estructural (V-B) mediante la reacción en primer lugar de un fenol opcionalmente sustituido con un cloruro de ácido carboxílico, tal como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 6,486,183 con respecto a 3-fluoro-1-propioniloxibenceno, y a continuación, la sulfonilación del producto resultante. En los siguientes ejemplos también se proporciona un método alternativo.

[0065] La descripción anterior proporciona esquemas generales para fabricar todos los compuestos de 1,2,4-tiadiazol de la presente invención. En la Tabla 1 de la presente invención se proporciona una lista de compuestos de ejemplo, aunque no limitante, que se han sintetizado de manera eficaz según los métodos descritos.

[0066] Los derivados del 1,2,4-tiadiazol que tienen las fórmulas estructurales anteriores (C) y (F) pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Esta última incluye cualquier sal de adición no tóxica terapéuticamente activa que los compuestos de 1,2,4-tiadiazol que tienen las fórmulas generales (C) y (F) son capaces de formar con un agente formador de sales. Dichas sales de adición se pueden obtener de manera conveniente mediante el tratamiento de dicho derivado de la presente invención con un ácido o base formador de sales apropiados. Por ejemplo, los derivados que tienen propiedades básicas se pueden convertir en la correspondiente forma de sal de adición ácida no tóxica terapéuticamente activa mediante el tratamiento de la forma de base libre con una cantidad adecuada de un ácido apropiado siguientes procedimientos convencionales. Entre los ejemplos de dichos ácidos formadores de sales apropiados se incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos que dan lugar a la formación de sales, tales como, pero sin limitación, hidroháluros (por ejemplo, clorhidrato y bromhidrato), sulfato, nitrato, fosfato, bifosfato, carbonato, bicarbonato y similares; y ácidos orgánicos monocarboxílicos o dicarboxílicos que dan lugar a la formación de sales, tales como, por ejemplo, acetato, propanoato, hidroxiacetato, 2-hidroxiopropanoato, 2-oxopropanoato, lactato, piruvato, oxalato, malonato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzoato, 2-hidroxibenzoato, 4-amino-2-hidroxibenzoato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, salicilato, p-aminosalicilato, pamoato, bitartrato, alcanforsulfonato, edetateo, 1,2-etanodisulfonato, fumarato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, hexilresorcinato, hidroxinaftoato, hidroxietanosulfonato, mandelato, sulfato de metilo, pantotenato, estearato, así como sales derivadas de los ácidos etanodioico, propanodioico, butaneoioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutano-dioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico y ciclohexanosulfámico, y similares.

[0067] Los derivados del 1,2,4-tiadiazol de las fórmulas generales (C) o (F) que presentan propiedades ácidas se pueden convertir de una manera similar en la correspondiente forma de sal por adición de base no tóxica y

terapéuticamente activa. Entre los ejemplos de bases formadoras de sales apropiadas se incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas, como hidróxidos metálicos, tales como, pero sin limitación, las de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como calcio, litio, magnesio, potasio y sodio o zinc, que dan lugar a las correspondientes sales metálicas; bases orgánicas, tales como, pero sin limitación, amoniaco, alquilaminas, benzatina, hidrabamina, arginina, lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína y similares.

[0068] Las condiciones de reacción para el tratamiento de los derivados de 1,2,4-tiadiazol que presentan las fórmulas estructurales (C) o (F) de la presente invención con un ácido o base formadores de sales apropiados son similares a las condiciones estándar que implican el mismo ácido o base, pero compuestos orgánicos diferentes con propiedades básicas o ácidas, respectivamente. Preferiblemente, en vista a su utilización en una composición farmacéutica o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades específicas, se diseñará la sal farmacéuticamente aceptable, es decir, se seleccionará el ácido o base formadora de sales con el fin de obtener una mayor solubilidad en agua, una menor toxicidad, una mayor estabilidad y/o una menor velocidad de disolución en el derivado de la presente invención.

[0069] Con el fin de utilizar de manera adecuada un compuesto de 1,2,4-tiadiazol descrito en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o solvato del mismo, para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo humanos, se formula normalmente según la práctica farmacéutica estándar como composición farmacéutica, incluyendo uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados.

[0070] En otra realización, la presente invención proporciona combinaciones, preferiblemente combinaciones sinérgicas, de uno o más derivados representados por las fórmulas generales (C) y (F) con uno o más fármacos biológicamente activos, seleccionándose preferiblemente del grupo que consiste en agentes neuroprotectores e inhibidores de deposición de α -sinucleína. Tal como es habitual en la técnica, la evaluación de un efecto sinérgico en una combinación de fármacos se puede realizar mediante el análisis de la cuantificación de las interacciones entre fármacos individuales, utilizando el principio del efecto medio descrito por Chou et al. en Adv. Enzyme Reg. (1984) 22:27. Brevemente, este principio afirma que las interacciones (sinergismo, aditividad, antagonismo) entre dos fármacos se pueden cuantificar utilizando el índice de combinación (de aquí en adelante referido como CI) definido por la siguiente ecuación:

$$CI_x = \frac{ED_x^{1c}}{ED_x^{1a}} + \frac{ED_x^{2c}}{ED_x^{2a}}$$

en la que ED_x es la dosis del primer fármacos o respectivamente el segundo fármaco utilizando solo (1a, 2a), o en combinación con el segundo o respectivamente el primer fármaco (1c, 2c), que es necesaria para producir un efecto determinado. Dichos primer y segundo fármaco presentan efectos sinérgicos o aditivos o antagonistas dependiendo de dicho $CI < 1$, $CI = 1$, ó $CI > 1$, respectivamente. Tal como se explicará con más detalle a continuación en la presente invención, este principio se puede aplicar a un conjunto de efectos deseables, tales como, pero sin limitación, una actividad contra trastornos neurodegenerativos.

[0071] El término "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente invención en relación con las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas significa cualquier material o sustancia con la que el principio activo, es decir, el derivado de 1,2,4-tiadiazol de las fórmulas generales (C) o (F), y opcionalmente el agente neuroprotector o el inhibidor de la deposición de α -sinucleína, se puede formular a efectos de facilitar su aplicación o diseminación al locus a tratar, por ejemplo, mediante la disolución, dispersión o difusión de dicha composición y/o facilita su almacenamiento, transporte o manipulación sin afectar a su efectividad. El portador farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido o un gas que se ha comprimido para formar un líquido, es decir, las composiciones de la presente invención se pueden utilizar de manera adecuada como concentrados, emulsiones, soluciones, granulados, polvos, pulverizadores, aerosoles, pélets o polvos.

[0072] Los portadores farmacéuticas adecuados para la utilización en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación son bien conocidos para los expertos en la materia. No existe ninguna limitación particular en su selección en la presente invención, aunque, debido a la solubilidad normalmente baja o muy baja de los derivados de la presente invención, se prestará especial atención a la selección de las combinaciones de portadores

adecuados que pueden ayudar a su formulación correcta a la vista del perfil de liberación con el tiempo esperado. Entre dichos portadores farmacéuticos adecuados se incluyen aditivos, tales como agentes humectantes, agentes dispersantes, agentes de adhesión, adhesivos, agentes emulsionantes o activos de superficie, agentes espesantes, agentes complejantes, agentes gelificantes, disolventes, agentes de recubrimiento, agentes antibacterianos y agentes antifúngicos (por ejemplo, fenol, ácido sórbico, clorobutanol), agentes isotónicos (tales como azúcares o cloruro sódico) y similares, siempre que éstos sean consistentes con la práctica farmacéutica, es decir, portadores y aditivos que no creen un daño permanente a los mamíferos.

[0073] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar de cualquier manera conocida, por ejemplo, mediante mezclado homogéneo, disolución, secado por pulverizado, recubrimiento y/o molienda de los principios activos, en un procedimiento de una etapa o múltiples etapas, con el material portador seleccionado y, cuando sea apropiado, también se pueden preparar los otros aditivos, tales como agentes activos de superficie, mediante micronización, por ejemplo, en vista a obtenerlos en forma de microesferas que tienen normalmente un diámetro de aproximadamente 1 a 10 μm , concretamente para la fabricación de microcápsulas para la liberación controlada o prolongada del principio o principios biológicamente activos.

[0074] Los agentes activos de superficie adecuados a utilizar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son tensoactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tiene buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y/o humectantes. Entre los tensoactivos aniónicos adecuados se incluyen tanto jabones solubles en agua como agentes activos de superficie sintéticos solubles en agua. Los jabones adecuados son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio no sustituidos o sustituidos de ácidos grasos superiores ($\text{C}_{10}\text{-C}_{22}$), por ejemplo, las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales obtenibles de aceite de coco o aceite de sebo. Entre los tensoactivos sintéticos se incluyen sales de sodio o calcio de ácidos poliacrílicos; sulfonatos y sulfatos grasos; derivados de benzimidazol sulfonados y alquilariilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos están normalmente en forma de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio no sustituido o sales de amonio sustituido con un radical alquilo o acilo que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, la sal de sodio o calcio de ácido lignosulfónico o ácido dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos de alcoholes grasos obtenidos de ácidos grasos naturales, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ésteres de ácido sulfúrico o sulfónico (tales como lauril sulfato sódico) y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados de benzimidazol sulfonados adecuados contienen preferiblemente de 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilariilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o alcanolamina de ácido dodecylbencenosulfónico o ácido dibutil-naftalensulfónico o un producto de condensación de naftaleno-ácido sulfónico/formaldehído. También son adecuados los correspondientes fosfatos, por ejemplo, sales de éster de ácido fosfórico y un aducto de p-nonilfenol con etileno y/o óxido de propileno, o fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados para este objetivo son los fosfolípidos naturales (originarios de células animales o vegetales) o fosfolípidos sintéticos del tipo cefalina o lecitina, tales como, por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardiolipina, dioctanil-fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina y sus mezclas.

[0075] Entre los tensoactivos no iónicos adecuados se incluyen derivados polietoxilados y polipropoxilados de alquilfenoles, alcoholes grasos, ácidos grasos, aminas o amidas alifáticas que contienen por lo menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarenosulfonatos y dialquilsulfosuccinatos, tales como derivados de poliglicol éter de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos grasos saturados e insaturados y alquilfenoles, conteniendo dichos derivados preferiblemente 3 a 10 grupos glicol éter y 8 a 10 átomos de carbono en el grupo hidrocarburo (alifático) y 6 a 18 átomos de carbono en el grupo alquilo del alquilfenol. Más tensoactivos no iónicos adecuados son aductos solubles en agua de óxido de polietileno con polipropilenglicol, etilendiamina-polipropilenglicol que contiene de 1 a 10 átomos de carbono en la cadena de alquilo, cuyo aducto contiene de 20 a 250 grupos de etilenglicol éter y/o 10 a 100 grupos de propilenglicol éter. Dichos compuestos contienen normalmente de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Ejemplos representativos de tensoactivos no iónicos son nonilfenol-polietoxietanol, éteres poliglicólicos de aceite de ricino, aductos de óxido de polipropileno/polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxi-etanol. Los ésteres de ácido graso de polietileno sorbitano (tal como trioleato de polioxi-etileno sorbitano), glicerol, sorbitano, sacarosa y pentaeritritol son también tensoactivos no iónicos adecuados.

[0076] Entre los tensoactivos catiónicos se incluyen sales de amonio cuaternario, preferiblemente haluros, que tienen cuatro radicales hidrocarburo sustituidos con halógeno, fenilo, fenilo sustituido o hidroxilo; por ejemplo, sales de amonio cuaternario que contienen como N-sustituyente por lo menos un radical alquilo $\text{C}_8\text{-C}_{22}$ (por ejemplo, cetilo, laurilo, palmitilo, miristilo, oleilo y similares) y, como sustituyentes adicionales, alquilos inferiores no sustituidos o halogenados, radicales bencil y/o hidroxilo-alquilo C_{1-4} .

[0077] Una descripción más detallada de agentes activos de superficie para este objetivo se pueden encontrar, por ejemplo, en "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch", 2nd ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) y "Enciclopedia of Surfactants (Chemical

Publishing Co., New York, 1981).

[0078] Se pueden incluir agentes formadores de estructura, agentes espesantes o agentes formadores de geles en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la presente invención. Dichos agentes adecuados son en particular ácido silícico altamente dispersado, tal como el producto comercialmente disponible bajo el nombre comercial de Aerosil; bentonitas; sales de tetraalquil amonio de montmorillonitas (por ejemplo, productos comercialmente disponibles bajo el nombre comercial de Bentone), donde cada uno de los grupos alquilo puede contener de 1 a 20 átomos de carbono; cetostearil alcohol y productos de aceite de ricino modificado (por ejemplo, el producto comercialmente disponible bajo el nombre comercial de Antisettle).

[0079] Entre los agentes gelificantes que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la presente invención se incluyen, pero sin limitación, derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, y similares; gomas naturales, tales como goma arábiga, goma xantana, goma tragacanto, goma guar y similares; gelatina; dióxido de silicio; polímeros sintéticos, tales como carbómeros y mezclas de los mismos. La gelatina y celulosas modificadas representan una clase preferida de agentes gelificantes.

[0080] Entre otros agentes opcionales que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la presente invención se incluyen aditivos, tales como óxido de magnesio; colorantes azo; pigmentos orgánicos e inorgánicos, tales como dióxido de titanio; absorbentes UV; estabilizantes; agentes enmascarantes de olores; potenciadores de la viscosidad; antioxidantes, tales como, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y similares y mezclas de los mismos; conservantes, tales como, por ejemplo, sorbato de potasio, benzoato de sodio, ácido ascórbico, galato de propilo, alcohol bencilico, metil paraben, propil paraben y similares; agentes secuestrantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético; agentes aromatizantes, tales como vanilina natural; tampones, tales como ácido cítrico y ácido acético; agentes de ampliación o de carga, tales como silicatos, tierras diatomáceas, óxido de magnesio u óxido de aluminio; agentes de densificación, tales como sales de magnesio, y mezclas de los mismos.

[0081] Se pueden incluir ingredientes adicionales a efectos de controlar la duración de la acción del ingrediente biológicamente activo en las composiciones y preparaciones combinadas de la presente invención. Las composiciones de liberación controlada se pueden conseguir por tanto mediante la selección de los portadores de polímero apropiados, tales como, por ejemplo, poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina y similares. La velocidad de liberación del fármaco y duración de acción también se pueden controlar mediante la incorporación del principio activo en partículas, por ejemplo, microcápsulas de una sustancia polimérica, tal como hidrogeles, ácido poliláctico, hidroximetilcelulosa, metacrilato de polimetil y el resto de polímeros descritos anteriormente. Dichos métodos incluyen sistemas de liberación de fármacos en coloides, tales como liposomas, microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas y así sucesivamente. Dependiendo de la ruta de administración, la composición farmacéutica o preparación combinada de la presente invención pueden requerir recubrimientos protectores.

[0082] Las formas farmacéuticas adecuadas para la utilización inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de los mismos. Los portadores habituales para este objetivo incluyen por tanto tampones acuosos biocompatibles, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, agentes complejantes, tales como ciclodextrinas y similares, y mezclas de los mismos.

[0083] Con el fin de utilizar de manera adecuada los compuestos descritos en la presente invención – representados por las fórmulas estructurales (C) o (F) – para fines terapéuticos o profilácticos, dichos compuestos se administran preferiblemente de manera que una dosis diaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 mg a 75 mg por kg de peso corporal, administrándose dicha dosis diaria, si se requiere, en subdosis divididas. En general, se administrarán dosis inferiores cuando se utiliza una ruta parenteral. De este modo, por ejemplo, para la administración intravenosa, se utilizará preferiblemente una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se utilizará preferiblemente una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 25 mg por kg de peso corporal. Según una realización particular, la ruta de administración prevista para los compuestos de la presente invención es la administración oral, particularmente en forma de comprimido. Habitualmente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente de 1 mg a 500 mg de un compuesto de la presente invención.

[0084] Otra realización de la presente invención incluye los diversos precursores o formas “profármaco” de los compuestos de la presente invención. Puede ser deseable formular los compuestos de la presente invención en forma de una especie química que por sí sola no es biológicamente activa de una manera significativa, pero que cuando se libera al cuerpo de un ser humano o un mamífero superior experimentará una reacción química catalizada por la función normal del cuerpo, *inter alia*, enzimas presentes en el estómago o en suero sanguíneo, teniendo dicha

reacción química el efecto de liberar un compuesto tal como se define en la presente invención. De este modo, el término "profármaco" se refiere a estas especies que se convierten *in vivo* en el principio farmacéutico activo.

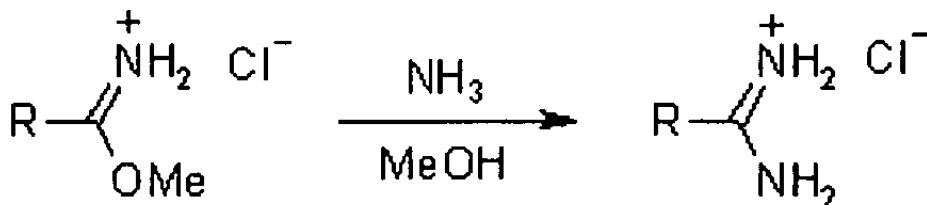
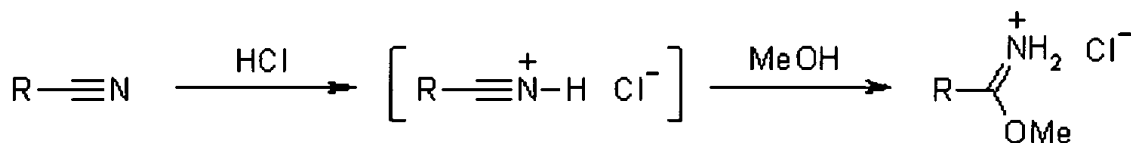
[0085] Los profármacos de la presente invención pueden presentar cualquier forma adecuada para el formulador, por ejemplo, los ésteres son formas no limitantes de profármaco habituales. En el presente caso, sin embargo, el profármaco puede existir necesariamente en una forma en la que se rompe un enlace covalente por la acción de una enzima presente en el locus diana. Por ejemplo, se puede romper selectivamente un enlace covalente C-C por una o más enzimas en dicho locus diana y, por lo tanto, se puede utilizar un profármaco en una forma distinta a la de un precursor fácilmente hidrolizable, *inter alia* un éster, una amida y similares.

[0086] Para los objetivos de la presente invención, el término "profármaco terapéuticamente adecuado" se define en la presente invención como "un compuesto modificado de tal manera que se transforma *in vivo* en la forma terapéuticamente activa, ya sea por medio de una única transformación biológica o mediante múltiples transformaciones biológicas, cuando se pone en contacto con los tejidos de humanos o mamíferos a los que se ha administrado el profármaco y sin demasiada toxicidad, irritación o respuesta alérgica y consigue el resultado terapéutico deseado.

[0087] Los siguientes ejemplos se muestran con fines únicamente ilustrativos y no constituyen una lista exhaustiva de compuestos que se pueden producir y utilizar según los principios generales de la presente invención mencionados anteriormente.

Ejemplos 1 – formación de amidina

[0088] Se han preparado diversas amidinas ilustrativas correspondientes a la fórmula estructural (II) indicada anteriormente en la presente invención según la etapa (a) del esquema 1, de manera más esquemática tal como se muestra a continuación:



[0089] El compuesto nitrilo RCN de partida anterior, en el que R corresponde a (fenilo sustituido con R₁, R₂, R₃, R₄, R₅)-CR₁₂R₁₃- en la fórmula estructural (I) del esquema 1, se trata en primer lugar con HCl gaseoso en una mezcla de cloroformo anhidro y metanol para proporcionar el clorhidrato de imino éter mostrado anteriormente. Posteriormente, la mezcla se trata con amoníaco puro para producir el compuesto de amidina deseado.

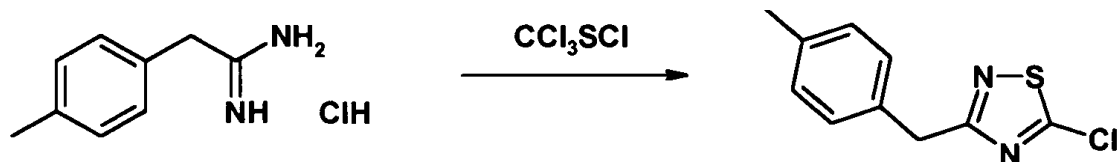
Ejemplos 2 a 13 – síntesis de derivados de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol

[0090] Los intermediarios derivados de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol representados por la fórmula estructural (III) en la etapa (b) del esquema 1 se han obtenido según el siguiente procedimiento detallado:

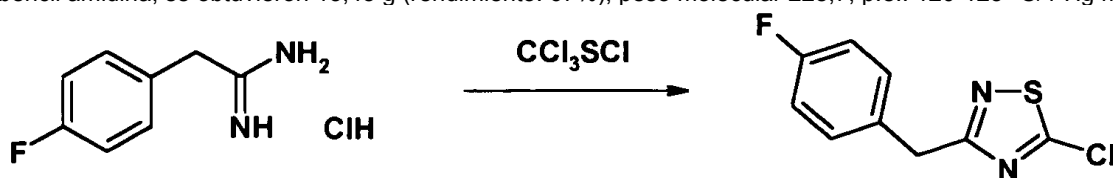
En un matraz de tres bocas de 500 mL equipado con un agitador mecánico, un embudo goteador y un termómetro, se cargó diclorometano (DCM) (130 mL) y se suspendió el clorhidrato de amidina apropiado del ejemplo 1 (0,1 mol) en el mismo después de una agitación eficaz. A continuación, se añadió perclorometil mercaptano (16,73 g, 0,09 mol) a la suspensión. La solución agitada se enfrió hasta -14°C utilizando un baño de enfriamiento en hielo de cloruro de amonio. A continuación, se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH (20 g, 0,5 moles disueltos en 30 ml de agua destilada) a la solución después de una agitación eficaz manteniendo la temperatura por debajo de -8°C. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otra hora dejando que la temperatura subiera hasta temperatura ambiente. El NaCl precipitado se filtró y se lavó con DCM. La fase orgánica

del filtrado se separó y se guardó. La fase acuosa se lavó tres veces con 20 ml de DCM. Las fases orgánicas recogidas que incluían la solución guardada previamente se lavaron cuatro veces con agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se destiló a vacío elevado utilizando una columna de Vigreux encamisada al vacío. De esta manera, se obtuvieron los siguientes compuestos y se caracterizaron por su punto de ebullición (p.e.) y peso molecular:

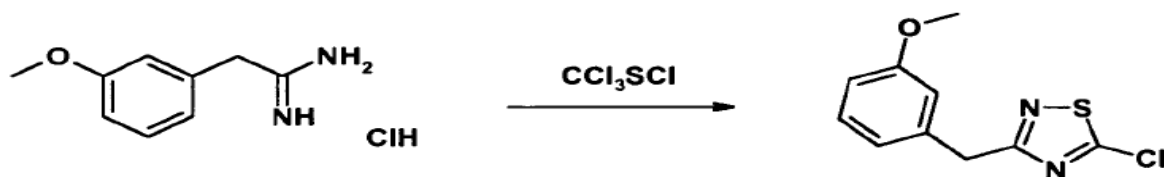
5-cloro-3-(4-metilbencil)-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 2): partiendo de 31,8 g (172 mmol) de clorhidrato de 4-metilbencil amidina, se obtuvieron 16,7 g (rendimiento 48%); peso molecular 224,7, p.e. 130-135 °C/1 Hg mm.



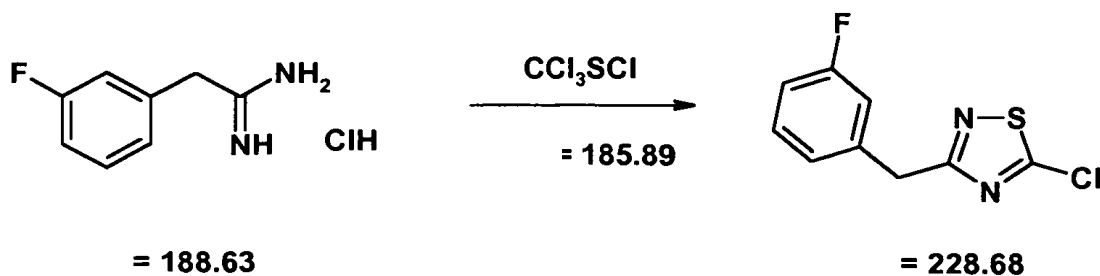
5-cloro-3-(4-fluorobencil)-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 3): partiendo de 18,4 g (97,5 mmol) de clorhidrato de 4-fluorobencil amidina, se obtuvieron 13,45 g (rendimiento: 67%); peso molecular 228,7, p.e.: 120-125 °C/1 Hg mm.



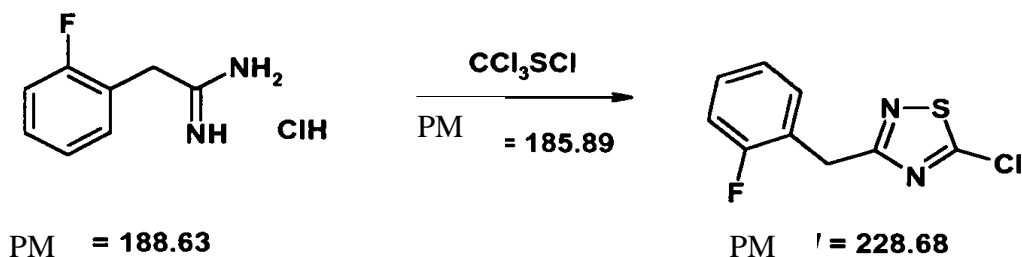
5-cloro-3-(3-metoxibencil)-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 4): partiendo de 84,8 g (423 mmol) de clorhidrato de 3-metoxibencil amidina, se obtuvieron 68,7 g (rendimiento: 75%); peso molecular 240,7, p.e.: 132-135 °C/1 Hg mm.



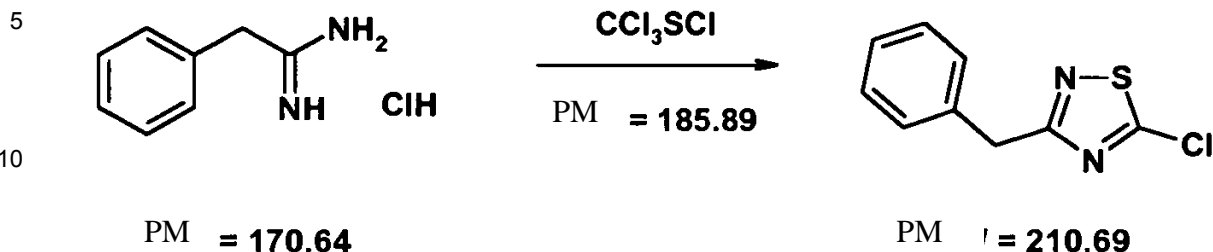
5-cloro-3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 5): partiendo de clorhidrato de 2-(3-fluoro-fenil)-acetamidina (8,87 g, 47 mmol), se obtuvieron 4,08 g (rendimiento 38%); p.e.: 98-100°C/0,1 Hg mm.



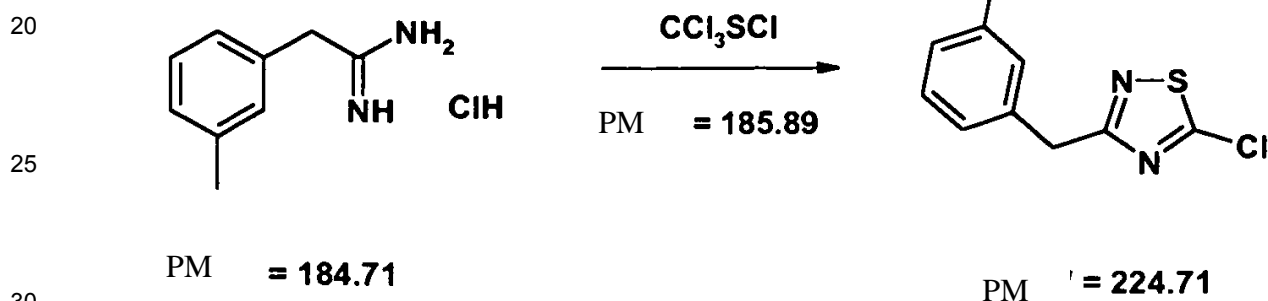
5-cloro-3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 6): partiendo de clorhidrato de 2-(2-fluoro-fenil)-acetamidina (18,1 g, 96 mmol), se obtuvieron 10,6 g (rendimiento 48%); p.e.: 105-107°C/0,1 Hg mm.



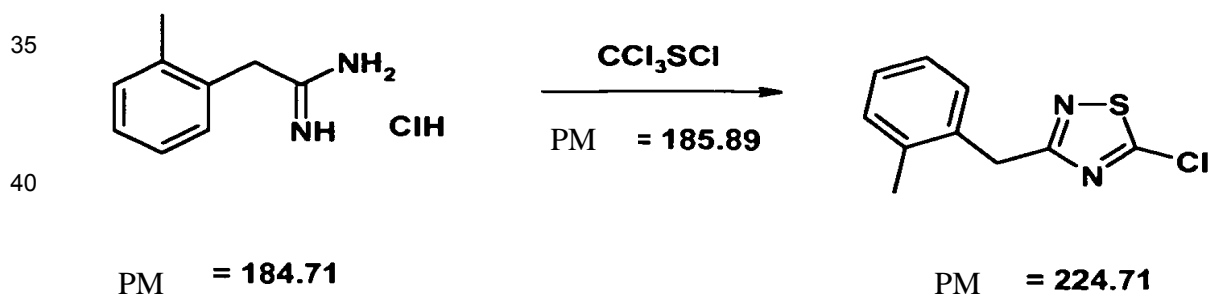
3-bencil-5-cloro-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 7) partiendo de clorhidrato de fenil-acetamidina (10,5 g; 61,4 mmol), se obtuvieron 3,3 g (rendimiento 25%); p.e.: 102-104°C/0,1 Hg mm.



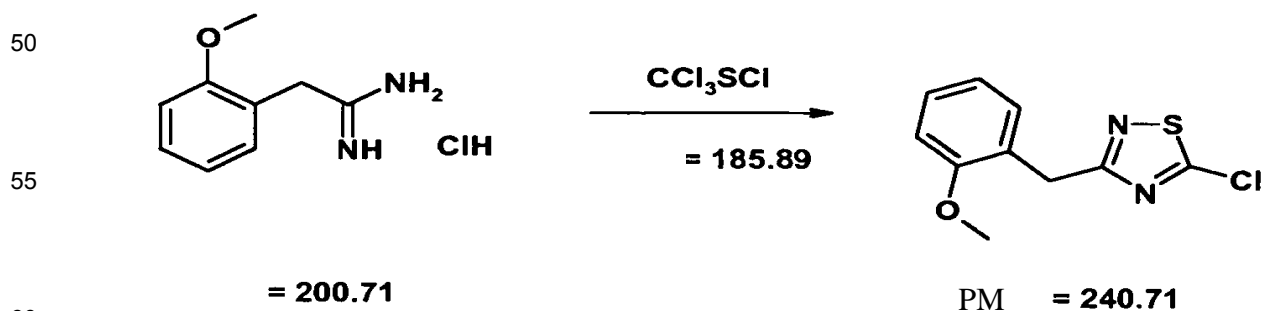
5-cloro-3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 8) partiendo de clorhidrato de 2-*m*-tolil-acetamidina (16,62 g; 90 mmol), se obtuvieron 9,8 g (rendimiento 48%); p.e.: 114-118°C/0,2 Hg mm.



5-cloro-3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 9) partiendo de clorhidrato de 2-*o*-tolil-acetamidina (17,55 g; 95 mmol), se obtuvieron 10,2 g (rendimiento 48 %); p.e.: 112-114°C/0,2 Hg mm.

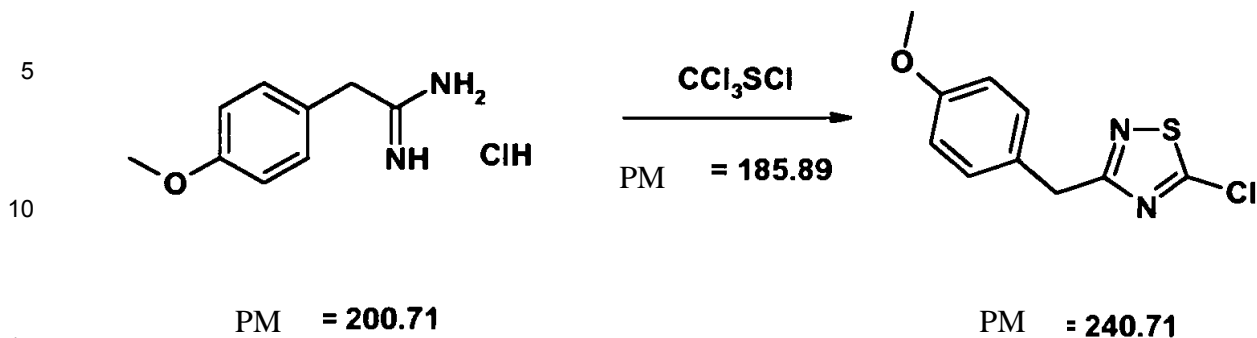


5-cloro-3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 10) partiendo de clorhidrato de 2-(2-metoxi-fenil)-acetamidina (19,07 g; 95 mmol), se obtuvieron 12,1 g (rendimiento 53 %); p.e.: 132-134°C/1 Hg mm.

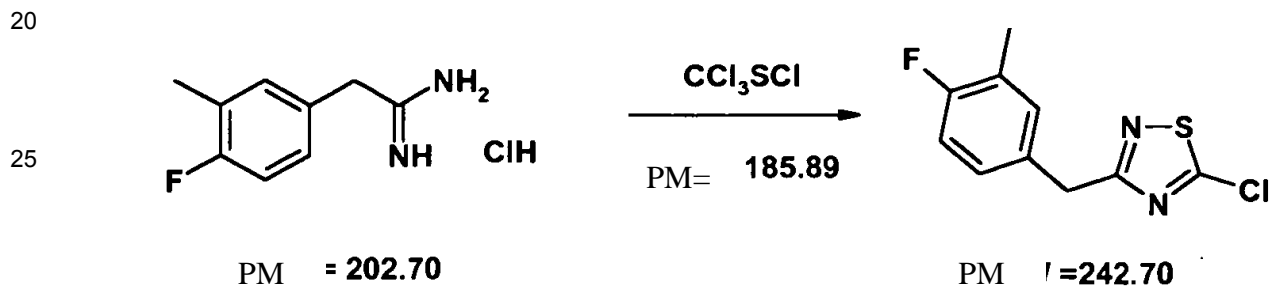


5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 11) partiendo de clorhidrato de 2-(4-metoxi-fenil)-

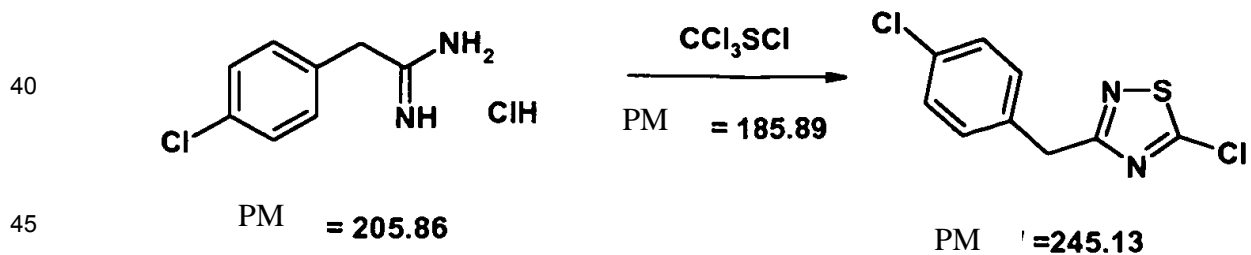
acetamidina (16,05 g; 80 mmol), se obtuvieron 6,2 g (rendimiento 32 %); p.e.: 138-140°C/1 Hg mm.



5-cloro-3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 12) partiendo de clorhidrato de 2-(3-metil-4-fluoro-fenil)-acetamidina (15,70 g; 77,46 mmol), se obtuvieron 7,3 g (rendimiento 39 %); p.e.: 113-115°C/0,5 Hg mm.

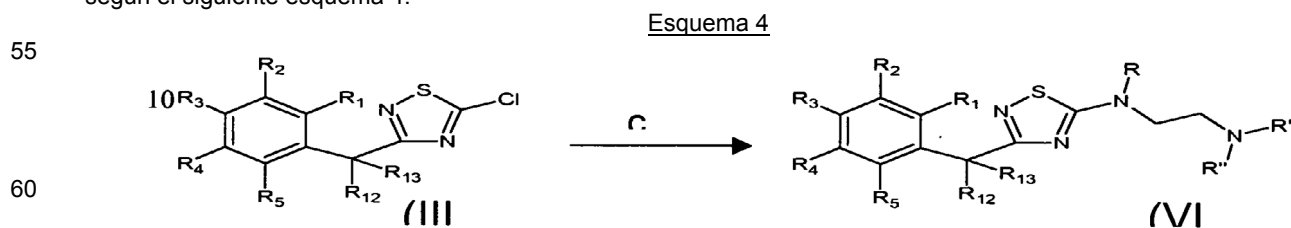


5-cloro-3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol (ejemplo 13) partiendo de clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-acetamidina (189 g; 918 mmol), se obtuvieron 39,7 g (rendimiento 20 %); p.e.: 132-135°C/1 Hg mm.

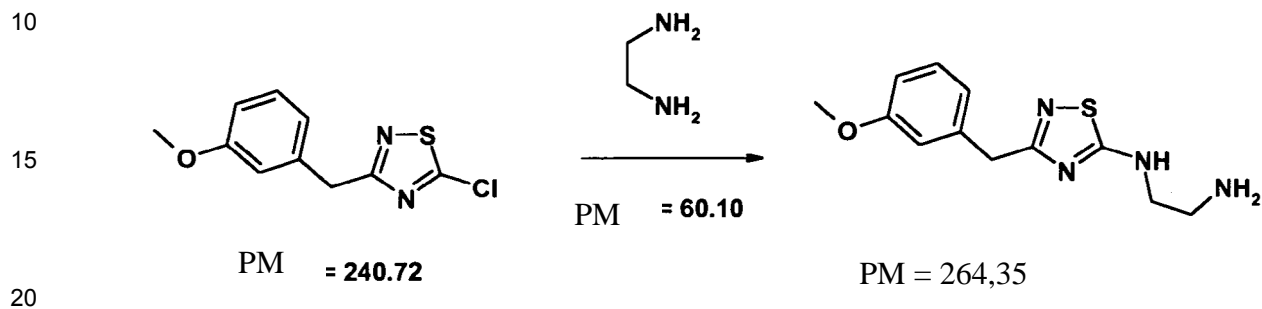


Ejemplos 75 a 182 – sustitución nucleofílica con diaminas no cíclicas en derivados de 5-cloro-3-(sustituido en bencilo)-1,2,4-tiadiazol

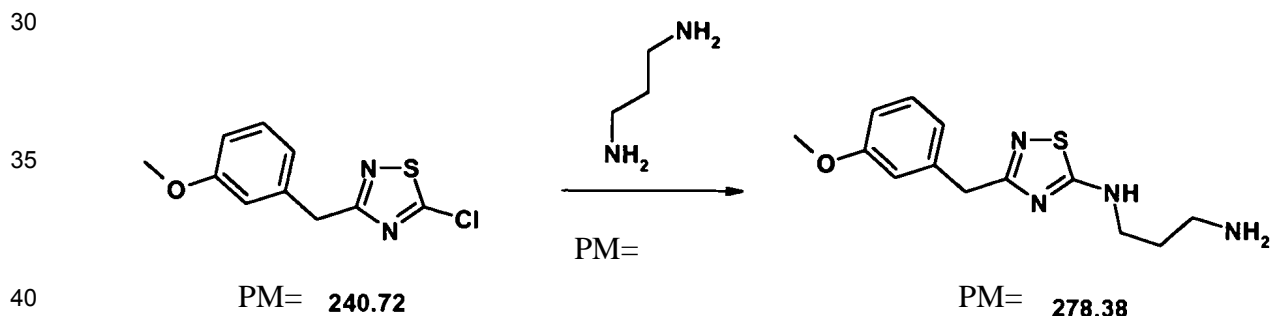
[0091] Los intermedios derivados de 1,2,4-tiadiazol representados por la fórmula estructural (VI) se han obtenido según el siguiente esquema 4.



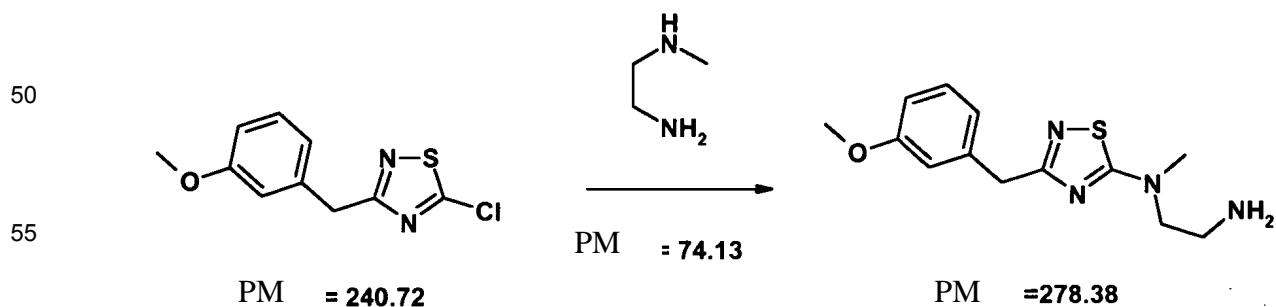
- 5 • Se obtuvieron 639 mg (rendimiento 58%) de *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 75) partiendo del 5-cloro-3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol (1,0 g; 4,15 mmol) del ejemplo 4 y etilendiamina (1,25 g; 20,77 mmol) después de un tiempo de reacción de 5 horas.



- 25 • Se obtuvieron 533 mg (rendimiento 58%) de *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 76) partiendo del 5-cloro-3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol del ejemplo 4 (800 mg; 3,23 mmol) y propilendiamina (1,23 g; 16,62 mmol) después de un tiempo de reacción de 5 horas.

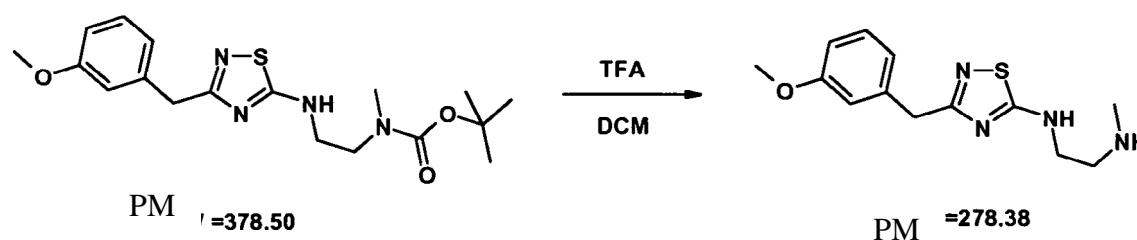
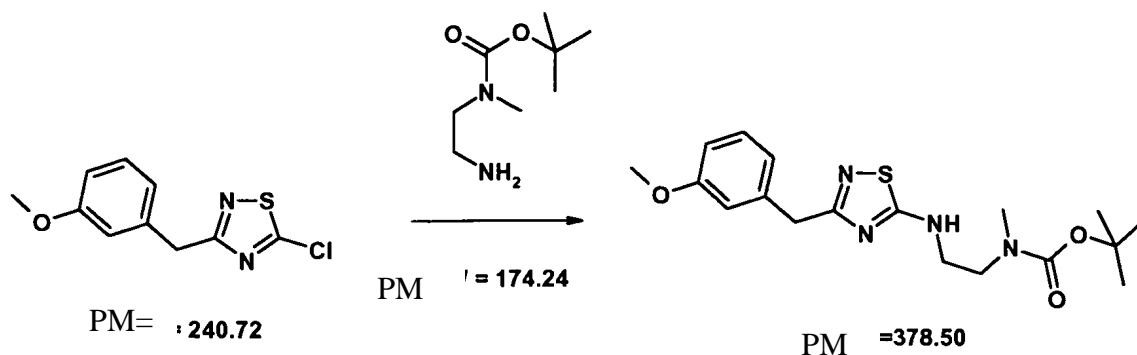


- 45 • Se obtuvieron 578 mg (rendimiento 62%) de *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 77) partiendo del 5-cloro-3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol del ejemplo 4 (800 mg; 3,23 mmol) y *N*-metil-etilendiamina (1,23 g; 16,6 mmol; 1,46 ml) después de un tiempo de reacción de 100 minutos.



- 60 • Se prepararon 85 mg (rendimiento 15%) de *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 78) en dos etapas de la siguiente manera. En primer lugar, se obtuvieron 786 mg (rendimiento 100%) de *N*-

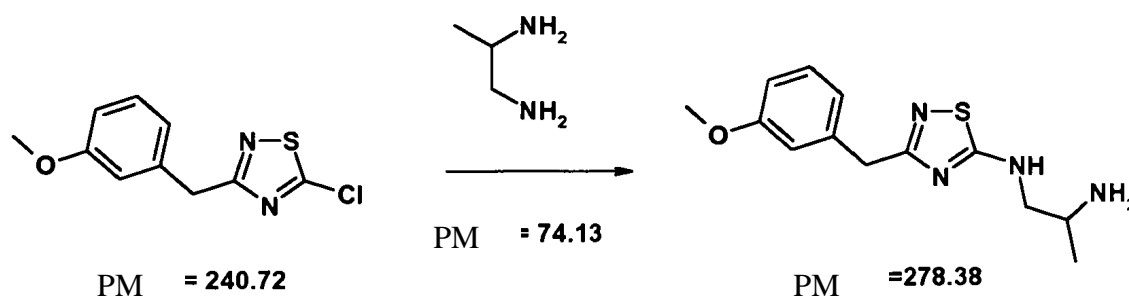
Boc-N-metil-N'-[3-(3-metoxibencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina según el procedimiento anterior después de un tiempo de reacción de 3 horas, partiendo del 5-cloro-3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol (500 mg; 2,08 mmol) del ejemplo 4 y *N*-Boc-*N*-metil-etilendiamina. La muestra protegida con Boc obtenida (786 mg; 2,08 mmol) se recibió en DCM (4 ml) y se añadió gota a gota TFA (2 ml) a la mezcla. La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La evolución de la reacción se controló mediante TLC utilizando DCE-EtOH 10:1 como mezcla eluyente. El pH de la mezcla de reacción se fijó a 11 mediante la adición de carbonato de sodio acuoso al 10%. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó en una almohadilla de sílice eluyendo con cloroformo para producir el producto del título.



40

45

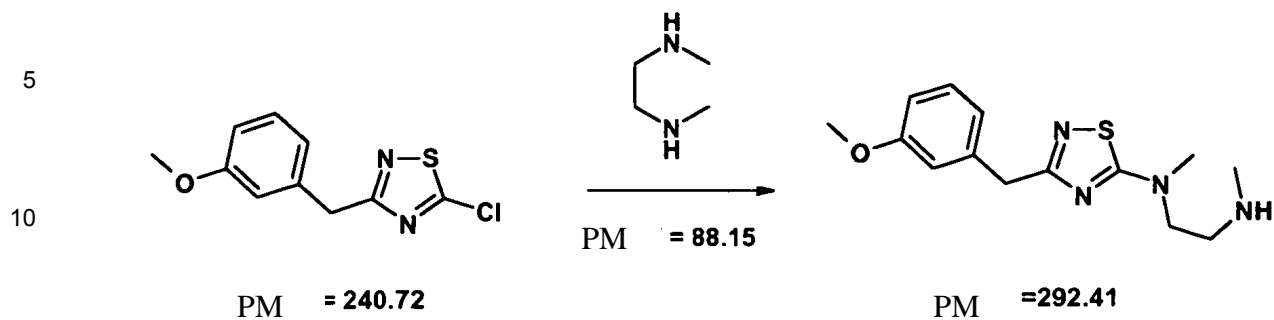
• Se obtuvieron 278 mg (rendimiento 48%) de *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 79) partiendo del 5-cloro-3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol del ejemplo 4 (500 mg; 2,08 mmol) y 2-metil-etilendiamina (770 mg; 10,4 mmol) después de un tiempo de reacción de 100 minutos.



60

• Se obtuvieron 283 mg (rendimiento 47%) de *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 80) partiendo del 5-cloro-3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol (500 mg; 2,08 mmol) y *N,N*-dimetil-

etilendiamina (915 mg; 10,4 mmol) después de un tiempo de reacción de 100 minutos.



[0092] Por analogía con el ejemplo 75, los siguientes compuestos intermedios también se sintetizan a partir de etilendiamina y el correspondiente derivado de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales mencionadas anteriormente:

- 20
- *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 81),
 - *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 82),
 - *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 83),
 - *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 84),
 - 25 • *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 85),
 - *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 86),
 - *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 87),
 - *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 88),
 - *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 89),
 - 30 • *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 90), y
 - *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina (ejemplo 91).

[0093] Por analogía con el ejemplo 76, los siguientes compuestos intermedios también se sintetizan a partir de propilendiamina y el correspondiente derivado de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales mencionadas anteriormente:

- 35
- *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 92),
 - *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 93),
 - *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 94),
 - *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 95),
 - 40 • *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 96),
 - *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 97),
 - *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 98),
 - *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 99),
 - *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 100),
 - 45 • *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 101), y
 - *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina (ejemplo 102).

[0094] Por analogía con el ejemplo 77, los siguientes compuestos intermedios también se sintetizan a partir de etilendiamina y el correspondiente derivado de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales mencionadas anteriormente:

- 50
- *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 103),
 - *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 104),
 - *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 105),
 - *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 106),
 - 55 • *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 107),
 - *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 108),
 - *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 109),
 - *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 110),
 - *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 111),
 - 60 • *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 112), y
 - *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 113).

[0095] Por analogía con el ejemplo 78, los siguientes compuestos intermedios también se sintetizan a partir de etilendiamina y el correspondiente derivado de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales mencionadas anteriormente:

- 5 • *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 114),
- *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 115),
- *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 116),
- *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 117),
- *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 118),
- 10 • *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 119),
- *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 120),
- *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 121),
- *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 122),
- *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 123), y
- 15 • *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina (ejemplo 124).

[0096] Por analogía con el ejemplo 79, los siguientes compuestos intermedios también se sintetizan a partir de propilendiamina y el correspondiente derivado de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales mencionadas anteriormente:

- 20 • *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 125),
- *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 126),
- *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 127),
- *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 128),
- *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 129),
- 25 • *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 130),
- *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 131),
- *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 132),
- *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 133),
- *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 134), y
- 30 • *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina (ejemplo 135).

[0097] Por analogía con el ejemplo 80, los siguientes compuestos intermedios también se sintetizan a partir de etilendiamina y el correspondiente derivado de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales mencionadas anteriormente:

- 35 • *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 136),
- *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 137),
- *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 138),
- *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 139),
- *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 140),
- 40 • *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 141),
- *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 142),
- *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 143),
- *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 144),
- *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 145), y
- 45 • *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina (ejemplo 146).

[0098] Los siguientes compuestos intermedios también se sintetizan a partir de *N,N'*-dietiletilendiamina y el correspondiente derivado de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales mencionadas anteriormente:

- 50 • *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 147),
- *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 148),
- *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 149),
- *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 150),
- *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 151),
- 55 • *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 152),
- *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 153),
- *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 154),
- *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 155),
- *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 156),
- 60 • *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 157), y
- *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina (ejemplo 158).

[0099] Los siguientes compuestos intermedios también se sintetizan a partir de *N,N*-diisopropiletilendiamina y el derivado pertinente de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales mencionadas anteriormente:

- 5
- *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 159),
 - *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 160),
 - *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 161),
 - *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 162),
 - *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 163),

10

 - *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 164),
 - *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 165),
 - *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 166),
 - *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 167),
 - *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 168),

15

 - *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 169), y
 - *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-*N,N*-diisopropil-etano-1,2-diamina (ejemplo 170).

[0100] Los siguientes compuestos intermedios también se sintetizan a partir de 1,4-diaminobutano y el derivado pertinente de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales mencionadas anteriormente:

- 20
- *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 171),
 - *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 172),
 - *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 173),
 - *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 174),

25

 - *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 175),
 - *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 176),
 - *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 177),
 - *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 178),
 - *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 179),

30

 - *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 180),
 - *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 181), y
 - *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-butano-1,4-diamina (ejemplo 182).

[0101] Los siguientes compuestos intermedios también se sintetizan a partir de 1,5-diaminopentano y el derivado pertinente de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales mencionadas anteriormente:

- 35
- *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 183),
 - *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 184),
 - *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 185),

40

 - *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 186),
 - *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 187),
 - *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 188),
 - *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 189),
 - *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 190),

45

 - *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 191),
 - *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 192),
 - *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 193), y
 - *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-pentano-1,5-diamina (ejemplo 194).

[0102] Los siguientes compuestos intermedios también se sintetizan a partir del 1,6-diaminohexano y los derivados de 3-(sustituidos en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol pertinentes de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales mencionadas anteriormente:

- 50
- *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 195),
 - *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 196),

55

 - *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 197),
 - *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 198),
 - *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 199),
 - *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 200),
 - *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 201),

60

 - *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 202),
 - *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 203),

- *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 204),
- *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 205), y
- *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-hexano-1,6-diamina (ejemplo 206).

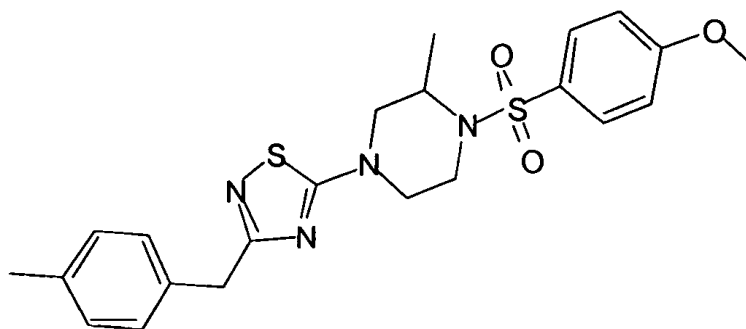
5 Ejemplos 207 - N-sulfonilación de intermedios derivados de 1,2,4-tiadiazol representados por las fórmulas estructurales (VI)

10 **[0103]** Los compuestos 1,2,4-tiadiazol representados por las fórmulas estructurales (C) y (F) se han obtenido según la figura 2 mediante la reacción de un intermedio derivado de 1,2,4-tiadiazol representado por la fórmula estructural (VI) con un haluro de aril o heteroaril sulfonilo, tal como, pero sin limitación, un cloruro de arilsulfonilo que tiene la fórmula estructural (V-B).

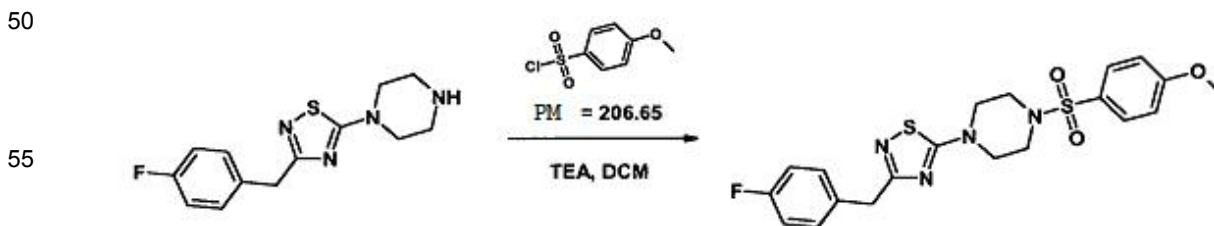
15 **[0104]** Al intermedio derivado de 1,2,4-tiadiazol sustituido representado por la fórmula estructural (VI) (250 μ mol) disuelto en DCM (2-3 ml), se añadió TEA (500 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió el derivado de cloruro de aril o heteroarilsulfonilo apropiado (250 μ mol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente hasta el agotamiento total de los productos de partida. La evolución de la reacción se controló mediante TLC utilizando dicloroetano (DCE)-EtOH 10:1 como mezcla eluyente. El tiempo de reacción variaba entre 2 horas y 5 horas. Cuando se completó la reacción, se añadió DCM (2-3 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 5% (5 ml), agua (5 ml), una solución acuosa de Na_2CO_3 al 5%, y agua (5 ml), respectivamente. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó mediante dietil éter para producir el compuesto deseado.

25 **[0105]** Más específicamente, los siguientes compuestos (donde los números de los compuestos se refieren a la tabla 1 siguiente) se han obtenido utilizando el procedimiento detallado mencionado anteriormente:

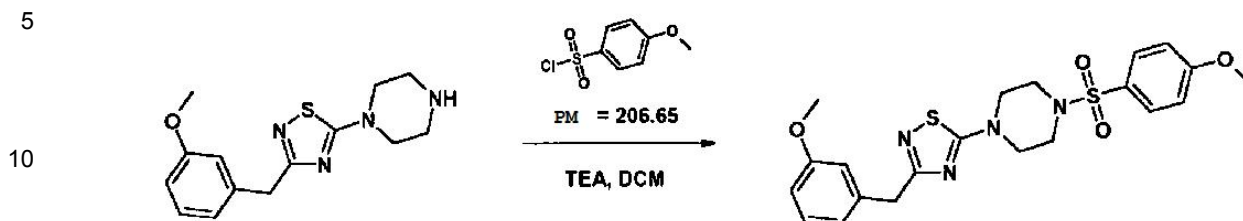
- 30 • compuesto **60**: 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina: partiendo de 3-metil-1-[3-(4-metilbencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina (1,25 mmol) y 1 equivalente de cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo, después de un tiempo de reacción de 4 horas se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 99%.



- 50 • compuesto **74**: 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina: partiendo de 400 mg 1-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina (1,237 mmol) y 1 equivalente de cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo, se obtuvieron 453 mg del compuesto del título después de 3 horas de reacción (rendimiento del 70%).

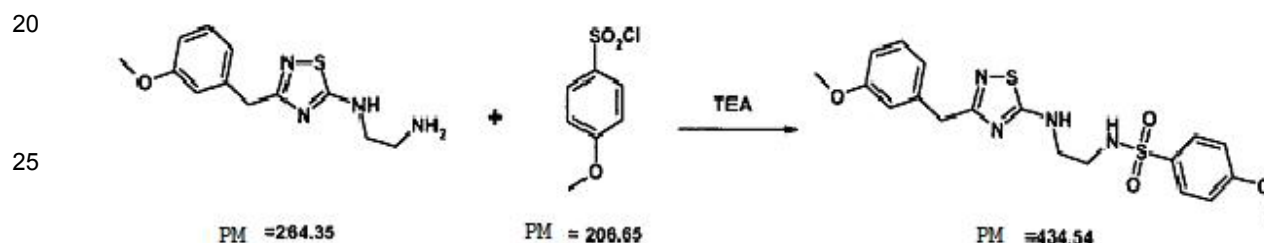


• compuesto **53**: 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina: partiendo de 150 mg 1-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-piperazina (0,517 mmol) y 1 equivalente de cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo, se obtuvieron 156 mg del compuesto del título después de 5 horas de reacción con un rendimiento del 66%.



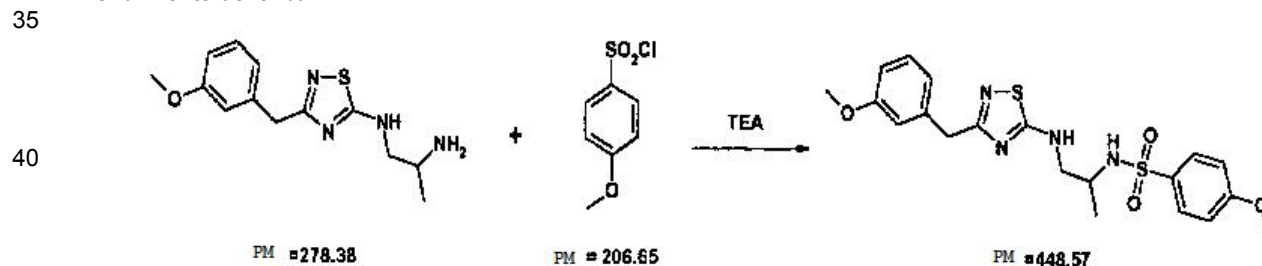
15

• compuesto **209**: *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina: partiendo de la *N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina del ejemplo 75 y cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo, se obtuvieron 135 mg del compuesto del título después de 5 horas de reacción con un rendimiento del 82%.



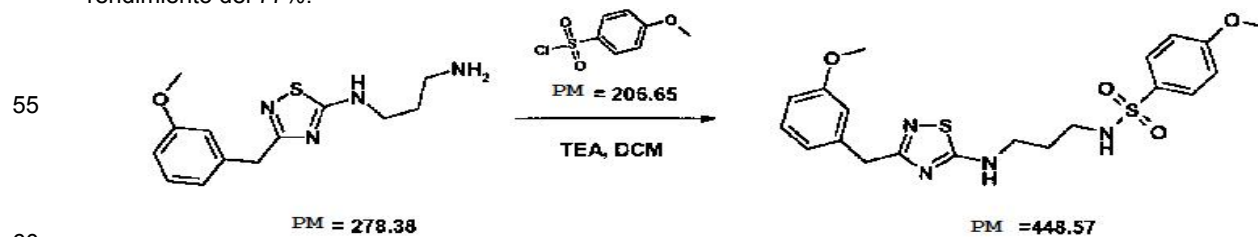
30

• compuesto **210**: *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina: partiendo de la *N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina del ejemplo 79 y cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo, se obtuvieron 149 mg del compuesto del título después de 2 horas de reacción con un rendimiento del 92%.

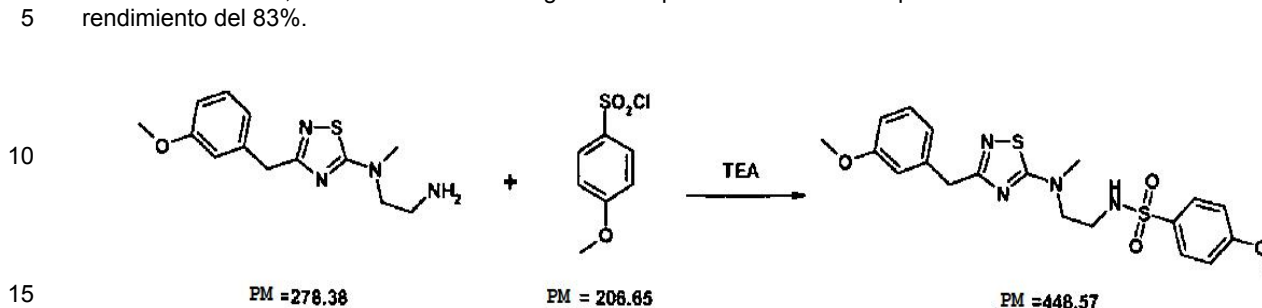


45

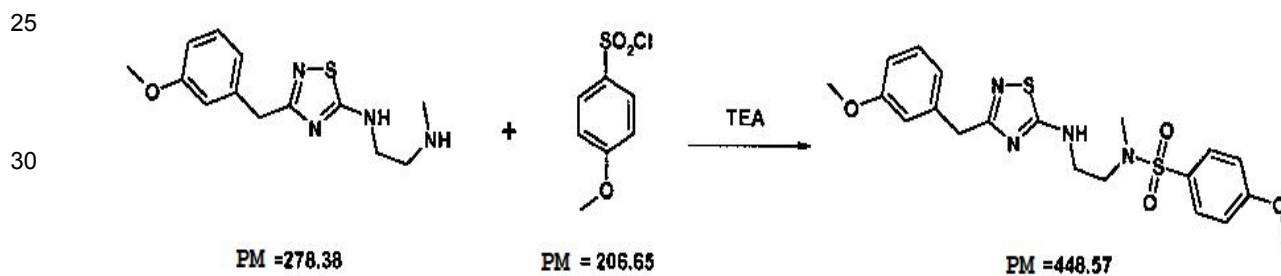
• compuesto **211**: *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina: partiendo de la *N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina del ejemplo 76 y cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo, se obtuvieron 124 mg del compuesto del título después de 5 horas de reacción con un rendimiento del 77%.



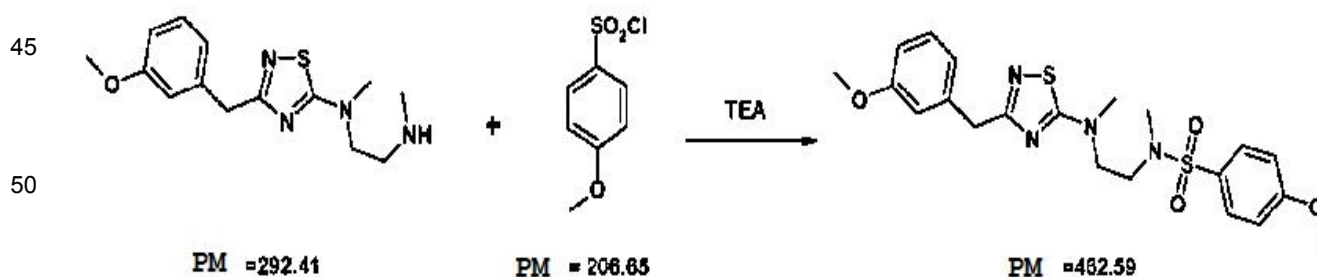
• compuesto **213**: *N*-[4-metoxifenilsulfonyl]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiazol-5-il]-*N*-metiletano-1,2-diamina: partiendo de la *N*-[3-(3-metoxibencil)-[1,2,4]tiazol-5-il]-*N*-metiletano-1,2-diamina del ejemplo 77 y cloruro de 4-metoxifenilsulfonyl, se obtuvieron 133 mg del compuesto del título después de 2 horas de reacción con un rendimiento del 83%.



• compuesto **214**: *N*-[4-metoxifenilsulfonyl]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiazol-5-il]-*N*-metiletano-1,2-diamina: partiendo de la *N*-[3-(3-metoxibencil)-[1,2,4]tiazol-5-il]-*N*-metiletano-1,2-diamina del ejemplo 78 y cloruro de 4-metoxifenilsulfonyl, se obtuvieron 56 mg del compuesto del título después de 2 horas de reacción con un rendimiento del 41 %.



• compuesto **215**: *N'*-[4-metoxifenilsulfonyl]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiazol-5-il]-*N,N*-dimiletano-1,2-diamina: partiendo de la *N*-[3-(3-metoxibencil)-[1,2,4]tiazol-5-il]-*N,N*-dimiletano-1,2-diamina del ejemplo 80 y cloruro de 4-metoxifenilsulfonyl, se obtuvieron 133 mg del compuesto del título después de 2 horas de reacción con un rendimiento del 84%.



Ejemplo 212 – Construcción de una línea celular que sobreexpresa α -sinucleína

[0106] Se construyó un plásmido de expresión de α -sinucleína mediante la subclonación del fragmento *NcoII/XhoI* de 212T-SYN(WT) (Griffioen et al., Biochem Biophys Acta (2006) 1762(3):312-318) que contenía el ADNc de α -sinucleína humana de tipo salvaje que corresponde a un vector de expresión en mamífero estándar pcDNA3.1 (Invitrogen) que da lugar al plásmido pcDNA3.1-SYNwt. Los plásmidos pcDNA3.1 y pcDNA3.1-SYNwt se

transfectaron en células de neuroblastomas humanos (ATCC No. CRL-2267) y se seleccionaron líneas clonales independientes con los plásmidos integrados de forma estable en el genoma. Estas dieron lugar a líneas celulares denominadas M17 (transfectadas con pcDNA3.1) y M17-SYNwt (transfectadas con pcDNA3.1-SYNwt). La sobreexpresión de α -sinucleína en líneas celulares M17-SYNwt se confirmó mediante análisis Western.

5 Ejemplo 213 – Utilización de células que expresan α -sinucleína como modelo para degradación neuronal

10 **[0107]** Debido a los niveles elevados de α -sinucleína, las células M17-SYNwt son sumamente sensibles a paraquat, un factor de riesgo bien conocido de la degeneración neuronal dependiente de sinucleína. En células degeneradas o células muertas, la lactato deshidrogenasa (LDH) sale de las células al medio extracelular debido a la pérdida de integridad de la membrana plasmática. Este principio se utilizó para determinar la citotoxicidad mediante la cuantificación del nivel de LDH expulsada al medio de crecimiento.

15 **[0108]** El método detallado para determinar la citotoxicidad de α -sinucleína fue el siguiente. A partir de precultivos apropiados de células M17 y M17-SYN, se sembraron a 50.000 células/cm² en Suero Reducido Optimem sin rojo fenol (disponible de InVitrogen, Cat. 31985-047) suplementado con suero de ternera fetal al 5%, piruvato sódico 1 mM, 1 x aminoácidos no esenciales, 500 μ g/ml G418 0,5 x antibiótico/antimicótico. Después de 3 horas de incubación a 37°C/5% de CO₂, se añadió paraquat a las células (concentración final de 32 mM), junto con el compuesto de prueba y las células se incubaron posteriormente durante 40 horas. Posteriormente, se determinó la actividad de LDH utilizando el ensayo de citotoxicidad Promega Cytotox 96 No Radioactivo, (Cat. G1780) según las instrucciones del proveedor.

20 **[0109]** La figura 1 muestra que el tratamiento de células M17-SYNwt, pero no de células M17, con paraquat, condujo a un nivel relativamente elevado de LDH expulsada al medio, demostrando que α -sinucleína media la degeneración celular o muerte celular en respuesta al paraquat.

25 Ejemplo 214 – Utilización de células que expresan α -sinucleína en el cribado de compuestos de ejemplo para la toxicidad mediada por sinucleína

30 **[0110]** Las células de neuroblastoma que expresan α -sinucleína posibilitaron la valoración de la capacidad de los compuestos de la presente invención para contrarrestar la citotoxicidad de α -sinucleína. Se observó que los inhibidores activos de la citotoxicidad de α -sinucleína provocaban un descenso de la expulsión de LDH en células M17-SYNwt tratadas con paraquat. Dado que este método controla la LDH expulsada de células degeneradas o muertas se identificarán sólo compuestos no tóxicos como inhibidores activos de la citotoxicidad mediada por α -sinucleína. La falta de toxicidad es una característica importante para los compuestos a administrar como medicamento en paciente con necesidad del mismo.

35 **[0111]** Se consideraba que un compuesto era activo en este test cuando se inhibía la citotoxicidad de α -sinucleína en más de un 25% en relación a células M17-SYNwt no tratadas a una concentración de 20 μ g/mL o inferior. En estos experimentos, el grupo de control consistía en células M17-SYNwt tratadas con DMSO, el grupo de paraquat no tratado consistía en células M17-SYNwt tratadas con paraquat y DMSO, y el grupo de paraquat tratado consistía en células M17-SYNwt tratadas con paraquat y el compuesto de prueba disuelto en DMSO.

40 **[0112]** Con el fin de determinar la EC₅₀, se analizaron compuestos de ejemplo de la presente invención a diferentes concentraciones que variaban desde una concentración escasa o no eficaz (es decir, una concentración relativamente baja) hasta una concentración eficaz (es decir, relativamente más elevada). Estos datos también se utilizaron para el cálculo del porcentaje de inhibición (referido como “% de inhibición” en la tabla 2). El porcentaje de inhibición se calculó como la inhibición de toxicidad de sinucleína por el compuesto en células de paraquat tratadas, en relación a la citotoxicidad de sinucleína en células paraquat no tratadas, correspondiendo de este modo a la siguiente ecuación:

45
$$\frac{(\text{Liberación de LDH de células de paraquat tratadas a una concentración no eficaz de compuesto de prueba}) - (\text{Liberación de LDH de células de paraquat tratadas a la concentración más eficaz de compuesto de prueba}) / (\text{Liberación de LDH de células de paraquat no tratadas}) - (\text{Liberación de LDH de células de control}) * 100\%}{}$$

50 **[0113]** Las respuestas a las dosis se llevaron a cabo en todos los compuestos de ejemplo que se hallaron que eran activos (curvas de 10 puntos por duplicado) en base a la definición de actividad anterior. Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos descritos en la presente invención varían con cambios estructurales en varias partes de las moléculas – incluyendo el enlazador X, el patrón de sustitución en los anillos arilo y el tipo de diamina cíclica o no cíclica entre el enlazador X y el grupo 1,2,4-tiazolilo – según se esperaba, los compuestos de ejemplo activos, más particularmente, poseen una EC₅₀ en un ensayo basado en células de la citotoxicidad de sinucleína en

el intervalo de aproximadamente 0,0001 μM a aproximadamente 6 μM . Los datos de EC_{50} obtenidos para los compuestos de la Tabla 1 se presentan en la Tabla 2.

Ejemplo 215 – La inhibición *in vivo* mediada por sinucleína instigó la pérdida de neuronas de substantia nigra

5 **[0114]** Con el fin de modelar la pérdida neuronal en la región de substantia nigra del cerebro, los ratones se tratan con paraquat a una dosis no superior 8 mg/kg/día durante un periodo continuo de 15-100 días. Estos ratones también de trataron simultáneamente de forma crónica durante ese periodo con:

- 10 • o bien, el compuesto de ejemplo **60** (1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina), o bien
 • el compuesto de ejemplo **74** (1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina), o
 • el compuesto de ejemplo **53** (1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina),
 15 administrándose cada uno en una dosis no superior a 20 mg/kg de peso corporal/día), o únicamente por vehículo (compuesto no activo).

El tratamiento de los ratones mediante vehículo o un compuesto de la presente invención se inicia preferiblemente 1 ó 2 días antes de la administración de paraquat.

20 **[0115]** Al final del periodo de tratamiento, los ratones se sacrifican y los correspondientes cerebros se utilizan para análisis inmunohistoquímico. La región cerebral de substantia nigra presenta un porcentaje relativamente elevado de células con niveles elevados de tirosin hidroxilasa. Utilizando anticuerpos desarrollados contra la tirosin hidroxilasa (anti-tirosin hidroxilasa), se detectan en los cerebros las neuronas que contienen tirosin hidroxilasa. A continuación, se cuantifica el área de la tinción de tirosin hidroxilasa en las regiones de substantia nigra. Posteriormente, se
 25 comparan las áreas positivas de tirosin hidroxilasa cuantificadas de los ratones tratados con un compuesto de la presente invención frente a los ratones tratados con vehículo. Este análisis reveló que el área de substantia nigra en ratones tratados con compuesto es significativamente mayor que en ratones tratados con vehículo, indicando que el correspondiente compuesto es capaz de inhibir la degeneración desencadenada por paraquat de células de substantia nigra *in vivo*.

30 Ejemplo 216 – La inhibición *in vivo* de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) instigó la pérdida de neuronas de la substantia nigra

35 **[0116]** Las lesiones en la substantia nigra por la 6-OHDA se obtienen mediante inyecciones estriatales estereotácticas en cerebros de ratas vivas tal como se describe en Vercammen et al. en Molecular Therapy (2006) 14(5):716-723. Estas ratas también se tratan simultáneamente de forma crónica con los mismos compuestos de ejemplo y en la misma dosis que se menciona en el ejemplo 215, o con vehículo solo (compuesto no activo).

40 **[0117]** El tratamiento diario del compuesto o el vehículo se inicia preferiblemente 1 ó 2 días antes de la administración de 6-OHDA y duró entre 7 a 30 días después de la inyección de 6-OHDA.

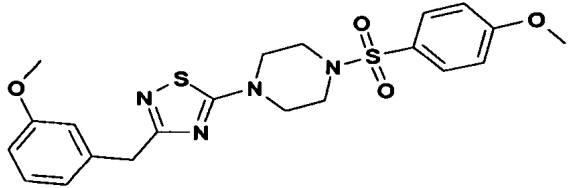
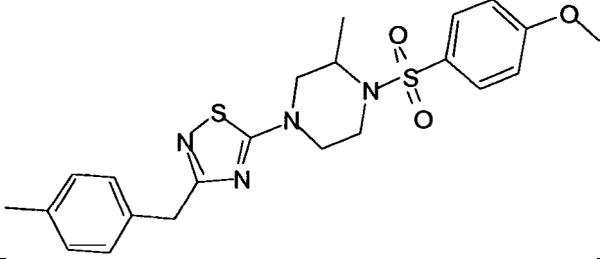
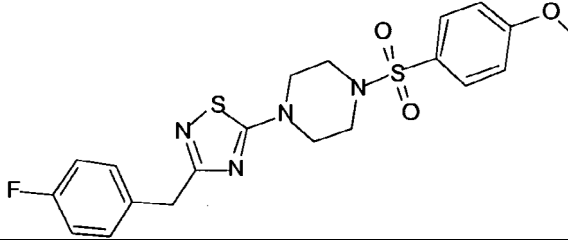
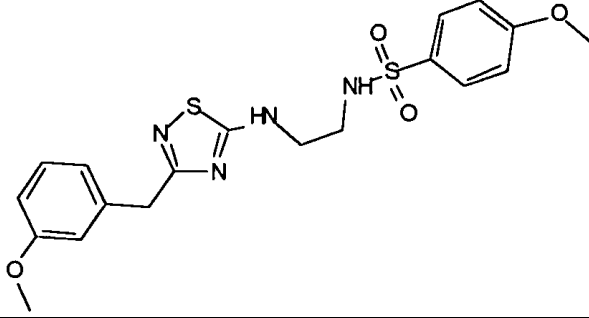
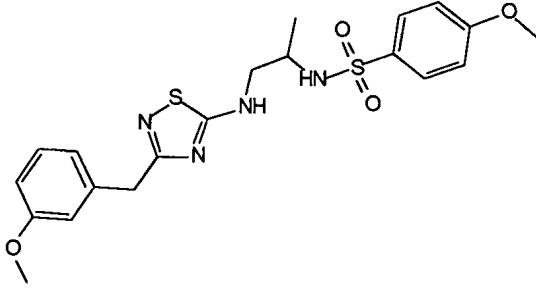
45 **[0118]** Al final del periodo de tratamiento, se sacrifican las ratas y se utilizaron los correspondientes cerebros para análisis inmunohistoquímico. La región de cerebro de substantia nigra presenta un porcentaje relativamente elevado de células con niveles elevados de tirosin hidroxilasa. Utilizando anticuerpos desarrollados contra tirosin hidroxilasa (anti-tirosin hidroxilasa), se detectaron en los cerebros neuronas que contienen tirosina hidroxilasa. Se cuantificaron los volúmenes de lesión nigral y/o las cantidades de células positivas en tirosin hidroxilasa tal como se describe en Vercammen et al. (citado anteriormente).

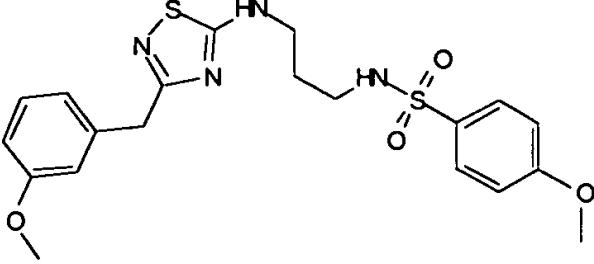
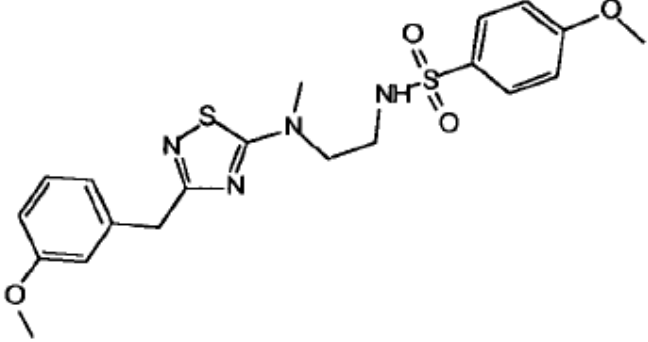
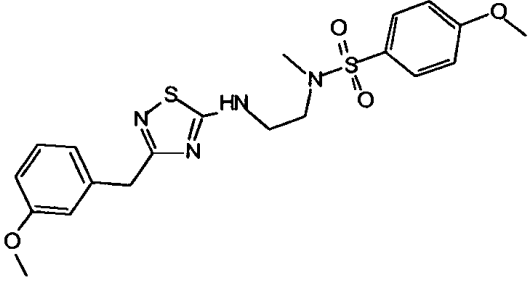
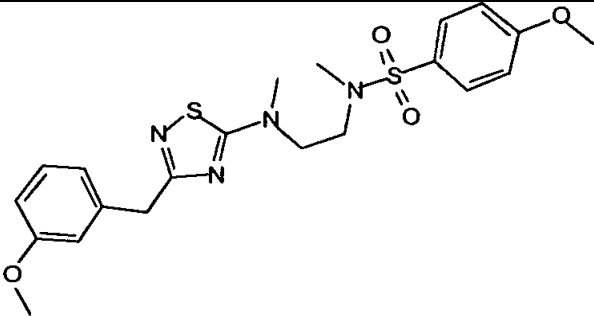
50 **[0119]** Este análisis revela que los volúmenes de lesión nigral se reducen significativamente en ratas tratadas con un compuesto según la presente invención, en comparación con ratas tratadas con vehículo, indicando de este modo que el compuesto es capaz de inhibir la degeneración desencadenada por 6-OHDA de células de substantia nigra *in vivo*.

55 **[0120]** Este análisis también revela que la cantidad de células positivas en tirosin hidroxilasa es más elevada en ratas tratadas con un compuesto según la presente invención en comparación con ratas tratadas con vehículo, proporcionando de este modo confirmación de que el compuesto es capaz de inhibir la degeneración desencadenada por 6-OHDA de células de substantia nigra *in vivo*.

60

Tabla 1

No.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
53	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
60	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
74	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
209	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> '-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina	
210	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> '-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina	

211	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> -[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina	
213	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> -[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]- <i>N</i> -metiletano-1,2-diamina	
214	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> -[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]- <i>N</i> -metiletano-1,2-diamina	
215	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> -[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]- <i>N,N</i> -dimetiletano-1,2-diamina	

5

10

Tabla 2 – Actividad biológica de los compuestos de ejemplo

No.	Nombre	% Inhibición	EC50 (μM)
60	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	93	0,000033
74	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	44	0,000105
209	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> -[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]-etano-1,2-diamina	100	0.317
210	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> -[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]-propano-1,2-diamina	107	0.289
211	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> -[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]-propano-1,3-diamina	100	0.367
213	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> -[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]- <i>N</i> -metiletano-1,2-diamina	94	0.361
214	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> -[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]- <i>N</i> -metiletano-1,2-diamina	95	0.498
215	<i>N</i> -[4-metoxifenilsulfonil]- <i>N</i> -[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]- <i>N,N</i> -dimetiletano-1,2-diamina	105	0.301
53	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	83	0,0014

5

Ejemplos 217 a 294 - *N*-arilsulfonilación de intermedios de 1,2,4-tiadiazol representados por la fórmula estructural (VI) en compuestos de 1,2,4-tiadiazol representados por la fórmula estructural (C)

10 **[0121]** Por analogía con el ejemplo 207 (especialmente el compuesto **209**), los siguientes compuestos también se sintetizan a partir del cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo y los intermedios pertinentes de los ejemplos 81 a 91:

- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- 15 • *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(2-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(2-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(4-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- 20 • *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina, y
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina.

25 **[0122]** Por analogía con el ejemplo 207 (especialmente el compuesto **211**), los siguientes compuestos también se sintetizan a partir del cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo y los intermedios pertinentes de los ejemplos 92 a 102:

- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- 30 • *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(2-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(2-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(4-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina, y
- 35 • *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina.

- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- 5 • *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(2-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(2-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina, y
- *N*-[4-metoxifenilsulfonil]-*N*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina.

10 **[0128]** Debe entenderse que en los ejemplos anteriores 217 a 294, se utilizó el cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo únicamente para ilustrar la viabilidad de la arilsulfonilación de intermedios de 1,2,4-tiadiazol representados por la fórmula estructural (VI).

15 Ejemplos 295 a 378 - *N*-heteroarilsulfonilación de intermedios de 1,2,4-tiadiazol representados por la fórmula estructural (VI) en los compuestos 1,2,4-tiadiazol representados por la fórmula estructural (F)

[0129] Por analogía con el ejemplo 207, los siguientes compuestos también se sintetizan a partir del cloruro de 2-tienilsulfonilo y los intermedios pertinentes de los ejemplos 75 a 158:

- 20 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- 25 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metiletano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metiletano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- 30 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- 35 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- 40 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- 45 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,3-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- 50 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- 55 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-propano-1,2-diamina,
- 60 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,

- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- 5 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- 10 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- 15 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- 20 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- 25 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(2-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina,
- 30 • *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina, y
- *N*-[2-tienilsulfonil]-*N*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N*-dietil-etano-1,2-diamina.

[0130] Debe entenderse que en los ejemplos anteriores 295 a 378, se utilizó el cloruro de 2-tienilsulfonilo únicamente para ilustrar la viabilidad de la arilsulfonilación de intermedios de 1,2,4-tiadiazol representados por la fórmula estructural (VI). Se pueden sintetizar compuestos similares a partir de cualquier otro cloruro de heteroarilsulfonilo.

Ejemplos 379 a 438 – Sustitución nucleofílica con diaminoalcanos en derivados de 5-cloro-3-(sustituido en bencilo)-1,2,4-tiadiazol

[0131] Los siguientes compuestos intermedios se sintetizan a partir del 2,3-diaminobutano y el pertinente derivado de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales de los ejemplos 75 a 80:

- 45 • N^2 -[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 379),
- N^2 -[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 380),
- N^2 -[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 381),
- N^2 -[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 382),
- N^2 -[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 383),
- 50 • N^2 -[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 384),
- N^2 -[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 385),
- N^2 -[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 386),
- N^2 -[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 387),
- N^2 -[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 388),
- 55 • N^2 -[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 389), y
- N^2 -[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 390).

[0132] Los siguientes compuestos intermedios se sintetizan a partir del 1,3-diamino butano y el pertinente derivado de 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales de los ejemplos 75 a 80:

- *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 391),

- *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 392),
- *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 393),
- *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 394),
- *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 395),
- 5 • *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 396),
- *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 397),
- *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 398),
- *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 399),
- *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 400),
- 10 • *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 401), y
- *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 402).

[0133] Los siguientes compuestos intermedios se sintetizan a partir del 1,2-diamino butano y el pertinente derivado del 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales de los ejemplos 75 a 80:

- 15 • *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 403),
- *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 404),
- *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 405),
- *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 406),
- 20 • *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 407),
- *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 408),
- *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 409),
- *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 410),
- *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 411),
- 25 • *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 412),
- *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 413), y
- *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 414).

[0134] Los siguientes compuestos intermedios se sintetizan a partir del 1,2-diamino pentano y el pertinente derivado del 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales de los ejemplos 75 a 80:

- 30 • *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 415),
- *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 416),
- *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 417),
- 35 • *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 418),
- *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 419),
- *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 420),
- *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 421),
- *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 422),
- 40 • *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 423),
- *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 424),
- *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 425), y
- *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 426).

[0135] Los siguientes compuestos intermedios se sintetizan a partir del 1,3-diamino pentano y el pertinente derivado del 3-(sustituido en bencilo)-5-cloro-1,2,4-tiadiazol de los ejemplos 2 a 13, utilizando las condiciones experimentales de los ejemplos 75 a 80:

- 45 • *N*-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 427),
- *N*-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 428),
- 50 • *N*-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 429),
- *N*-[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 430),
- *N*-[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 431),
- *N*-[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 432),
- *N*-[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 433),
- 55 • *N*-[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 434),
- *N*-[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 435),
- *N*-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 436),
- *N*-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 437), y
- 60 • *N*-[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 438).

Ejemplos 439 a 498 - N-sulfonilación de los compuestos intermedios de 1,2,4-tiadiazol 379 a 438

- N^3 -(4-metoxi-fenil sulfonil)- N^1 -[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 496),
- N^3 -(4-metoxi-fenil sulfonil)- N^1 -[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 497), y
- N^3 -(4-metoxi-fenil sulfonil)- N^1 -[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 498).

5 **[0137]** Debe entenderse que en los ejemplos anteriores 439 a 498, se utilizó el cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo únicamente para ilustrar la viabilidad de la arilsulfonilación de los intermedios de 1,2,4-tiadiazol que son derivados de diaminoalcano. También se pueden sintetizar compuestos similares a partir de cualquier cloruro de arilsulfonilo o cloruro de heteroarilsulfonilo según las listas proporcionadas anteriormente en la presente invención en la descripción detallada de la presente invención.

10

Ejemplos 499 a 558 - N-acilación de los compuestos intermedios de 1,2,4-tiadiazol 379 a 438

[0138] Por analogía con el ejemplo 208, se sintetizan los siguientes compuestos a partir del cloruro de 4-metoxibenzoilo y los compuestos intermedios pertinentes 379 a 438:

15

- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 499),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 500),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 501),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 502),
- 20 • N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 503),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 504),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 505),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 506),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 507),
- 25 • N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 508),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 509),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^2 -[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-2,3-diamino butano (ejemplo 510),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 511),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 512),
- 30 • N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 513),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 514),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 515),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 516),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 517),
- 35 • N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 518),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 519),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 520),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 521),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino butano (ejemplo 522),
- 40 • N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 523),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 524),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 525),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 526),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 527),
- 45 • N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 528),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 529),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 530),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 531),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 532),
- 50 • N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 533),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino butano (ejemplo 534),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 535),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 536),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 537),
- 55 • N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 538),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 539),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 540),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 541),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 542),
- 60 • N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 543),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 544),

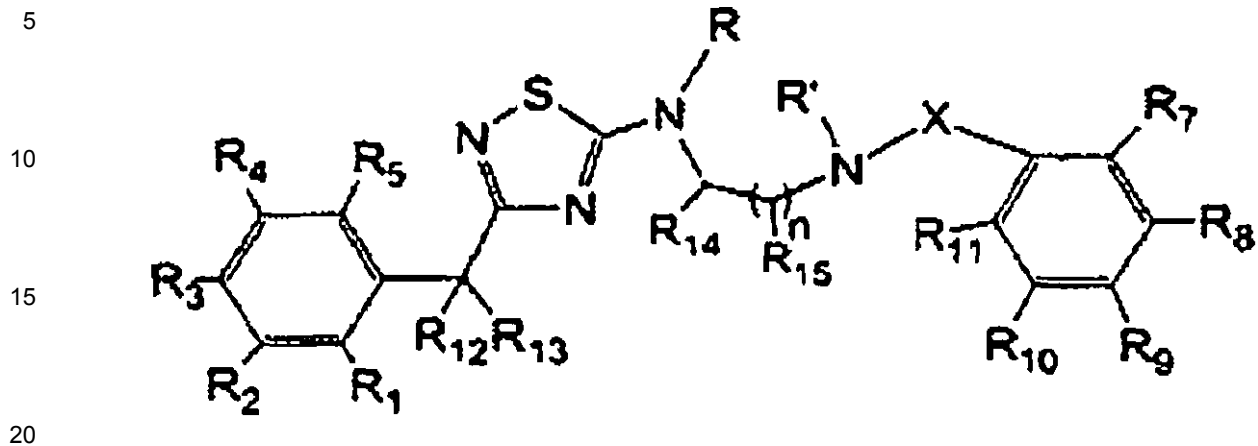
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 545),
- N^2 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,2-diamino pentano (ejemplo 546),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 547),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 548),
- 5 • N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 549),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 550),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 551),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 552),
- 10 • N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 553),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 554),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(2-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 555),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 556),
- N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(3-metil-4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 557), y
- 15 • N^3 -(4-metoxi-benzoil)- N^1 -[3-(4-cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,3-diamino pentano (ejemplo 558).

[0139] Debe entenderse que en los ejemplos anteriores 499 a 558, se utilizó el cloruro de 4-metoxibenzoilo únicamente para ilustrar la viabilidad de la acilación de los intermedios de 1,2,4-tiadiazol representados por la fórmula estructural (VI). También se pueden sintetizar compuestos similares a partir de cualquier cloruro de acilo según la lista proporcionada anteriormente en la presente invención en la descripción detallada de la invención.

20

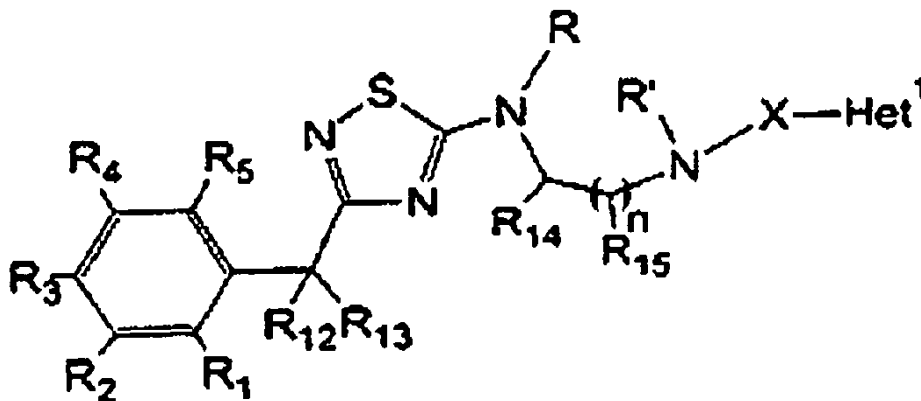
REIVINDICACIONES

1. Derivado de 1,2,4-tiadiazol según la fórmula estructural (C):



en la que

- 25
- R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , arilo, ariloxi, aril- C_{1-4} alquilo, heteroariloxi, bencenosulfonato, amino, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi y halógeno, o cualquiera de dos sustituyentes adyacentes seleccionados del grupo que consiste en R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 forman, junto con los átomos de carbono del anillo fenilo a los que están unidos, un anillo saturado o insaturado fusionado a dicho anillo fenilo y que tiene de 5 a 7 miembros en el anillo, comprendiendo dicho anillo saturado o insaturado opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno y estando opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 - R_7, R_8, R_9, R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-6} , arilo, hidroxilo, acetilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, mono-alquil C_{1-6} amino, dialquil C_{1-6} amino, alquil C_{1-6} carbonilo, alquilo C_{1-6} , ciano, heterocíclico, benciloxi, dialquilaminosulfonilo y halógeno; o cualquiera de dos sustituyentes adyacentes seleccionados del grupo que consiste en R_7, R_8, R_9, R_{10} y R_{11} forman, junto con los átomos de carbono del anillo fenilo a los que están unidos, un anillo saturado o insaturado fusionado a dicho anillo fenilo y que tiene de 5 a 7 miembros en el anillo, comprendiendo dicho anillo saturado o insaturado opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno; y cada uno de dicho alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo o anillo fusionado está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 - R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , aril-alquilo C_{1-4} , arilo y anillos heterocíclicos que contienen N, o R_{12} y R_{13} forman juntos un cicloalquilo C_{3-6} o grupo heterocíclico
 - X es un grupo de unión seleccionado del grupo que consiste en un enlace simple; $-C(=O)-$; $-S(=O)_2-$; grupos de hidrocarburos no cíclicos saturados divalentes, etilénicamente insaturados o acetilénicamente insaturados que comprenden de 1 a 6 átomos de en la cadena principal, siendo cada uno de dichos átomos en la cadena principal seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbono, nitrógeno y azufre, y estando cada uno de dichos átomos de carbono en la cadena principal opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo C_{1-4} y halógeno, siempre que el número de heteroátomos en la cadena principal de dicho grupo de hidrocarburo no cíclico divalente saturado o insaturado sea 0, 1 ó 2; y grupos heterocíclicos divalentes saturados o insaturados que comprenden de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno en dicho grupo heterocíclico; o X junto con uno de R_7 y R_{11} forma un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 miembros en el anillo y está fusionado al anillo de fenilo que tiene dicho uno de R_7 y R_{11} , comprendiendo dicho anillo saturado o insaturado opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, y comprendiendo dicho anillo saturado o insaturado opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} y trifluorometilo
 - n es un número entero de 0 a 11;
 - R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y
 - R_{14} y R_{15} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} o según la fórmula estructural (F):
- 60



en la que X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₂, R₁₃, R, R', R₁₄, R₁₅ y n son tal como se definen con respecto a la fórmula (C), y además en la que Het¹ es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano y alquilo C₁₋₁₀, o un estereoisómero o solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Derivado de 1,2,4-tiadiazol según la reivindicación 1, en el que Het¹ se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, cianoimidazolilo, dicianoimidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piranilo, piridilo, etilpiridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, etilquinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinil carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, diazepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazepinilo, aziridinilo y tetrahydrofuranilo.

3. Derivado de 1,2,4-tiadiazol según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el grupo de unión X es SO₂.

4. Derivado de 1,2,4-tiadiazol según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que X es un grupo saturado divalente que comprende un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno en la cadena principal, estando dicho átomo de carbono sustituido con oxo o tioxo.

5. Derivado de 1,2,4-tiadiazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que por los menos dos de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno.

6. Derivado de 1,2,4-tiadiazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que por lo menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es metoxi.

7. Derivado de 1,2,4-tiadiazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que n es 1 ó 2.

8. Derivado de 1,2,4-tiadiazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R y R' son ambos hidrógeno.

9. Derivado de 1,2,4-tiadiazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que por lo menos uno de R y R' es metilo.

10. Derivado de 1,2,4-tiadiazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dos sustituyentes adyacentes seleccionados del grupo que consiste en R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ forman, junto con los átomos de carbono del anillo fenilo a los que están unidos, un grupo homocíclico o heterocíclico fusionado a dicho anillo de fenilo.

11. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica eficaz de un derivado de 1,2,4-tiadiazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 21, que comprende además una cantidad terapéutica de uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en agentes neuroprotectores e inhibidores de la deposición de α -sinucleína.

13. Derivado de 1,2,4-tiadiazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, opcionalmente en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y opcionalmente en combinación con una cantidad terapéutica de uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en agentes neuroprotectores e inhibidores de la deposición de α -sinucleína, para la utilización en la prevención o el tratamiento de una α -sinucleopatía. (Basada en la página 7 línea 23 - página 8 línea 4 de la solicitud tal como se presentó)

14. Utilización según la reivindicación 13, en la que dicha α -sinucleopatía se selecciona del grupo que consiste en Enfermedad de Parkinson, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down,

- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N*-metil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- 5 • - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(3-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- 10 • - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(2-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(4-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina.
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina,
- 15 • - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(3-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina,
- 20 • - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(2-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(2-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(4-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina,
- - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(3-metil-4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina, y
- 25 • - *N*-[2-tienilsulfonil]-*N'*-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-*N,N'*-dietil-etano-1,2-diamina.

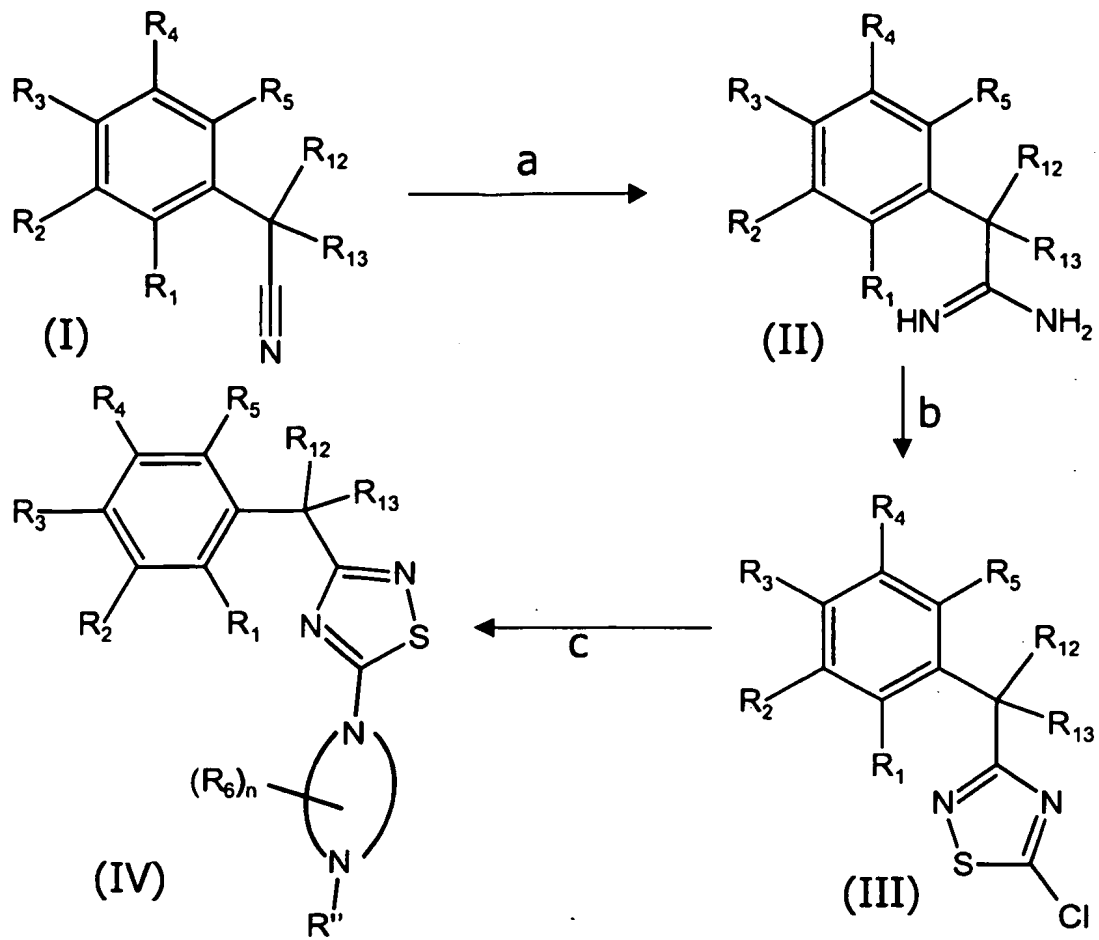


Figura 1

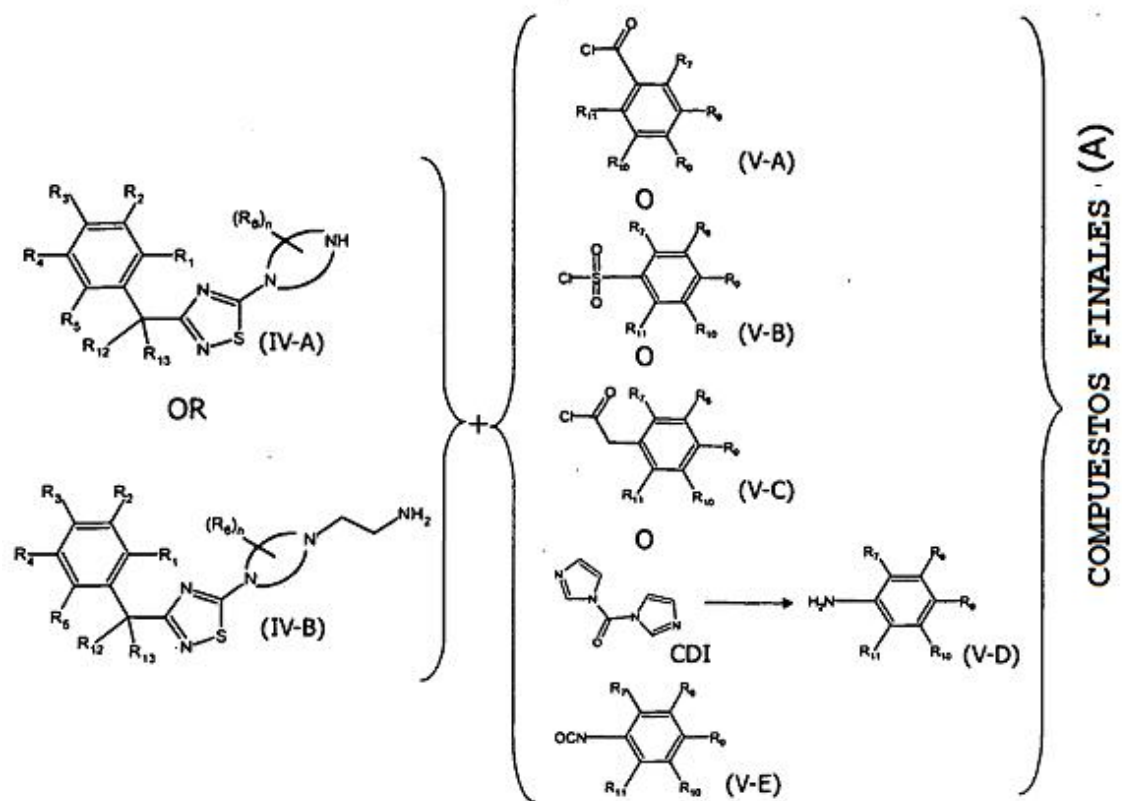


Figura 2

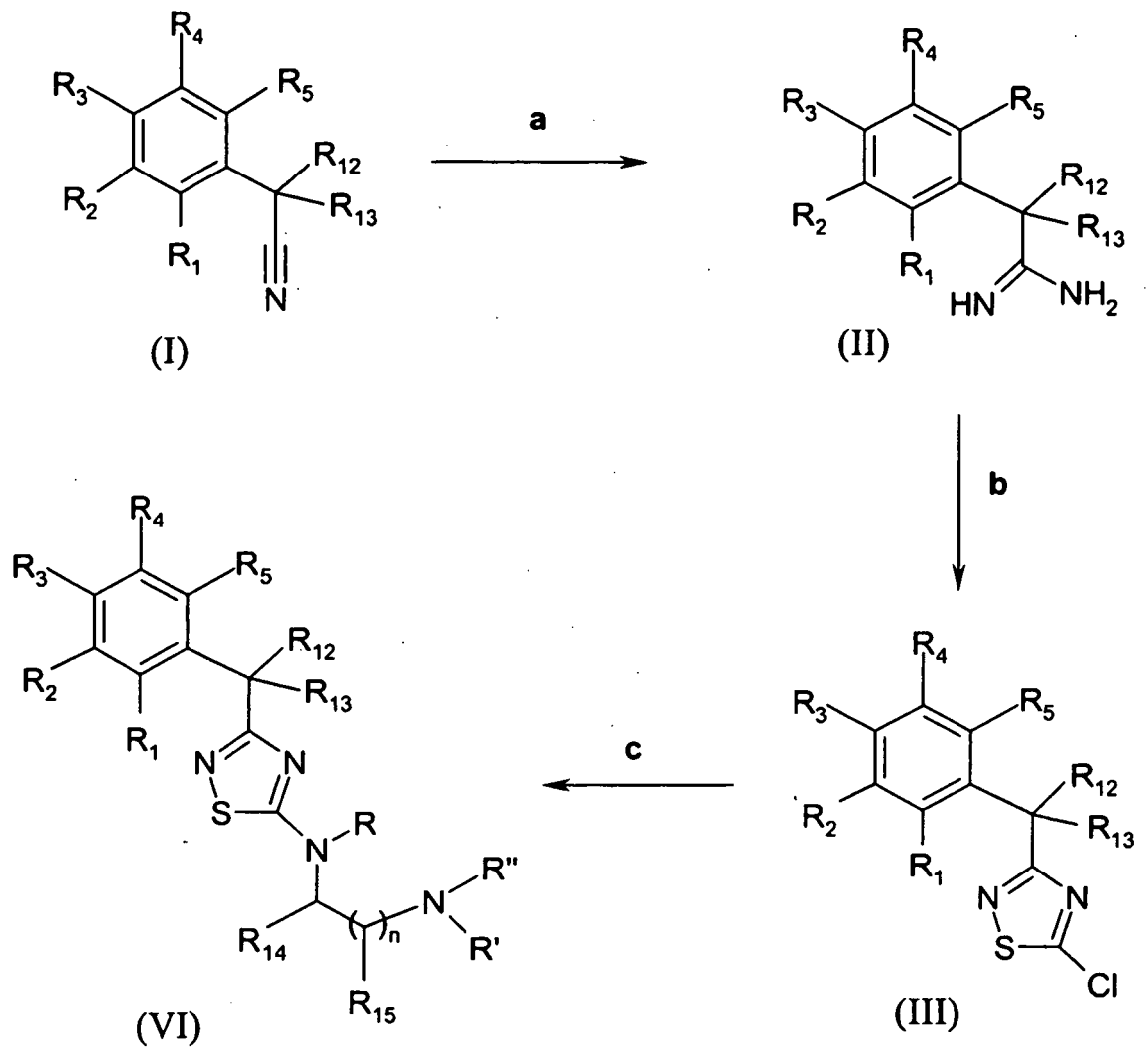


Figura 3

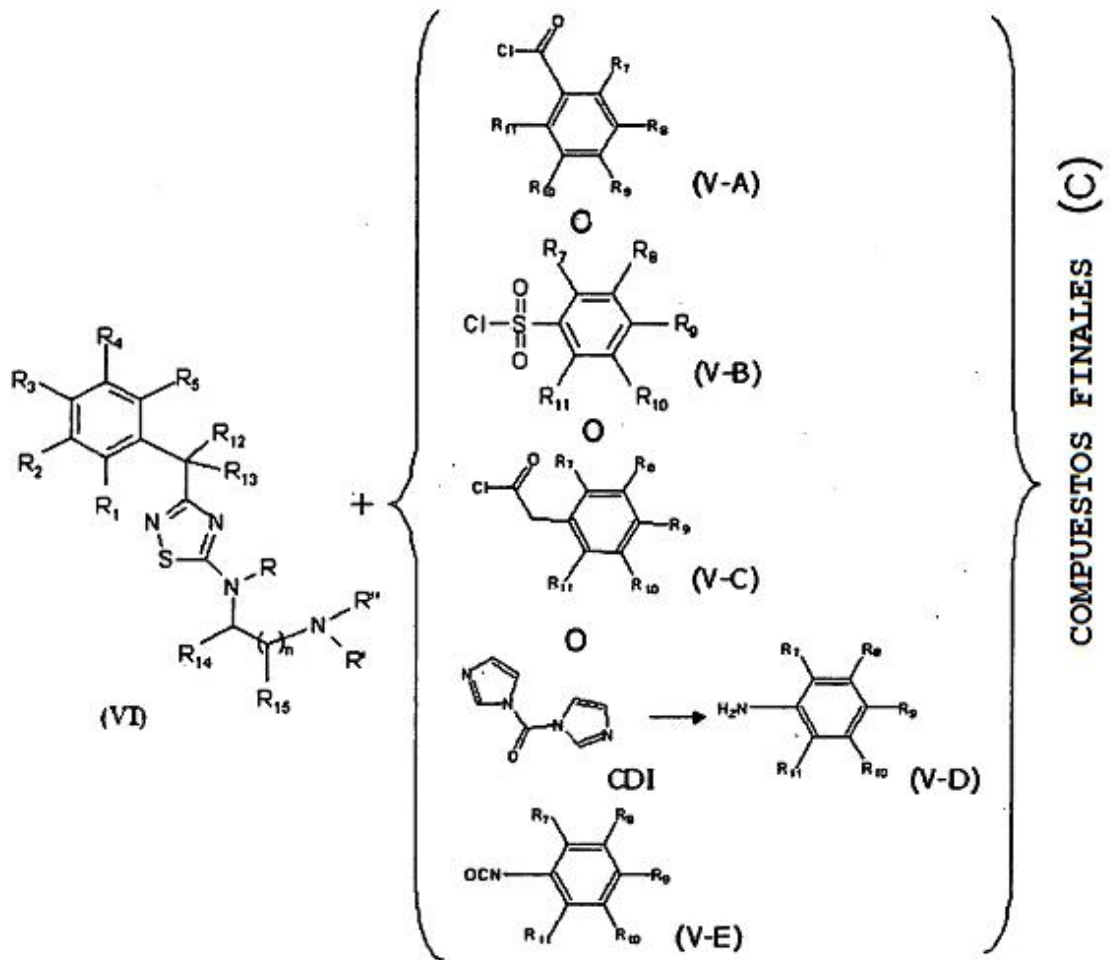


Figura 4