(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 540 956**

(51) Int. Cl.:

C07D 285/08 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012** **E 12737238 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015** **EP 2726470**

(54) Título: **Derivados de 1,2,4-tiadiazol-5-ilpiperazina útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas**

(30) Prioridad:

01.07.2011 EP 11172324

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2015

(73) Titular/es:

REMYND NV (100.0%)
Bio-Incubator, Gaston Geenslaan 1
3001 Leuven - Heverlee, BE

(72) Inventor/es:

GRIFFIOEN, GERARD;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
PRINCEN, KATRIEN;
RATNI, HASANE y
VIFIAN, WALTER

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 540 956 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 1,2,4-tiadiazol-5-ilpiperazina útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ariltiadiazoles y a dichos compuestos para uso en el tratamiento de ciertos trastornos neurodegenerativos caracterizados por el mal plegamiento y/o agregación citotóxicos de la proteína TAU.

Antecedentes de la invención

La TAU es una proteína con la capacidad de unir - y en consecuencia estabilizar y definir - la estructura y función de los microtúbulos en las neuronas. La unión de TAU a los microtúbulos está regulada por la fosforilación de TAU; se han identificado varios sitios de fosforilación de TAU y sus correspondientes cinasas que controlan el estado de fosforilación de TAU y en consecuencia modulan la afinidad de unión de TAU a los microtúbulos.

Las tauopatías se caracterizan por agregados o polímeros insolubles de la TAU hiperfosforilada que se forman por autopolimerización de los monómeros TAU.

Un aspecto importante de la agregación de TAU es su citoxicidad asociada, que reduce la integridad y funcionalidad neuronal y finalmente produce los síntomas de la enfermedad. Se ha establecido inequívocamente un papel directo de la proteína TAU en el inicio de la enfermedad mediante la aclaración de las mutaciones familiares de TAU, que parece que son responsables de una forma de tauopatía muy precoz y a veces agresiva. Dichas mutaciones comprenden cambios en la secuencia de aminoácidos de TAU que, directa o indirectamente, promueven la agregación neurotóxica.

La enfermedad de Alzheimer es la mejor conocida de estas enfermedades, donde la proteína TAU se deposita dentro de las neuronas en la forma de marañas neurofibrilares (NFTs). Estas marañas fueron descritas por primera vez por el epónimo Alois Alzheimer en uno de sus pacientes que sufrían el trastorno.

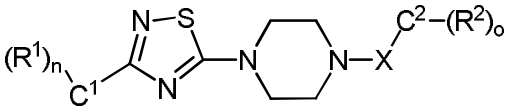
Los tratamientos utilizados actualmente para las tauopatías, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, solamente ofrecen beneficios sintomáticos sin ningún impacto sobre la neurodegeneración subyacente.

El documento WO2007/090617 describe derivados de 1,2,4-tiadiazol sustituidos para uso en el tratamiento de una α-sinucleopatía tal como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de cuerpos Lewy difusos, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia sistémica múltiple y enfermedad de Alzheimer.

Actualmente no están disponibles tratamientos dirigidos a inhibir el mal plegamiento y/o agregación citotóxicos de la proteína TAU, con el fin de retrasar o parar el progreso de la enfermedad. Existe por lo tanto la necesidad de nuevos tratamientos que se dirijan al mecanismo molecular subyacente del mal plegamiento y/o agregación nocivos de la TAU con el fin de reducir la muerte y/o degeneración de las células neuronales en los pacientes que sufren tauopatías tales como la enfermedad de Alzheimer (AD).

Compendio de la invención

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula IA



IA

en donde

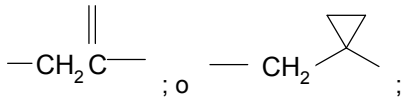
R^1 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi inferior; alcoxi inferior sustituido con halógeno; o ciano;

R^2 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi inferior; o es alcoxi inferior sustituido con halógeno;

C^1 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo;

C^2 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo;

X es CH_2-; -CH_2-CHR-; -CH_2-CH_2-CH_2-; -CH_2C(O)-; -CHR'-CH_2-;



R es hidrógeno; hidroxilo; halógeno o alquilo inferior;

R' es alquilo inferior;

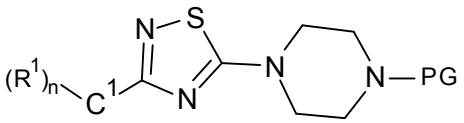
n es 1 ó 2; si n es 2, R^1 se puede seleccionar independientemente uno de otro;

o es 1 o 2; si o es 2, R^2 se puede seleccionar independientemente uno de otro;

o a una de sus sales farmacéuticamente activas; a una forma estereoisómera, incluyendo un diastereoisómero o enantiómero individual del compuesto de la fórmula IA además de una mezcla racémica o no racémica de los mismos.

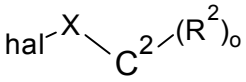
Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula AI según un primer aspecto de la invención, cuyo procedimiento comprende

acoplar un compuesto de la fórmula

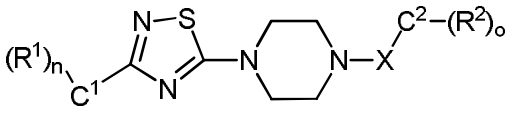


IV

con un compuesto de la fórmula



para dar un compuesto de la fórmula



I

en donde las definiciones son como se han descrito en el primer aspecto de la invención, en donde PG es hidrógeno o un grupo protector, en donde hal es un halógeno o

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a un medicamento que contiene uno o más compuestos según el primer aspecto de la invención y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un medicamento según el tercer aspecto, para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).

Un quinto aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según el primer aspecto de la invención para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).

Un sexto aspecto de la invención se refiere a un compuesto como se ha definido en el primer aspecto de la invención para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17.

Descripción detallada

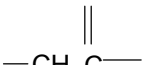
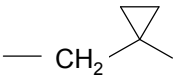
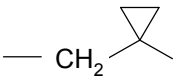
En una realización, la presente invención engloba un compuesto de la fórmula IA, en donde,

R^1 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi inferior; alcoxi inferior sustituido con halógeno; o es ciano; preferiblemente R^1 es alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; o alcoxi inferior; preferiblemente R^1 es alquilo inferior sustituido con halógeno; o halógeno;

R^2 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi inferior; o es alcoxi inferior sustituido con halógeno; preferiblemente R^2 es hidrógeno; alquilo inferior; halógeno; o es alcoxi inferior; preferiblemente R^2 es hidrógeno; halógeno; o es alcoxi inferior;

C_1 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente C_1 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; o tetrahidro-2H-piran-4-ilo; preferiblemente C_1 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; o piperidin-1-ilo; preferiblemente C_1 es fenilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; o piperidin-1-ilo; preferiblemente C_1 es fenilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; o piridazin-4-ilo; preferiblemente C_1 es fenilo; o piridin-3-ilo;

C_2 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente C_2 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente C_2 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente C_2 es fenilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; o tetrahidro-2H-piran-4-ilo; preferiblemente C_2 es fenilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; o tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CH_2C(O)-$; $-CHR'-CH_2-$;  ; o  ; preferiblemente X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CHR'-CH_2-$; o  ; preferiblemente X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; o $-CHR'-CH_2-$; preferiblemente X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; o $-CHR'-CH_2-$;

R es hidrógeno; hidroxilo; halógeno o alquilo inferior; preferiblemente R es hidrógeno; halógeno o alquilo inferior; preferiblemente R es hidrógeno o halógeno;

n es 1 ó 2; si n es 2, R^1 puede ser independientemente uno de otro; preferiblemente n es 1;

o es 1 o 2; si o es 2, R^2 puede ser independientemente uno de otro; preferiblemente o es 1.

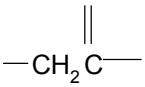
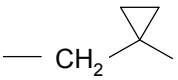
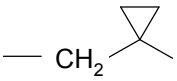
En una realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula IA en donde

R^1 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi inferior; alcoxi C_{1-6} sustituido con halógeno; o es ciano; preferiblemente R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno; halógeno; o alcoxi C_{1-6}; preferiblemente R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno; o halógeno;

R^2 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}; alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi C_{1-6}; o es alcoxi C_{1-6} sustituido con halógeno; preferiblemente R^2 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}; halógeno; o es alcoxi C_{1-6}; preferiblemente R^2 es hidrógeno; halógeno; o es alcoxi C_{1-6};

C_1 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente C_1 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; o tetrahidro-2H-piran-4-ilo; preferiblemente C_1 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; o piperidin-1-ilo; preferiblemente C_1 es fenilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; o piperidin-1-ilo; preferiblemente C_1 es fenilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; o piridazin-4-ilo; preferiblemente C_1 es fenilo; o piridin-3-ilo;

C_2 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente C_2 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente C_2 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente C_2 es fenilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; o tetrahidro-2H-piran-4-ilo; preferiblemente C_2 es fenilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; o tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CH_2C(O)-$; $-CHR'-CH_2-$;  ; o  ; preferiblemente X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CHR'-CH_2-$; o  ; preferiblemente X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; o $-CHR'-CH_2-$; preferiblemente X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; o $-CHR'-CH_2-$;

R es hidrógeno; hidroxilo; halógeno o alquilo C_{1-6}; preferiblemente R es hidrógeno; halógeno o alquilo C_{1-6}; preferiblemente R es hidrógeno o halógeno;

n es 1 ó 2; si n es 2, R^1 puede ser independientemente uno de otro; preferiblemente n es 1;

o es 1 o 2; si o es 2, R^2 puede ser independientemente uno de otro; preferiblemente o es 1.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula IA, en donde C^1 se selecciona de: fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; o pirimidin-5-ilo.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula IA, en donde C^2 se selecciona de: fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula IA, en la que C^1 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; y C^2 es fenilo; aún más en particular C^1 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular C^1 es piridin-3-ilo.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula IA, en donde C^1 es fenilo y C^2 es fenilo.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula IA, en donde C^1 es fenilo; C^2 es fenilo y n es 1.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula IA, en donde C^1 es fenilo; C^2 es fenilo y n es 2.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula IA, en donde C^1 es fenilo; C^2 es fenilo y o es 1.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula IA, en donde C^1 es fenilo; C^2 es fenilo y o es 2.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula IA, en donde C^1 es fenilo y C^2 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula IA, en donde C^1 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; y C^2 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo; aún más en particular C^1 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular C^1 es piridin-3-ilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula IA, en donde C^1 es fenilo; y C^2 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular C^2 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular C^2 es piridin-3-ilo.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula IA, en donde C^1 es piridazin-4-ilo y C^2 es fenilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula IA, en donde C^1 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; y C^2 es piridin-3-ilo; aún más en particular C^1 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular C^1 es piridin-3-ilo.

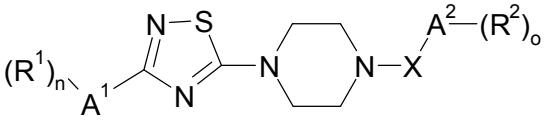
En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula IA, en donde C^1 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; y C^2 es piridin-4-ilo; aún más en particular C^1 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular C^1 es piridin-3-ilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula IA, en donde C^1 es piridin-3-ilo; y C^2 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular C^2 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular C^2 es piridin-3-ilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula IA, en donde C^1 es piridin-4-ilo; y C^2 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular C^2 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular C^2 es piridin-3-ilo.

En una realización particular, la presente invención se refiere a los siguientes compuestos, usos, medicamentos y procedimientos:

E1. Un compuesto de la fórmula I



I

en donde

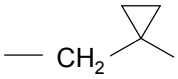
R^1 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi inferior; alcoxi inferior sustituido con halógeno; o ciano;

R^2 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi inferior; o es alcoxi inferior sustituido con halógeno;

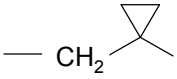
A^1 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; o cicloalquilo;

A^2 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; o cicloalquilo;

X es un enlace; $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CH_2C(O)-$; $-C(O)NH-$; $-CHR'-CH_2-$; $-CH_2-C(=)-$; o



; preferiblemente es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CH_2C(O)-$; $-CHR'-CH_2-$; $-CH_2-C(=)-$; o



;

R es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; o alquilo inferior;

R' es alquilo inferior;

n es 1 ó 2; si n es 2, R^1 puede ser independientemente uno de otro;

o es 1 o 2; si o es 2, R^2 puede ser independientemente uno de otro;

o una de sus sales farmacéuticamente activas, una forma estereoisómera, incluyendo un diastereoisómero o enantiómero individual del compuesto de la fórmula (I) además de una mezcla racémica o no racémica de los mismos.

E2. Un compuesto de la fórmula I según E1, en donde A^1 y A^2 son ambos fenilo.

E3. Compuestos de la fórmula I según E2, cuyos compuestos son

1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-fenetil-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*m*-tolil-etil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*p*-tolil-etil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-etoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanol
1-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-alil]-piperazina
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanol
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanol
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
3-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
4-[5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo
3-[5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo

4-(5-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-{5-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo
3-{5-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
3-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina o
4-(5-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo.

E4. Un compuesto de la fórmula I según E1, en donde al menos uno de A^1 o A^2 es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

E5. Compuestos de la fórmula I según E4, cuyos compuestos son

1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-(2-metil-bencil)-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina o

1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina.

E6. Un compuesto de la fórmula I según E1, en donde uno de A^1 o A^2 es benzo[1,3]dioxol.

E7. Un compuesto de la fórmula I según E6, cuyo compuesto es

1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina.

E8. Un compuesto de la fórmula I según E1, en donde al menos uno de A^1 o A^2 es tiofen-2-ilo.

E9. Compuestos de la fórmula I según E8, cuyos compuestos son

1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina o
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina.

E10. Un compuesto de la fórmula I según E1, en donde al menos uno de A^1 o A^2 es pirazin-2-ilo.

E11. Compuestos de la fórmula I según E10, cuyos compuestos son

2-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-pirazina o
2-(5-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-pirazina.

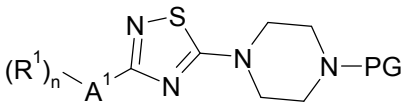
E12. Un compuesto de la fórmula I según E1, en donde A^2 es cicloalquilo.

E13. Compuestos de la fórmula I según E12, cuyos compuestos son

1-(2-ciclohexil-etil)-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina o
1-(2-ciclohexil-etil)-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina.

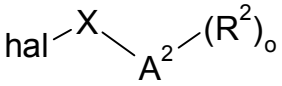
E14. Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I según E1, cuyo procedimiento comprende

acoplar un compuesto de la fórmula

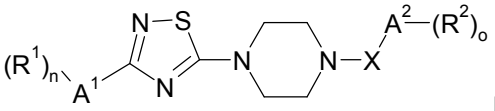


IV

con un compuesto de la fórmula



para dar un compuesto de la fórmula



I

en donde las definiciones son como se describen en E1, o

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

E15. Un compuesto según uno cualquiera de E1 - E13, fabricado según un procedimiento de E14.

E16. Un compuesto según uno cualquiera de E1 – E13 para uso como sustancia terapéuticamente activa.

E17. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se describen en uno cualquiera de E1 a E13 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

E18. Un medicamento según E17, en donde la enfermedad que puede ser tratada es la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).

E19. Un compuesto como se reivindica en uno cualquiera de E1 a E13 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).

E20. El uso de un compuesto como se reivindica en uno cualquiera de E1 a E13 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).

En una realización, los compuestos de la fórmula IA tienen una estructura de la fórmula I.

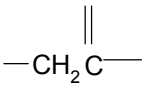
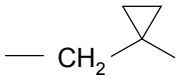
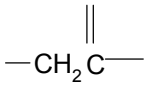
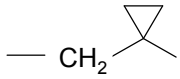
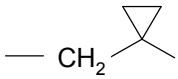
Por ejemplo, la presente invención engloba un compuesto de la fórmula I o IA, en donde C^1 tiene el mismo significado definido para A^1 y C^2 tiene el mismo significado definido para A^2; en donde,

R^1 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi inferior; alcoxi inferior sustituido con halógeno; o es ciano; preferiblemente R^1 es alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; o alcoxi inferior; preferiblemente R^1 es alquilo inferior sustituido con halógeno; o halógeno;

R^2 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi inferior; o es alcoxi inferior sustituido con halógeno; preferiblemente R^2 es hidrógeno; alquilo inferior; halógeno; o es alcoxi inferior; preferiblemente R^2 es hidrógeno; halógeno; o es alcoxi inferior;

A^1 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente A^1 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente A^1 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente A^1 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; o pirazin-2-ilo; preferiblemente A^1 es fenilo; piridin-3-ilo o piridin-4-ilo; preferiblemente A^1 es fenilo; o piridin-3-ilo;

A^2 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; tiofen-2-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente A^2 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; o cicloalquilo; preferiblemente A^2 es fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; o pirazin-2-ilo; preferiblemente A^2 es fenilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; o pirazin-2-ilo; preferiblemente A^2 es fenilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo;

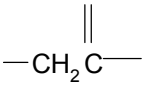
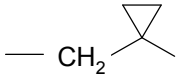
X es un enlace; $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CH_2C(O)-$; $-C(O)NH-$; $-CHR'-CH_2-$;  ; o  ; preferiblemente X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CH_2C(O)-$; $-CHR'-CH_2-$;  ; o  ; preferiblemente X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CHR'-CH_2-$; o  ; preferiblemente X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CHR'-CH_2-$;

R es hidrógeno; hidroxilo; halógeno; o alquilo inferior; preferiblemente R es hidrógeno; halógeno o alquilo inferior; preferiblemente R es hidrógeno o halógeno;

R' es alquilo inferior;

n es 1 ó 2; si n es 2, R^1 puede ser independientemente uno de otro; preferiblemente n es 1;

o es 1 o 2; si o es 2, R^2 puede ser independientemente uno de otro.

En una realización aún más particular, los compuestos de la presente invención tienen una estructura según la fórmula I o IA, en donde X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CH_2C(O)-$; $-CHR'-CH_2-$;  ; o  .

En una realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula IA o la fórmula I, en donde X se selecciona de $-CH_2-CHR-$; o $-CHR'-CH_2-$. En otra realización particular más, R se selecciona de hidrógeno o alquilo inferior. En una realización particular más, R es hidrógeno.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula IA o la fórmula I, en donde X se selecciona de $-CH_2-CHR-$; o $-CHR'-CH_2-$. En otra realización particular más, R es hidrógeno.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula I, en donde A^1 se selecciona de: fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula I, en donde A^2 se selecciona de: fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; o cicloalquilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula I, en donde A^1 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; y A^2 es fenilo; aún más en particular A^1 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular A^1 es piridin-3-ilo.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula I, en donde A^1 es fenilo; A^2 es fenilo y n es 1.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula I, en donde A^1 es fenilo; A^2 es fenilo y n es 2.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula I, en donde A^1 es fenilo; A^2 es fenilo y o es 1.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura según la fórmula I, en donde A^1 es fenilo; A^2 es fenilo y o es 2.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula I, en donde A^1 es fenilo; y A^2 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular A^2 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular A^2 es piridin-3-ilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula I, en donde A^1 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; y A^2 es piridin-3-ilo; aún más en particular A^1 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular A^1 es piridin-3-ilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula I, en donde A^1 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; y A^2 es piridin-4-ilo; aún más en particular A^1 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular A^1 es piridin-3-ilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula I, en donde A^1 es piridin-3-ilo; y A^2 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular A^2 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular A^2 es piridin-3-ilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de la fórmula I, en donde A^1 es piridin-4-ilo; y A^2 es piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular A^2 es piridin-3-ilo; o piridin-4-ilo; aún más en particular A^2 es piridin-3-ilo.

Los presentes compuestos son útiles para tratar ciertos trastornos neurodegenerativos caracterizados por el mal plegamiento y/o agregación citotóxicos de la proteína TAU con el fin de retrasar o parar el progreso de dichas enfermedades. Dichas enfermedades se resumen bajo el término tauopatía. El término “Tauopatía“ se refiere a una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento y/o toxicidad de la proteína TAU, caracterizada por oligómeros, agregados o polímeros de dicha proteína. Dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).

Las tauopatías se caracterizan por agregados o polímeros insolubles de la TAU hiperfosforilada que se forman por autopolimerización de los monómeros TAU. Los mecanismos moleculares precisos implicados en la agregación de TAU no se conocen exactamente, pero pueden implicar una desnaturalización o mal plegamiento parcial de TAU en conformaciones que tienen una alta propensión a autoorganizarse en estructuras de mayor orden. El mal plegamiento y agregación pueden ser provocados por la hiperfosforilación de TAU, aunque actualmente, no se puede excluir que dicha fosforilación aberrante sea una consecuencia y no la causa de la agregación.

La TAU es una proteína con la capacidad de unir -y en consecuencia estabilizar y definir - la estructura y función de los microtúbulos en las neuronas. La unión de TAU a los microtúbulos está regulada por la fosforilación de TAU; se han identificado varios sitios de fosforilación de TAU y sus correspondientes cinasas que controlan el estado de fosforilación de TAU y en consecuencia modulan la afinidad de unión de TAU a los microtúbulos.

Un aspecto importante de la agregación de TAU es su citoxicidad asociada, que reduce la integridad y funcionalidad neuronal y finalmente produce los síntomas de la enfermedad. Se ha establecido inequívocamente un papel directo de la proteína TAU en el inicio de la enfermedad mediante la aclaración de las mutaciones familiares de TAU, que parece que son responsables de una forma de tauopatía muy precoz y a veces agresiva. Dichas mutaciones comprenden cambios en la secuencia de aminoácidos de TAU que, directa o indirectamente, promueven la agregación neurotóxica.

La enfermedad de Alzheimer es la mejor conocida de estas enfermedades, donde la proteína TAU se deposita dentro de las neuronas en la forma de marañas neurofibrilares (NFTs). Estas marañas fueron descritas por primera vez por el epónimo Alois Alzheimer en uno de sus pacientes que sufrían el trastorno. El término “enfermedad de Alzheimer ” como se usa en la presente memoria, se refiere a una enfermedad nerviosa progresiva crónica caracterizada por la neurodegeneración siendo el síntoma más importante (temprano) la pérdida de memoria. Cuando la enfermedad avanza, los síntomas pueden incluir confusión, irritabilidad y agresión, cambios de humor, trastornos del lenguaje, pérdida de la memoria a largo plazo, y retraimiento general del paciente cuando se deterioran sus sentidos.

Se forman las marañas por la hiperfosforilación de una proteína asociada a los microtúbulos conocida como TAU, lo que hace que se agregue de una forma insoluble. (Estas agregaciones de proteína TAU hiperfosforilada se denominan también PHF, o "filamentos helicoidales apareados"). No se conoce completamente el mecanismo exacto de la formación de marañas, y todavía es motivo de controversia si las marañas son o no un factor causante primario de la enfermedad o desempeñan un papel más periférico. La enfermedad de Alzheimer se clasifica también como una amiloidosis debido a la presencia de placas seniles.

Otras afecciones en las que se observan comúnmente las marañas neurofibrilares incluyen: parálisis supranuclear progresiva, demencia pugilistica (encefalopatía traumática crónica), demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig (complejo de Parkinson-demencia de Guam), demencia de marañas predominantes con NFTs, similar a la enfermedad de Alzheimer, pero sin placas, ganglioglioma y gangliocitoma, meningioangiomatosis, panencefalitis esclerosante subaguda, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, y lipofuscinosis.

Las tauopatías no Alzheimer se agrupan a veces como "complejo de Pick". En la enfermedad de Pick y en la degeneración corticobasal las proteínas TAU se depositan en forma de cuerpos de inclusión dentro de las neuronas hinchadas o "en forma de globo". La enfermedad de granos argirofílicos (AGD), otro tipo de demencia, se caracteriza por la presencia de abundantes granos argirofílicos y cuerpos enrollados en el examen microscópico del tejido cerebral.

Compuestos similares a los descritos en la fórmula IA y I de la presente invención han sido descritos en el documento WO2007/090617.

En contradicción a los hallazgos del documento WO2007/090617, se ha encontrado que si no hay ningún grupo de unión entre el resto fenilo y el grupo tiadiazol, había una marcada reducción del aclaramiento (Cl_{int}), en particular en el ensayo de los microsomas humanos *in vitro*. Es muy importante para un fármaco tener un aclaramiento moderado o bajo, ya que esto lleva a una biodisponibilidad oral más alta. Al reducir el aclaramiento de un compuesto/fármaco, se podría reducir entonces potencialmente de manera drástica la dosis diaria requerida para la eficacia y por lo tanto producir también un perfil de seguridad mucho mejor. Por lo tanto un bajo aclaramiento es una característica esencial para la aplicabilidad terapéutica.

Los siguientes ejemplos de la tabla que sigue destacan estos hallazgos, donde el uso de compuestos, en donde no existe ningún grupo de unión entre el resto fenilo y el grupo tiadiazol, ha llevado a compuestos con un aclaramiento (Cl_{int}) más bajo y una mayor estabilidad metabólica (MAB) en los microsomas humanos *in vitro*.

Análisis de la estabilidad microsómica – Descripción del ensayo

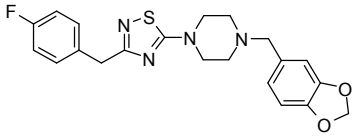
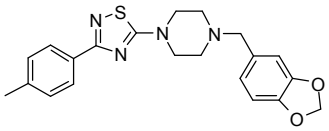
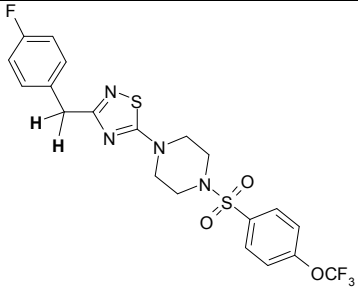
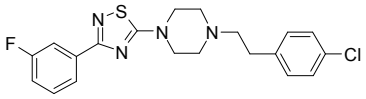
El ensayo de estabilidad microsómica mide la velocidad de desaparición de un compuesto de ensayo de una incubación que contiene microsomas hepáticos humanos o animales y cofactores metabólicos (típicamente NADPH). El ensayo se usa principalmente para clasificar las propensiones relativas al metabolismo mediado por las CYP de compuestos dentro de una serie química y como guía para seleccionar compuestos suficientemente estables para experimentos farmacocinéticos y farmacodinámicos. [En adición a las CYP, son activas las enzimas localizadas microsómicamente que también hacen uso de NADPH (tales como las flavona mono-oxigenasas) y las que no requieren cofactores (tales como las carboxilesterasas)]

Las incubaciones se realizan en placas de 96 pocillos con un volumen final de incubación de 600 µL. Las incubaciones contienen (al final) compuesto de ensayo 1-2 µM, 0,5 mg/mL de microsomas hepáticos (típicamente humanos, de rata o de ratón) y sistema regenerador de NADPH. Se separan alícuotas de 50 µL después de 1, 3, 6, 9, 15, 25, 35 y 45 minutos y se neutralizan en 150 µL de acetonitrilo que contiene estándar interno. Se enfrían después las muestras y se centrifugan antes del análisis por LC-MS/MS.

Se representa gráficamente la relación de los logaritmos del área de los picos (área del pico de compuesto de ensayo/ área del pico del estándar interno) frente al tiempo de incubación y se hace un ajuste lineal de los datos con énfasis en la velocidad inicial de desaparición del compuesto. La pendiente de la curva de ajuste se utiliza entonces para calcular el aclaramiento intrínseco:

$$Cl_{int}\ (\mu L/min/mg) = -pendiente\ (min^{-1}) * 1000 / [concentración\ de\ proteína\ (mg/mL)]$$

Tabla 1

Compuestos descritos en el documento WO2007/090617	Datos de MAB y Cl_{int}	Compuestos descritos en la presente solicitud	Datos de MAB y Cl_{int}
 Según WO2007/090617	$Cl_{int.}$(Humano/Rata) **39**/482 uL/min/mg de proteína	 Ejemplo 2	$Cl_{int.}$(Humano/Rata) **19**/48 uL/min/mg de proteína
 Según WO2007/090617	$Cl_{int.}$(Humano/Rata) **46**/103 uL/min/mg de proteína	 Ejemplo 88	$Cl_{int.}$(Humano/Rata) **12**/23 uL/min/mg de proteína

Como se puede ver en la tabla anterior, se ha encontrado un marcado aumento de la estabilidad metabólica (aumento de MAB, disminución del aclaramiento Cl_{int}) en particular en microsomas humanos *in vitro*.

Son objetos de la presente invención nuevos compuestos de la fórmula IA y I y sus sales farmacéuticamente aceptables, dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de la disfunción de la proteína TAU, cuyas enfermedades comprenden la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17), su fabricación y los medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención en el control o prevención de enfermedades.

La indicación preferida de uso de los compuestos de la presente invención es la enfermedad de Alzheimer.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son los grupos con 1 - 4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi inferior" indica un grupo en donde el residuo alquilo es como se ha definido antes y que está unido por un átomo de oxígeno.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo inferior sustituido con halógeno" indica un grupo alquilo como se ha definido antes, en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por halógeno, por ejemplo CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CF_2CF_3$ y similares.

Como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi inferior sustituido con halógeno" indica un grupo alcoxilo como se ha definido antes, en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por halógeno, por ejemplo OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OCH_2CF_3, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CF_3$ y similares.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

El término “cicloalquilo” es un anillo alquileno, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. El preferido es ciclopropilo.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" incluye sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una realización de la invención son los compuestos de la fórmula IA, en donde C^1 y C^2 son ambos fenilo, por ejemplo los siguientes compuestos

1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-fenetil-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*m*-tolil-etil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*p*-tolil-etil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-etoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanol
1-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-alil]-piperazina
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanol
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanol
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
3-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo

1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
4-[5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo
3-[5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-{5-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo
3-{5-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
3-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
5-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-il)-3-(p-tolil)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol o
3-(3,4-difluorofenil)-5-(4-(3-(trifluorometil)fenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol.

Otra realización de la invención son los compuestos de la fórmula IA, en donde al menos uno de C^1 o C^2 es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, por ejemplo los siguientes compuestos

1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina

1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-(2-metil-bencil)-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
3-(4-cloropiridin-2-il)-5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(4-cloropiridin-2-il)-5-(4-(3-(trifluorometil)fenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(5-cloropiridin-3-il)-5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(4-clorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(2-metilpiridin-4-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol o
5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol.

Otra realización de la invención son los compuestos de la fórmula IA, en donde C^2 es cicloalquilo, por ejemplo los siguientes compuestos

1-(2-ciclohexil-etil)-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-(2-ciclohexil-etil)-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
3-(4-clorofenil)-5-(4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol o
3-(3-clorofenil)-5-(4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol.

Otra realización de la invención son los compuestos de la fórmula IA, en donde C^2 es piperidin-1ilo, por ejemplo el siguiente compuesto

3-(5-cloropiridin-3-il)-5-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol.

Otra realización de la invención son los compuestos de la fórmula IA, en donde C^2 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo, por ejemplo los siguientes compuestos

3-(3,4-difluorofenil)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(3-clorofenil)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(5-cloropiridin-3-il)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol o
3-(4-clorofenil)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol.

Otra realización de la invención son los compuestos de la fórmula IA, en donde C^1 es piridazin-4-ilo, por ejemplo los siguientes compuestos

3-(6-metilpiridazin-4-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol o
5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol.

Otra realización de la invención son los compuestos de la fórmula IA, en donde C^1 es pirimidin-5-ilo, por ejemplo los siguientes compuestos

3-(2-metilpirimidin-5-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(4-clorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol o
5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol.

Una realización de la invención son los compuestos de la fórmula I, en donde A^1 y A^2 son ambos fenilo, por ejemplo los siguientes compuestos

1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-fenetil-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*m*-tolil-etil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*p*-tolil-etil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina;
1-[3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina;
1-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-etoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanol
1-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-alil]-piperazina
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanol
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanol
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
3-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo

1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
4-[5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo
3-[5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-{5-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo
3-{5-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
3-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina o
4-(5-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo.

Otra realización de la invención son los compuestos de la fórmula I, en donde al menos uno de A^1 o A^2 es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-(2-metil-bencil)-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina o
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina.

Otra realización de la invención son los compuestos de la fórmula I, en donde uno de A^1 o A^2 es benzo[1,3]dioxol, por ejemplo el siguiente compuesto: 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina.

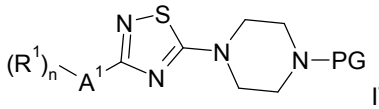
Otra realización de la invención son los compuestos de la fórmula I, en donde al menos uno de A^1 o A^2 es tiofen-2-ilo, por ejemplo los siguientes compuestos: 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina o 1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina.

Otra realización de la invención son los compuestos de la fórmula I, en donde al menos uno de A^1 o A^2 es pirazin-2-ilo, por ejemplo los siguientes compuestos: 2-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-pirazina; o 2-(5-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-pirazina.

Otra realización de la invención son los compuestos de la fórmula I, en donde A^2 es cicloalquilo, por ejemplo los siguientes compuestos: 1-(2-ciclohexil-etil)-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; o 1-(2-ciclohexil-etil)-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina.

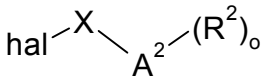
Los presentes compuestos de la fórmula IA o I, y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por los procedimientos descritos a continuación, cuyo procedimiento comprende

acoplar un compuesto de la fórmula

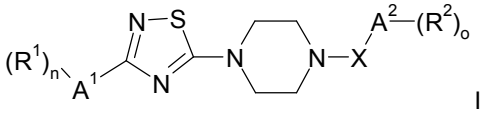


IV

con un compuesto de la fórmula



para dar un compuesto de la fórmula



I

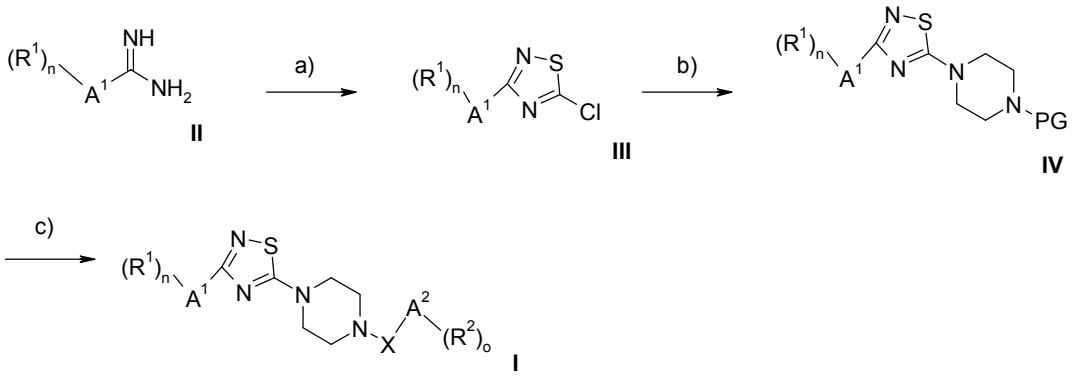
en donde PG es hidrógeno o un grupo protector tal como *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC) y similares, y hal es halógeno tal como cloro, bromo, fluoro, o yodo, en donde las definiciones son como se han descrito anteriormente, o si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. En una realización, A^1 tiene el mismo significado definido para C^1, y A^2 tiene el mismo significado definido para C^2.

Parte experimental general:

La preparación de compuestos de la fórmula IA o I de la presente invención se puede llevar a cabo por rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas. Los medios requeridos para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos son conocidos por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado antes a menos que se indique lo contrario.

En más detalle, los compuestos de la fórmula IA o I se pueden fabricar por los métodos dados a continuación, por los métodos dados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas individuales de reacción son conocidas por los expertos en la técnica. También, para las condiciones de reacción descritas en las publicaciones científicas que afectan a las reacciones descritas, véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999*). Se ha encontrado conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta medida. Las reacciones descritas pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura exacta de reacción no es crítica para la invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones descritas en un intervalo de temperatura entre -78 °C hasta reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, normalmente será suficiente un período de 0,5 h a varios días para obtener los intermedios y compuestos descritos. La secuencia de reacción no se limita a la representada en los esquemas, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su respectiva reactividad, la secuencia de las etapas de reacción se puede alterar libremente. Los materiales de partida o están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos análogos a los métodos dados más adelante, por los métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por métodos conocidos en la técnica.

Esquema 1:



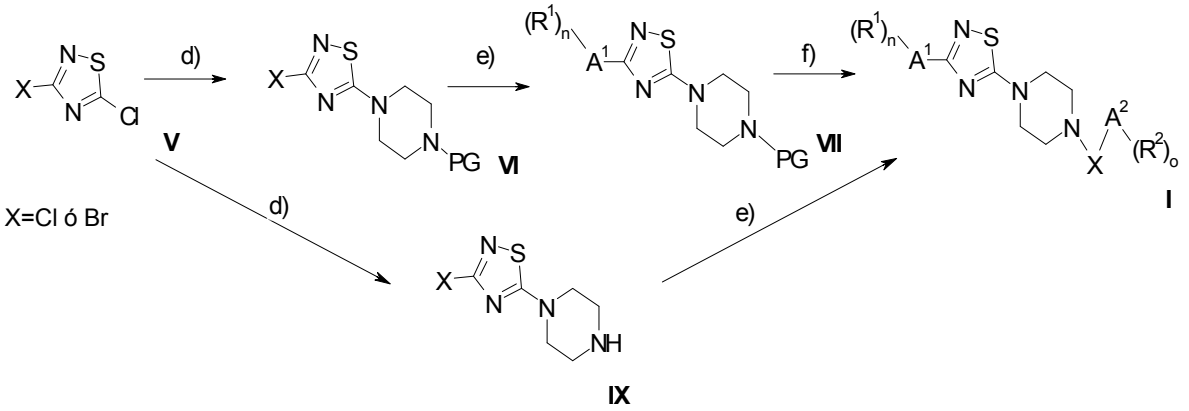
En una realización, A^1 tiene el mismo significado definido para C^1, y A^2 tiene el mismo significado definido para C^2.

a) Las amidinas **II** o están comercialmente disponibles o pueden ser sintetizadas según métodos conocidos en la técnica. Estos derivados de amidina **II** se hacen reaccionar convenientemente con percloromethil-mercaptano con una base (NEt_3, DIPEA y similares) para obtener los derivados de cloro-tiadiazol **III**.

b) Los derivados de cloro-tiadiazol **III** se hacen reaccionar convenientemente o con derivados de piperazina sustituidos para obtener directamente los derivados finales de tiadiazol **I** o alternativamente se hace reaccionar **III** con una piperazina protegida (PG = Boc, y similares) para obtener los derivados de tiadiazol **IV**.

c) La desprotección de **IV** se realiza en condiciones adecuadas, en el caso de PG=Boc en condiciones ácidas, para dar los derivados de piperazina libre que se hacen reaccionar convenientemente con electrófilos adecuados para obtener los derivados finales de tiadiazol **I**

Esquema 2:



d) El 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol y el 3,5-dicloro-1,2,4-tiadiazol **V** están comercialmente disponibles y se pueden hacer reaccionar convenientemente con piperazinas protegidas (PG=Boc y similares) o sustituidas para dar los derivados de tiadiazol **VI** o **IX**.

e) Los derivados de tiadiazol **VI** o **IX** se hacen reaccionar convenientemente con catalizador de paladio con ácidos o ésteres borónicos apropiados para dar en el caso de **IX** los derivados finales **I** o en el caso de **VI** los derivados protegidos de tiadiazol **VII**.

c) La desprotección de **V**II se realiza en condiciones adecuadas, en el caso de PG=Boc en condiciones ácidas, para dar los derivados de piperazina libre que se hacen reaccionar convenientemente con electrófilos adecuados para obtener los derivados finales de tiadiazol **I**

Parte experimental

Abreviaturas:

DCM = diclorometano;

DAST = tricloruro de dimetilaminoazufre;

DIPEA = N,N-diisopropiletilamina;

DME = dimetoxietano;

EtOH = etanol;

EtOAc = acetato de etilo;

HPLC = cromatografía de líquidos de alta presión;

MeCN = acetonitrilo;

MeOH = metanol;

RT = temperatura ambiente;

THF = tetrahidrofurano

En la tabla II se listan ejemplos de compuestos de la presente invención .

Tabla 2.

Ejemplo	Nombre químico
2	1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
3	1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
4	1-fenetil-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
5	1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
6	1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
12	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
13	1-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
14	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
15	1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

Ejemplo	Nombre químico
16	1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
17	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
18	1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
19	1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
20	1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
21	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
22	1-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
23	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*m*-tolil-etil)-piperazina
24	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
25	1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
26	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*p*-tolil-etil)-piperazina
27	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
28	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
29	1-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
30	1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
31	1-[3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
32	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
33	1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
34	1-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
35	1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
36	1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
37	1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

Ejemplo	Nombre químico
38	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
39	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
40	1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
41	1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
42	1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
43	1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
44	1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
45	1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
46	1-[3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
47	1-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
48	1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
49	1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
50	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-etoxi-fenil)-etil]-piperazina
51	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina
52	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
53	2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanona
54	2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanol
55	1-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
56	1-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
57	1-[3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
58	1-[3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
59	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-alil]-piperazina

Ejemplo	Nombre químico
60	2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanona
61	2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanol
62	2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona
63	2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanol
64	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
65	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
66	1-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
67	1-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
68	1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
69	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
70	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
71	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina
72	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
73	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piperazina
75	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
76	2-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-pirazina
77	2-(5-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-pirazina
78	4-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
79	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
80	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
81	3-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
82	1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina

Ejemplo	Nombre químico
83	1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
84	1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
85	1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
86	1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
87	1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
88	1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
89	1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
90	1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
91	1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
92	1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
93	1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
94	1-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
95	1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
96	1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
97	1-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
98	1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
99	1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
100	1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
101	1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
102	1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
103	1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
104	1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

Ejemplo	Nombre químico
105	1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
106	1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
107	1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
108	4-[5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo
109	3-[5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo
110	4-(5-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
111	3-(5-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
112	4-(5-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
113	3-(5-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
114	4-(5-{4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
115	3-(5-{4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
116	4-(5-{4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
117	3-(5-{4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
118	4-{5-[4-(2-Metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo
119	3-{5-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo
120	1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
12[1]	1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
122	1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
123	1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
124	1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
125	1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
126	1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina

Ejemplo	Nombre químico
127	1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
128	1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
129	1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
130	1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
131	1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
132	1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
133	1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
134	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
135	1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
136	1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
137	3-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
138	4-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
139	1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
140	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
141	1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
142	1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
143	4-(5-{4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
144	1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
145	1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
146	1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
147	4-(5-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
148	1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

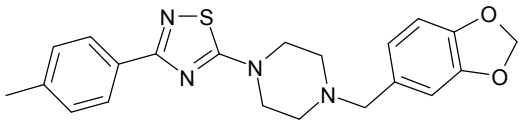
Ejemplo	Nombre químico
149	1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
150	1-(2-metil-bencil)-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
151	1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
152	1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
153	1-(2-ciclohexil-etil)-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
154	1-(2-ciclohexil-etil)-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
155	5-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-il)-3-(p-tolil)-1,2,4-tiadiazol
156	5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol
157	3-(4-cloropiridin-2-il)-5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
158	3-(3,4-difluorofenil)-5-(4-(3-(trifluorometil)fenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
159	3-(4-cloropiridin-2-il)-5-(4-(3-(trifluorometil)fenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
160	3-(5-cloropiridin-3-il)-5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
161	3-(4-clorofenil)-5-(4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
162	3-(3-clorofenil)-5-(4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
163	3-(5-cloropiridin-3-il)-5-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
164	3-(3,4-difluorofenil)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
165	3-(3-clorofenil)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
166	3-(5-cloropiridin-3-il)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
167	3-(4-clorofenil)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
168	3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
169	5-(4-(4-clorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
170	3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol

Ejemplo	Nombre químico
171	3-(2-metilpiridin-4-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
172	5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
173	3-(6-metilpiridazin-4-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
174	5-(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
175	5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
176	5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
177	5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
178	3-(2-metilpirimidin-5-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
179	5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol
180	5-(4-(4-clorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol
181	5-(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol
182	5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol
183	5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol

Parte experimental

Ejemplo 2

1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina



a) 5-Cloro-3-p-tolil-1,2,4-tiadiazol

Se enfrió una mezcla de hidrocloruro de 4-metilbencimidamida (1,55 g, 9,08 mmol) y Et_3N (4,6 g, 6,33 ml, 45,4 mmol) en DCM (30 mL) en un baño de NaCl/hielo a -10 ºC. Se añadió perclorometil-mercaptano (1,86 g, 1,09 ml, 9,99 mmol) en DCM (10 mL) durante 40 min. Se agitó la suspensión amarilla resultante durante 20 min a 0 ºC y 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron agua (40 mL) y NaOH 2 N acuoso (10 mL). Se separó la capa orgánica y se extrajo con salmuera (50 mL). Se extrajeron las capas acuosas con DCM (2 x 40 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4, se separaron por filtración y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en sílice (cartucho rápido de 50 g de Si utilizando AcOEt: heptano 1:19 a 1:9) para dar 5-cloro-3-p-tolil-1,2,4-tiadiazol (1,63 g, 7,74 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

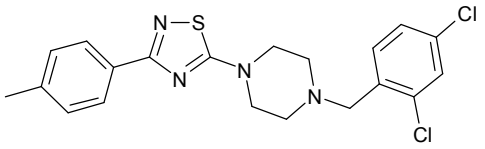
b) 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazina

En un vial de microondas de 5 mL, 5-cloro-3-p-tolil-1,2,4-tiadiazol (75,0 µmol), 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazina (300 µmol) y DIPEA (750 µmol) en 0,6 mL de N-metil-2-pirrolidinona se calentaron en el

microondas a 165 ºC durante 12 min. Se purificó la solución de la mezcla de reacción resultante por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado de MeCN, agua y NEt_3 para dar después de evaporación de las fracciones que contienen el producto, el compuesto del título como un sólido pardo claro. MS(m/e): 395,2 (MH^+).

Ejemplo 3

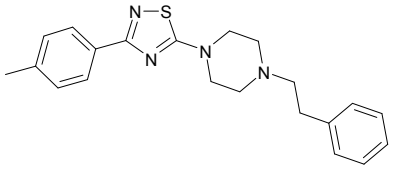
1-(2,4-Dicloro-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-p-tolil-1,2,4-tiadiazol y 1-(2,4-diclorobencil)piperazina como un sólido pardo claro. MS(m/e): 419,2 (MH^+).

Ejemplo 4

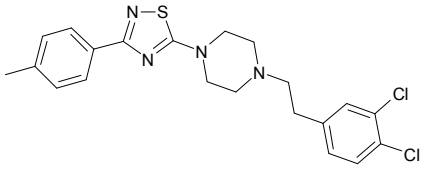
1-Fenetil-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-p-tolil-1,2,4-tiadiazol y 1-fenetilpiperazina como un sólido pardo claro. MS(m/e): 365,3 (MH^+).

Ejemplo 5

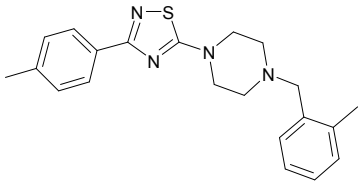
1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-p-tolil-1,2,4-tiadiazol y 1-(3,4-diclorofenetil)piperazina como un sólido pardo. MS(m/e): 433,3 (MH^+).

Ejemplo 6

1-(2-Metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina



a) 1-(3-p-Tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina

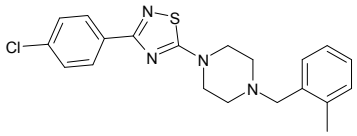
Se calentó a reflujo una mezcla de 5-cloro-3-p-tolil-1,2,4-tiadiazol (900 mg, 4,27 mmol) y piperazina (1,84 g, 21,4 mmol) en 25 mL de EtOH y se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se enfrió la solución amarilla resultante a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna rápida sobre sílice eluyendo con un gradiente formado de DCM, MeOH y NEt_3 para dar después de evaporación de las fracciones que contienen el producto 1,1 g (99 %) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 261,3 (MH^+).

b) 1-(2-Metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina

Una mezcla de 5-(piperazin-1-il)-3-p-tolil-1,2,4-tiadiazol (17,3 mg, 66,4 µmol), 1-(clorometil)-2-metilbenceno (14,0 mg, 99,7 µmol) y DIPEA (42,9 mg, 58,0 µl) en 0,8 mL de N-metil-2-pirrolidinona, se calentó en el horno microondas a 165 ºC durante 12,5 min. Se purificó la solución de la mezcla de reacción resultante por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado de MeCN, agua y NEt_3 para dar después de evaporación de las fracciones que contienen el producto 17,5 mg (72 %) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo. MS(m/e): 365,3 (MH^+).

Ejemplo 12

1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina



a) 1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

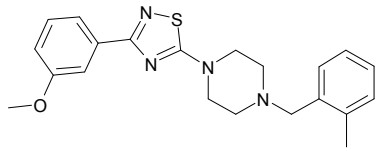
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol y piperazina como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 281,2 (MH^+).

b) 1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(clorometil)-2-metilbenceno como una espuma casi blanca. MS(m/e): 385,2 (MH^+).

Ejemplo 13

1-[3-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina



a) 1-[3-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

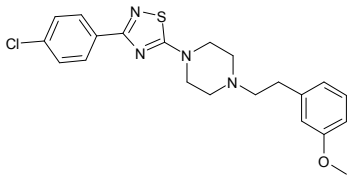
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol y piperazina como un sólido amarillo. MS(m/e): 277,2 (MH^+).

b) 1-[3-(3-Metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(clorometil)-2-metilbenceno como un aceite viscoso amarillo claro. MS(m/e): 381,4 (MH^+).

Ejemplo 14

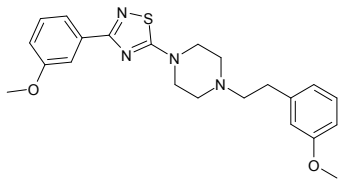
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno como una espuma de color amarillo claro. MS(m/e): 415,2 (MH^+).

Ejemplo 15

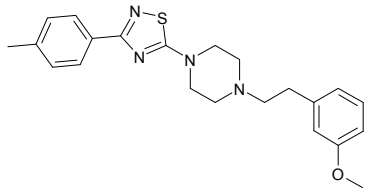
1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno como un aceite viscoso pardo claro. MS(m/e): 411,3 (MH^+).

Ejemplo 16

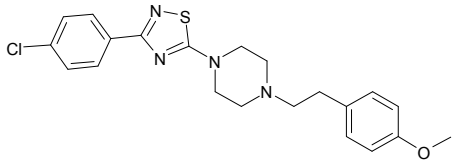
1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 5-(piperazin-1-il)-3-(p-tolil)-1,2,4-tiadiazol y 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno como una espuma de color amarillo claro. MS(m/e): 395,2 (MH^+).

Ejemplo 17

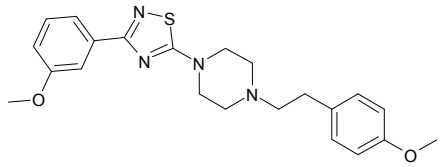
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-metoxibenceno como una espuma de color amarillo claro. MS(m/e): 415,2 (MH^+).

Ejemplo 18

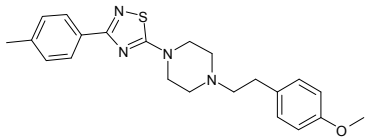
1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-metoxibenceno como una espuma de color amarillo claro. MS(m/e): 411,3 (MH^+).

Ejemplo 19

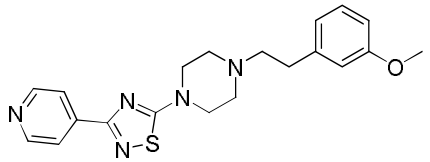
1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 5-(piperazin-1-il)-3-(p-tolil)-1,2,4-tiadiazol y 1-(2-bromoetil)-4-metoxibenceno como una espuma casi blanca. MS(m/e): 395,2 (MH^+).

Ejemplo 20

1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina



a) 4-(5-Cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina

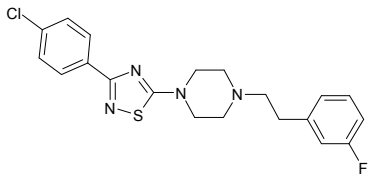
Se enfrió una mezcla de hidrocloruro de isonicotinimidamida (1,0 g, 6,35 mmol) y NEt_3 (3,21 g, 4,42 mL, 31,7 mmol) en 50 mL de DCM a -5 y -10 °C. Se añadió perclorometil-mercaptano (1,3 g, 763 µl, 6,98 mmol) en 10 mL de DCM gota a gota durante 1 h. Se calentó la mezcla a 0 °C durante 30 min y se agitó durante 2 h. Se añadieron agua (50 mL) y NaOH 2 M (10 mL). Se filtró la suspensión. Se extrajo la capa orgánica con DCM y se lavó con salmuera (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 mL). Se reunieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se separaron por filtración. El producto crudo se concentró a vacío y se disolvió el residuo en DCM, se recogió sobre Isolute® y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente formado de heptano y EtOAc para dar después de evaporación de la fracción que contiene el producto 0,43 g (34 %) del compuesto del título como un sólido pardo. MS(m/e): 198,1 (MH^+).

b) 1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina

Se agitó una mezcla de 5-cloro-3-(piridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol (42 mg, 213 µmol), dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina (62,3 mg, 213 µmol) y DIPEA (137 mg, 186 µl, 1,06 mmol) en 10 mL de EtOH, durante 2,5 h a temperatura ambiente, se filtró la mezcla, se lavó con EtOH y se secó a vacío a 50 °C durante 2 horas para dar 12,6 mg (15 %) del compuesto del título como un sólido anaranjado. MS(m/e): 382,2 (MH^+).

Ejemplo 21

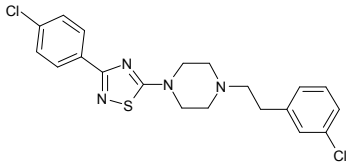
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-fluorobenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 403,3 (MH^+).

Ejemplo 22

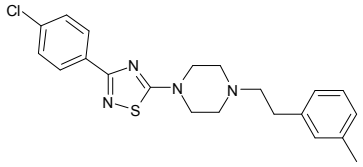
1-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 419,2 (MH^+).

Ejemplo 23

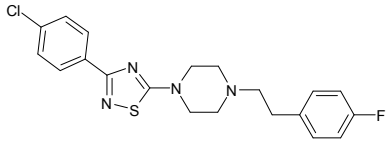
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*m*-tolil-etil)-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-metilbenceno como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 399,2 (MH^+).

Ejemplo 24

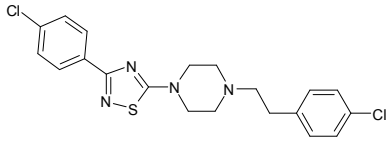
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 403,3 (MH^+).

Ejemplo 25

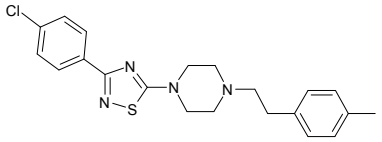
1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 419,1 (MH^+).

Ejemplo 26

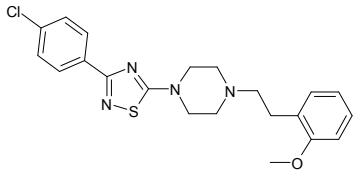
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*p*-tolil-etil)-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-metilbenceno como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 399,1 (MH^+).

Ejemplo 27

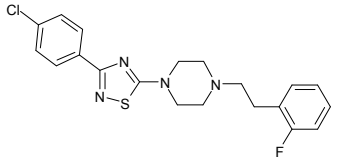
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-2-metoxibenceno como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 415,2 (MH^+).

Ejemplo 28

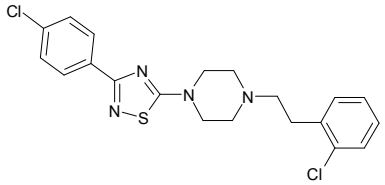
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 403,2 (MH^+).

Ejemplo 29

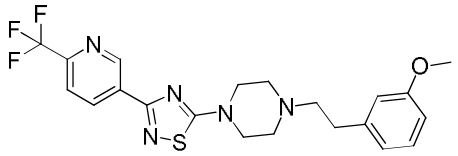
1-[2-(2-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-2-clorobenceno como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 419,1 (MH^+).

Ejemplo 30

1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



a) 5-(5-Cloro[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-trifluorometil-piridina

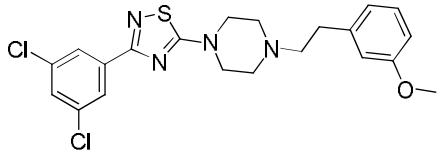
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de hidrocloruro de 6-(trifluorometil)nicotinimidamida y percloromethil-mercaptano como un sólido pardo claro. MS(m/e): 266,0 (MH^+).

b) 1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-trifluorometil-piridina y dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un sólido blanco. MS(m/e): 350,3 (MH^+).

Ejemplo 31

1-[3-(3,5-Dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



a) 5-Cloro-3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol

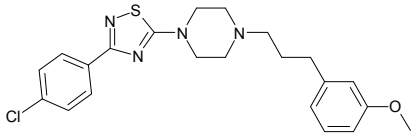
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de hidrocloruro de 3,5-diclorobencimidamida y percloromethil-mercaptano como un sólido casi blanco. MS(m/e): 265,9 (MH^+).

b) 1-[3-(3,5-Dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 5-cloro-3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 449,1 (MH^+).

Ejemplo 32

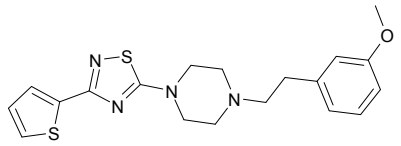
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-propil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(3-bromopropil)-3-metoxibenceno como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 429,2 (MH^+).

Ejemplo 33

1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina



a) 5-Cloro-3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol

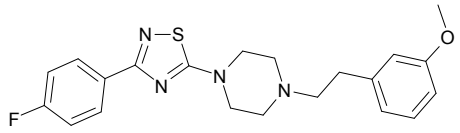
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de hidrocloruro de tiofen-2-carboximidamida y percloromethil-mercaptano como un aceite amarillo. MS(m/e): 202 (MH^+).

b) 1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un aceite amarillo. MS(m/e): 387,2 (MH^+).

Ejemplo 34

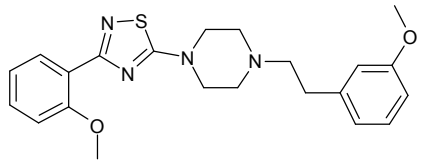
1-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 399,2 (MH^+).

Ejemplo 35

1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



a) 5-Cloro-3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol

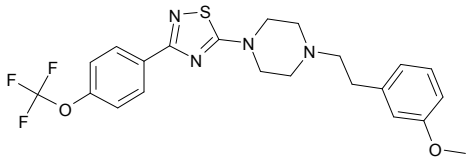
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de hidrocloruro de 2-metoxibencimidamida y perclorometil-mercaptano como un aceite amarillo. MS(m/e): 227,1 (MH^+).

b) 1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un aceite amarillo. MS(m/e): 411,3 (MH^+).

Ejemplo 36

1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



a) 5-Cloro-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol

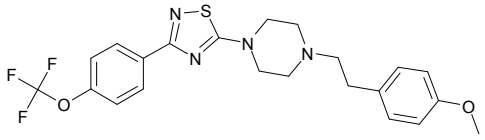
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de hidrocloruro de 4-(trifluorometoxi)bencimidamida y perclorometil-mercaptano como un sólido pardo claro. MS(m/e): 280,0 (MH^+).

b) 1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 465,3 (MH^+).

Ejemplo 37

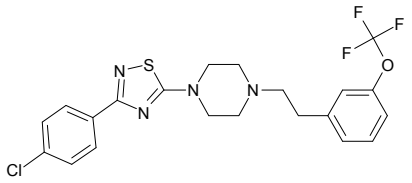
1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 465,3 (MH^+).

Ejemplo 38

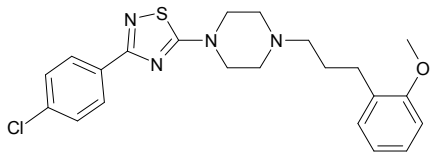
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-(trifluorometoxi)benceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 469,2 (MH^+).

Ejemplo 39

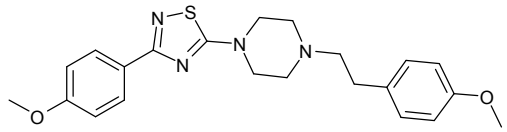
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-propil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(3-bromopropil)-2-metoxibenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 429,2 (MH^+).

Ejemplo 40

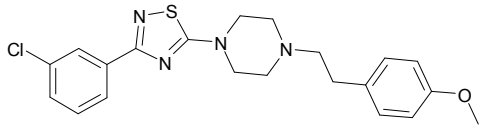
1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 411,2 (MH^+).

Ejemplo 41

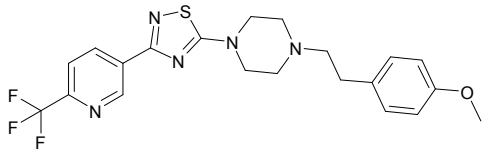
1-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 415,3 (MH^+).

Ejemplo 42

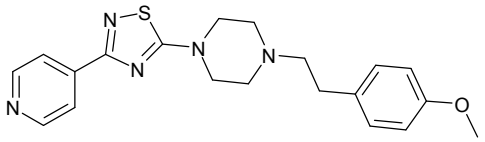
1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-trifluorometil-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 450,2 (MH^+).

Ejemplo 43

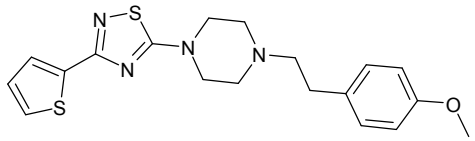
1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 382,3 (MH^+).

Ejemplo 44

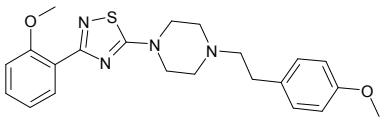
1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-(3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-tiofen-2-il-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 387,2 (MH^+).

Ejemplo 45

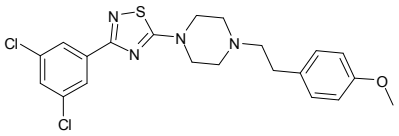
1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un aceite amarillo. MS(m/e): 411,2 (MH^+).

Ejemplo 46

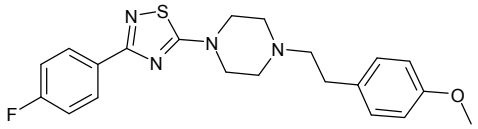
1-[3-(3,5-Dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 449,2 (MH^+).

Ejemplo 47

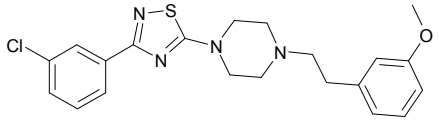
1-[3-(4-Fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 399,2 (MH^+).

Ejemplo 48

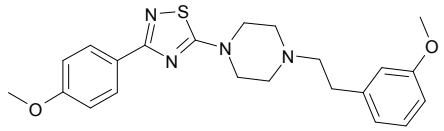
1-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 415,3 (MH^+).

Ejemplo 49

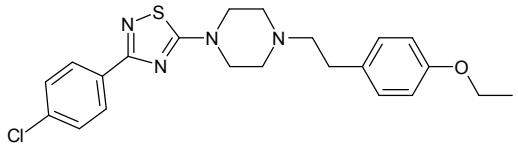
1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un sólido blanco. MS(m/e): 411,3 (MH^+).

Ejemplo 50

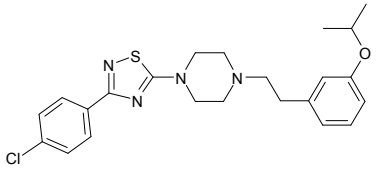
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-etoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-etoxibenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 429,3 (MH^+).

Ejemplo 51

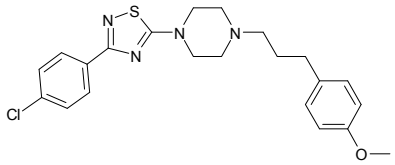
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-isopropoxibenceno como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 443,2 (MH^+).

Ejemplo 52

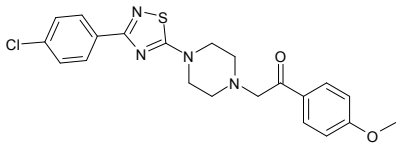
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(3-bromopropil)-4-metoxibenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 429,3 (MH^+).

Ejemplo 53

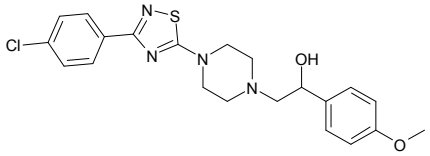
2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanona



Se agitó una mezcla de 3-(4-clorofenil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol (539 mg, 1,92 mmol), 2-bromo-4'-metoxiacetofenona (440 mg, 1,92 mmol) y DIPEA (744 mg, 1,01 ml, 5,76 mmol) en 10 mL de EtOH durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió otra porción de 2-bromo-4'-metoxiacetofenona (220 mg, 960 µmol) y se continuó agitando durante 2 h. Se filtró la reacción y se lavó con MeOH (4x5 mL) y Et_2O (2x5 mL). Se secó la torta del filtro a vacío a 50 °C para obtener 526 mg (64 %) del compuesto del título como un sólido blanco. MS(m/e): 429,2 (MH^+).

Ejemplo 54

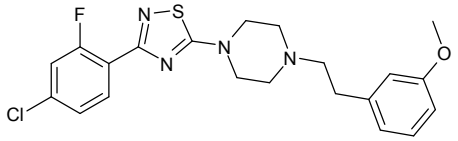
2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanol



Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 2-(4-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazin-1-il)-1-(4-metoxifenil)etanona (75 mg, 175 µmol) y NaBH4 (10 mg, 264 µmol) en THF (5 mL) y MeOH (1 mL). Se añadieron agua (5 mL) y Na_2CO_3 acuoso al 10 % (5 mL) y se agitó durante 10 min. Se extrajo la mezcla con EtOAc; se lavaron las capas orgánicas con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se separaron por filtración y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc para dar después de evaporación de la fracción que contiene el producto, 70 mg (93 %) del compuesto del título como un sólido blanco. MS(m/e): 431,2 (MH^+).

Ejemplo 55

1-[3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



a) 5-Cloro-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol

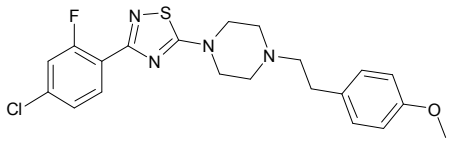
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de hidrocloruro de 4-cloro-2-fluorobencimidamida y percloromethil-mercaptano como un sólido amarillo. MS(m/e): 248,0 (MH^+).

b) 1-[3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un aceite amarillo. MS(m/e): 433,2 (MH^+).

Ejemplo 56

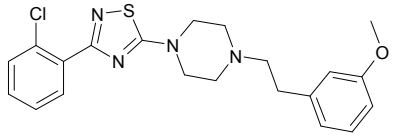
1-[3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un aceite amarillo claro. MS(m/e): 433,2 (MH^+).

Ejemplo 57

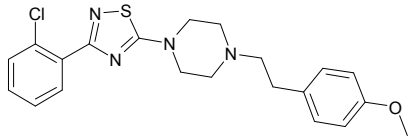
1-[3-(2-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un aceite amarillo. MS(m/e): 415,3 (MH^+).

Ejemplo 58

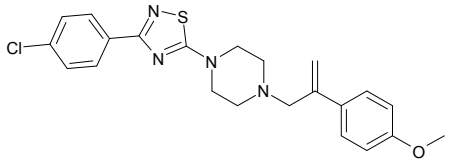
1-[3-(2-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 415,3 (MH^+).

Ejemplo 59

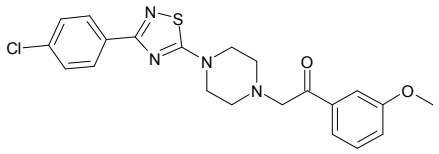
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-alil]-piperazina



Se combinó una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio/amiduro de sodio (57,7 mg, 146 µmol) con THF (5 mL) para dar una suspensión amarilla y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota con una jeringa a lo largo de 5 min 2-(4-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazin-1-il)-1-(4-metoxifenil)etanona (50 mg, 117 µmol) disuelta en THF (3 mL). La suspensión anaranjada resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua (10 mL) y EtOAc (10 mL) y se agitó durante 10 min. Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (1x10 mL). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera (1x10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se separaron por filtración y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente formado de heptano y EtOAc para dar, después de evaporación de la fracción que contiene el producto, 33 mg (66 %) del compuesto del título como un sólido casi blanco. MS(m/e): 427,2 (MH^+).

Ejemplo 60

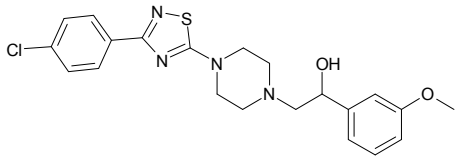
2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanona



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanona (ejemplo 53) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(4-clorofenil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona como un sólido casi blanco. MS(m/e): 429,2 (MH^+).

Ejemplo 61

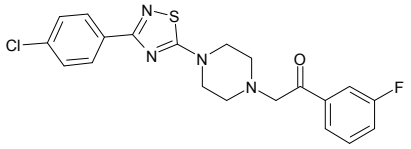
2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanol (ejemplo 54) se preparó el compuesto del título a partir de 2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanona mediante reducción como un sólido blanco. MS(m/e): 431,3 (MH^+).

Ejemplo 62

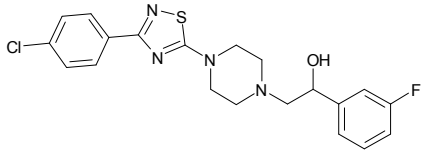
2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanona (ejemplo 53) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(4-clorofenil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y 2-bromo-3'-fluoroacetofenona como un sólido blanco. MS(m/e): 417,1 (MH^+).

Ejemplo 63

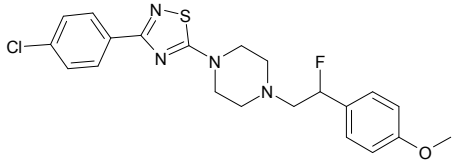
2-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanol (ejemplo 54) se preparó el compuesto del título a partir de 2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona mediante reducción como un sólido blanco. MS(m/e): 431,3 (MH^+).

Ejemplo 64

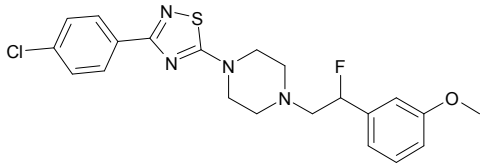
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h una mezcla de 2-(4-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazin-1-il)-1-(4-metoxifenil)etanol (30 mg, 69,6 µmol) y DAST (22,4 mg, 18,4 µl, 139 µmol) en 2 mL de DCM a 0 – 5 °C. Se añadió solución acuosa al 10 % de Na_2CO_3-y se agitó durante 10 min. Se separó la capa orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente formado de heptano y EtOAc para dar, después de evaporación de la fracción que contiene el producto, 24 mg (80 %) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 433,3 (MH^+).

Ejemplo 65

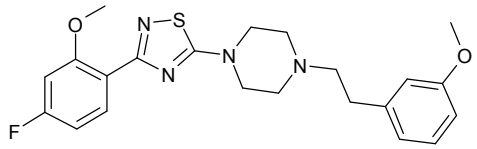
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 64) se preparó el compuesto del título a partir de 2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanol y DAST como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 433,3 (MH^+).

Ejemplo 66

1-[3-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



a) 5-Cloro-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol

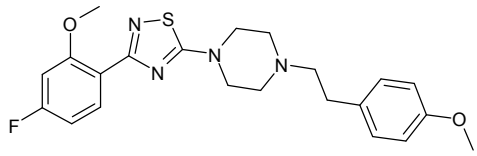
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de hidrocloruro de 4-fluoro-2-metoxibencimidamida y perclorometil-mercaptano como un aceite amarillo. MS(m/e): 245,0 (MH^+).

b) 1-[3-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un aceite amarillo. MS(m/e): 429,4 (MH^+).

Ejemplo 67

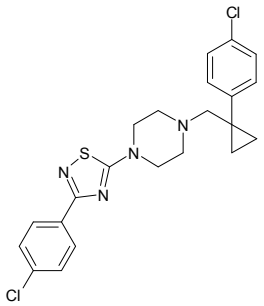
1-[3-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un aceite amarillo. MS(m/e): 429,3 (MH^+).

Ejemplo 68

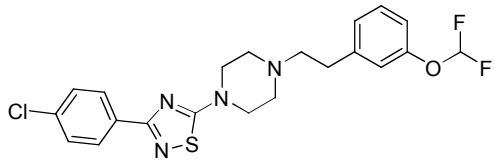
1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(1-(bromometil)ciclopropil)-4-clorobenceno como un sólido blanco. MS(m/e): 455,1 (MH^+).

Ejemplo 69

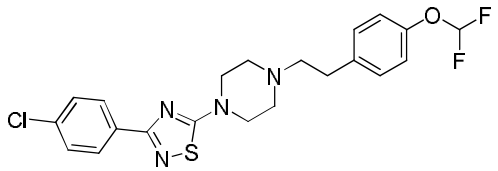
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-(difluorometoxi)benceno como un sólido amarillo. MS(m/e): 451,1 (MH^+).

Ejemplo 70

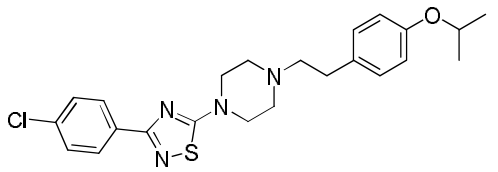
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-(difluorometoxi)benceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 451,0 (MH^+).

Ejemplo 71

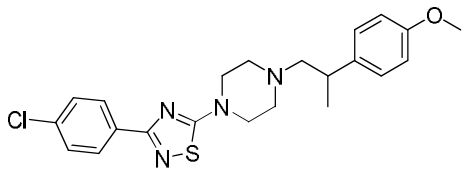
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-isopropoxibenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 433,3 (MH^+).

Ejemplo 72

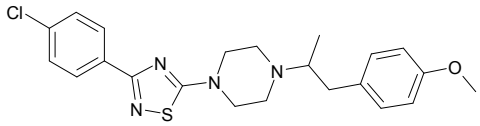
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(1-bromopropan-2-il)-4-metoxibenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 429,2 (MH^+).

Ejemplo 73

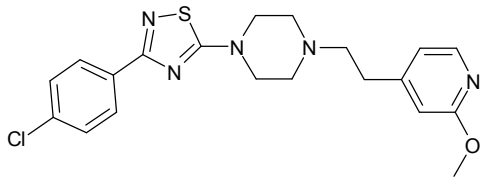
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piperazina



Se agitó durante 3 h a temperatura ambiente una mezcla de 3-(4-clorofenil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol (100 mg, 356 µmol), 4-metoxifenilacetofenona (64,3 mg, 392 µmol) y propóxido de titanio IV (152 mg, 158 µl, 534 µmol) en 2 mL de THF. Se añadió $NaBH_4$ (40,4 mg, 1,07 mmol) en tres porciones. Se añadió MeOH (0,2 mL) y se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. Se añadieron agua (5 mL), EtOAc(10 mL) y NaOH 2 N acuoso (3 mL), se agitó durante 10 min y se filtró sobre una almohadilla de dicalite. Se separó la capa acuosa y se extrajo una vez con EtOAc (20 mL). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera (1x20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se separaron por filtración y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente formado de heptano y EtOAc y de nuevo con HPLC preparativa para dar, después de evaporación de la fracción que contiene el producto, 39 mg (25 %) del compuesto del título como un sólido casi blanco. MS(m/e): 429,2 (MH^+).

Ejemplo 75

1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina



a) 4-(2-Bromo-etil)-2-metoxi-piridina

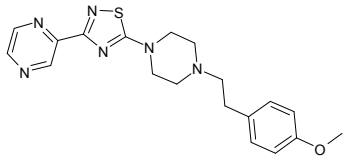
Se agitó a temperatura ambiente durante 64 h una mezcla de 2-(2-metoxipiridin-4-il)etanol (comercialmente disponible) (700 mg, 4,57 mmol), CBr_4 (2,27 g, 6,85 mmol) y trifenilfosfina (1,8 g, 6,85 mmol) en 75 mL de tolueno. Se filtró la mezcla sobre una almohadilla de sílice y se lavó con tolueno. Se concentró el filtrado a vacío para dar el producto crudo. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente formado de heptano y EtOAc para dar, después de evaporación de la fracción que contiene el producto, 624 mg (63 %) del compuesto del título como un líquido incoloro. MS(m/e): 216,2 (MH^+).

b) 1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 4-(2-bromo-etil)-2-metoxi-piridina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 416,2 (MH^+).

Ejemplo 76

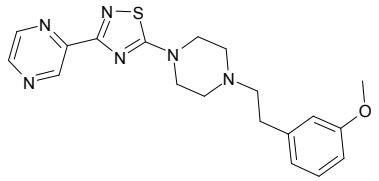
2-(5-{4-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-pirazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(pirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 383,2 (MH^+).

Ejemplo 77

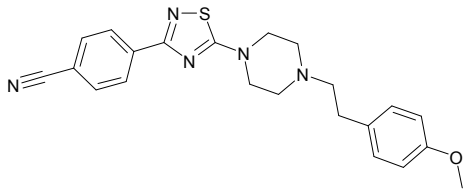
2-(5-{4-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-pirazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(pirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un aceite viscoso de color morado. MS(m/e): 383,2 (MH^+).

Ejemplo 78

4-(5-{4-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



a) 1-(3-Cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina

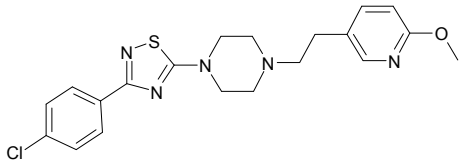
Se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, una mezcla de dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina (1,04 g, 3,55 mmol), 3,5-dicloro-1,2,4-tiadiazol (500 mg, 3,23 mmol) y DIPEA (1,33 g, 1,8 ml, 10,3 mmol) en 23 mL de EtOH. La solución de reacción se concentró a vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente formado de heptano y EtOAc para dar, después de evaporación de la fracción que contiene el producto, 1,06 g (97 %) del compuesto del título como un sólido blanco. MS(m/e): 339,2 (MH^+).

b) 4-(5-{4-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo

Se cargó un vial de microondas de 5 ml con 3-cloro-5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol (50 mg, 148 µmol) en 3 mL de DME. Se añadieron ácido 4-cianofenilborónico (26,0 mg, 177 µmol), Na_2CO_3 (18,8 mg, 177 µmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,41 mg, 2,95 µmol) y agua (1,5 mL). Se tapó el vial y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 110 °C durante la noche. Se añadieron 2 mL de EtOAc y se separó la parte acuosa. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, se separó por filtración y se concentró a vacío. Se disolvió el producto crudo en MeCN (3 mL)/ DIPEA (100 µL) y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado de MeCN, agua y NEt_3 para dar, después de evaporación de las fracciones que contienen el producto, 13,6 mg (23 %) del compuesto del título como un sólido blanco. MS(m/e): 406,3 (MH^+).

Ejemplo 79

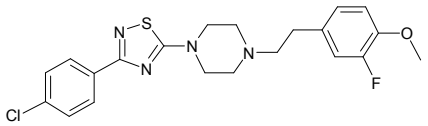
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 5-(2-bromoetil)-2-metoxipiridina como un sólido blanco. MS(m/e): 416,3 (MH^+).

Ejemplo 80

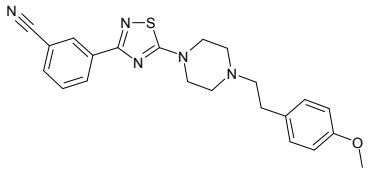
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 4-(2-bromoetil)-2-fluoro-1-metoxibenceno como un sólido blanco. MS(m/e): 433,2 (MH^+).

Ejemplo 81

3-(5-{4-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



a) 1-(3-Bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina

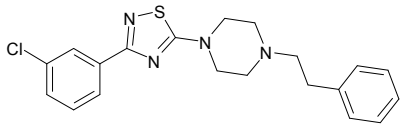
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 78, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 383,2 (MH^+).

b) 3-(5-{4-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo (ejemplo 78, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina y ácido 3-cianofenilborónico con catalizador de paladio, como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 406,3 (MH^+).

Ejemplo 82

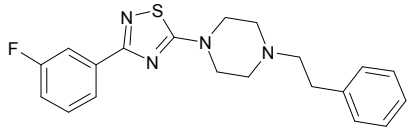
1-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-fenetilpiperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 385,1 (MH^+).

Ejemplo 83

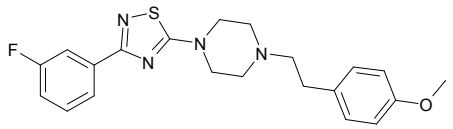
1-[3-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-fenetilpiperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 369,1 (MH^+).

Ejemplo 84

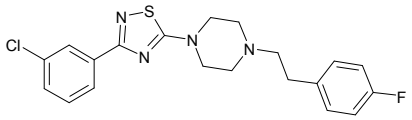
1-[3-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 399,2 (MH^+).

Ejemplo 85

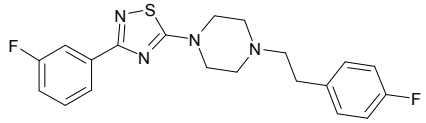
1-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-fluorofenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 403,3 (MH^+).

Ejemplo 86

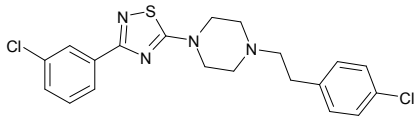
1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-fluorofenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 387,2 (MH^+).

Ejemplo 87

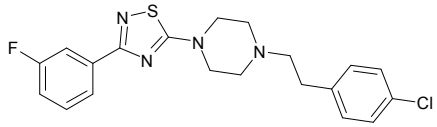
1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-clorofenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 419,1 (MH^+).

Ejemplo 88

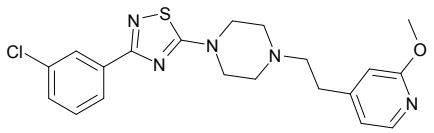
1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol y dihidrocloruro de 1-(4-clorofenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 403,3 (MH^+).

Ejemplo 89

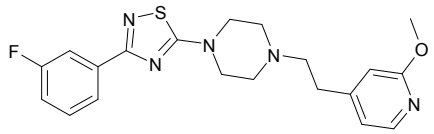
1-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol y trihidrocloruro de 1-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 416,2 (MH^+).

Ejemplo 90

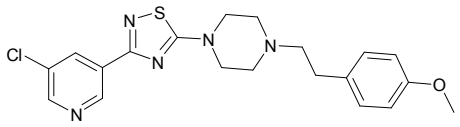
1-[3-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol y trihidrocloruro de 1-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 400,1 (MH^+).

Ejemplo 91

1-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



a) 3-Cloro-5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina

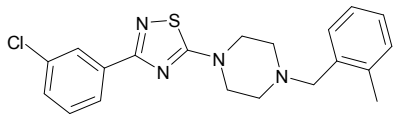
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de hidrocloruro de 5-cloronicotinimidamida y percloromethil-mercaptano como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 232,0 (MH^+).

b) 1-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 3-cloro-5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina (el calentamiento no es obligatorio) como un sólido blanco. MS(m/e): 416,3 (MH^+).

Ejemplo 92

1-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina



a) Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 81, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanco. MS(m/e): 351,2 (MH^+).

b) Dihidrocloruro de 1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

Se calentó a 100 ºC durante la noche una mezcla de 4-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,86 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (537 mg, 3,44 mmol), Na_2CO_3 (364 mg, 3,44 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (66,2 mg, 57,3 µmol) en 36 mL de DME/ 12 mL de agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc (80 mL)/ agua (80 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, se separó por filtración y se concentró a vacío para dar un aceite ámbar que se disolvió en 25 mL de dioxano, se añadieron 7,16 mL de HCl 4 N/dioxano y se

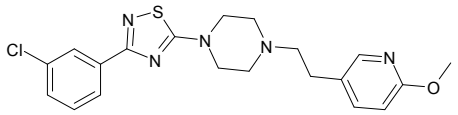
agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió Et_2O y se filtró la mezcla y se lavó con Et_2O. Se secó la torta del filtro a vacío a 50 ºC para dar 926 mg (90 %) del compuesto intermedio como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 281,0 (MH^+).

c) 1-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y cloruro de 2-metilbencilo como un aceite viscoso incoloro. MS(m/e): 385,1 (MH^+).

Ejemplo 93

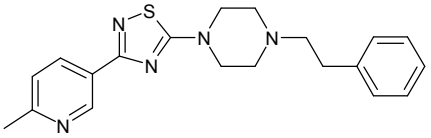
1-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 5-(2-bromoetil)-2-metoxipiridina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 416,2 (MH^+).

Ejemplo 94

1-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina



a) 5-(5-Cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-metil-piridina

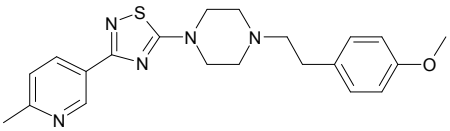
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de hidrocloruro de 6-metilnicotinimidamida y percloromethil-mercaptano como un sólido pardo claro. MS(m/e): 212,0 (MH^+).

b) 1-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-metil-piridina y dihidrocloruro de 1-fenetilpiperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 366,2 (MH^+).

Ejemplo 95

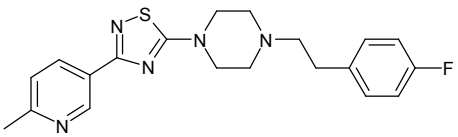
1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-metil-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 396,2 (MH^+).

Ejemplo 96

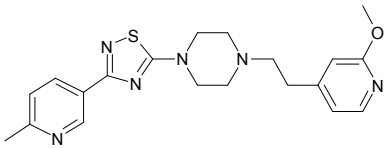
1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-metil-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-fluorofenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 384,2 (MH^+).

Ejemplo 97

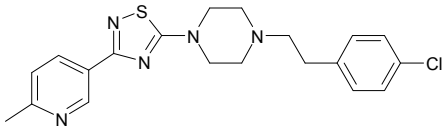
1-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-metil-piridina y trihidrocloruro de 1-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 397,2 (MH^+).

Ejemplo 98

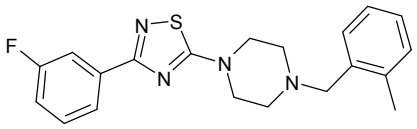
1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-metil-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-clorofenetil)piperazina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 400,1 (MH^+).

Ejemplo 99

1-[3-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina



a) Dihidrocloruro de 1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

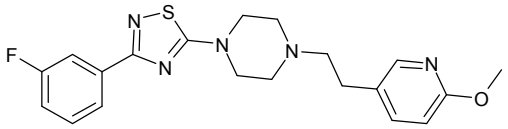
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol y 1-BOC-piperazina con separación posterior del grupo protector en condiciones ácidas, como un sólido blanco. MS(m/e): 265,2 (MH^+).

b) 1-[3-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y cloruro de 2-metilbencilo como un aceite viscoso incoloro. MS(m/e): 369,1 (MH^+).

Ejemplo 100

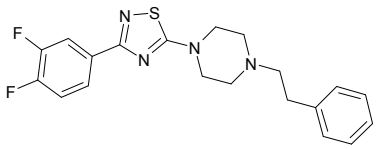
1-[3-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 5-(2-bromoetil)-2-metoxipiridina como un sólido pardo claro. MS(m/e): 400,1 (MH^+).

Ejemplo 101

1-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina



a) Dihidrocloruro de 1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

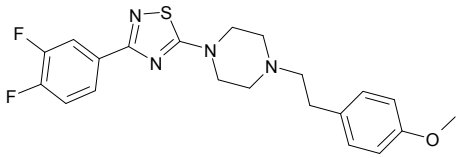
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 92, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y ácido 3,4-difluorofenilborónico con separación posterior del grupo protector en condiciones ácidas como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 283,1 (MH^+).

b) 1-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y (2-bromoetil)benceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 387,2 (MH^+).

Ejemplo 102

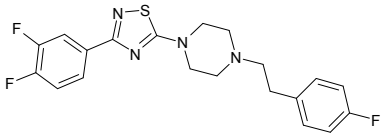
1-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-metoxibenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 417,3 (MH^+).

Ejemplo 103

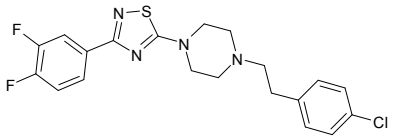
1-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 405,3 (MH^+).

Ejemplo 104

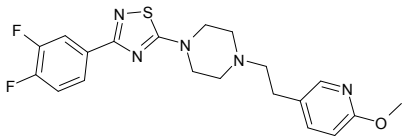
1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 421,2 (MH^+).

Ejemplo 105

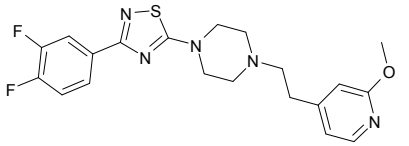
1-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 5-(2-bromoetil)-2-metoxipiridina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 418,3 (MH^+).

Ejemplo 106

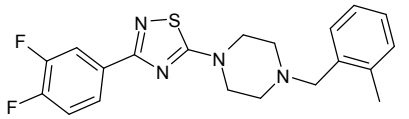
1-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 4-(2-bromoetil)-2-metoxipiridina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 418,2 (MH^+).

Ejemplo 107

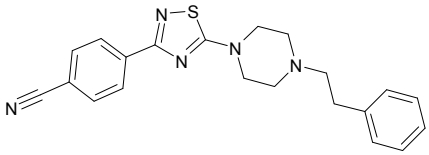
1-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(clorometil)-2-metilbenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 387,2 (MH^+).

Ejemplo 108

4-[5-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo



a) 4-(5-Piperazin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo

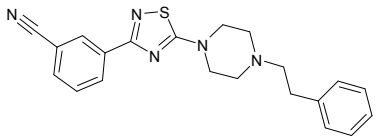
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 92, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y ácido 4-cianofenilborónico con separación posterior del grupo protector en condiciones ácidas como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 272,1 (MH^+).

b) 1-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[4-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y (2-bromoetil)benceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 376,3 (MH^+).

Ejemplo 109

3-[5-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo



a) 3-(5-Piperazin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo

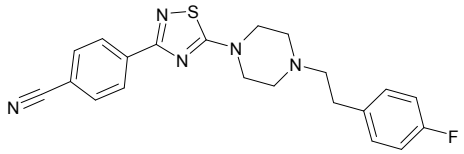
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(3-bromo-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 92, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y ácido 3-cianofenilborónico con separación posterior del grupo protector en condiciones ácidas como un sólido amarillo claro. MS(m/e): 272,1 (MH^+).

b) 1-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y (2-bromoetil)benceno como un sólido pardo claro. MS(m/e): 376,3 (MH^+).

Ejemplo 110

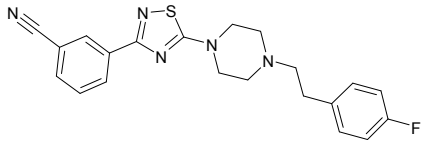
4-(5-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[4-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 394,1 (MH^+).

Ejemplo 111

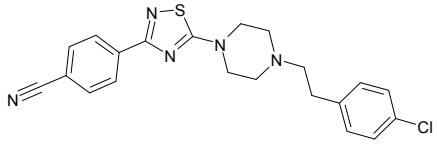
3-(5-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno como un sólido pardo claro. MS(m/e): 394,1 (MH^+).

Ejemplo 112

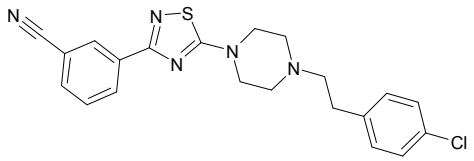
4-(5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[4-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 410,2 (MH^+).

Ejemplo 113

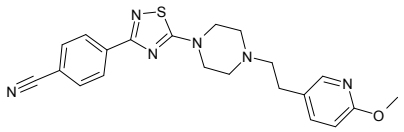
3-(5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno como un sólido pardo claro. MS(m/e): 410,2 (MH^+).

Ejemplo 114

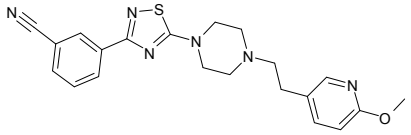
4-(5-{4-[2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[4-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 5-(2-bromoetil)-2-metoxipiridina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 407,3 (MH^+).

Ejemplo 115

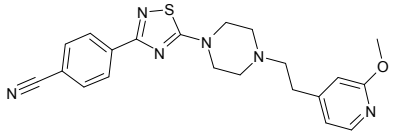
3-(5-{4-[2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 5-(2-bromoetil)-2-metoxipiridina como un sólido pardo claro. MS(m/e): 407,4 (MH^+).

Ejemplo 116

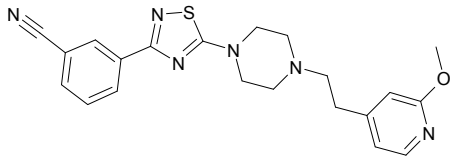
4-(5-{4-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[4-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 4-(2-bromoetil)-2-metoxipiridina como un sólido casi blanco. MS(m/e): 407,3 (MH^+).

Ejemplo 117

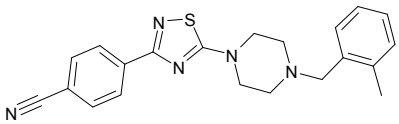
3-(5-{4-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 4-(2-bromoetil)-2-metoxipiridina como un sólido pardo claro. MS(m/e): 407,4 (MH^+).

Ejemplo 118

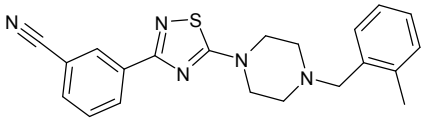
4-{5-[4-(2-Metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[4-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(clorometil)-2-metilbenceno como un sólido casi blanco. MS(m/e): 376,3 (MH^+).

Ejemplo 119

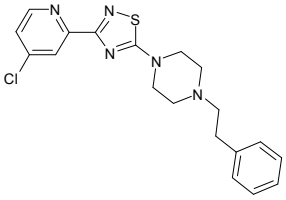
3-{5-[4-(2-Metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-ciano-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(clorometil)-2-metilbenceno como un sólido pardo claro. MS(m/e): 376,3 (MH^+).

Ejemplo 120

1-[3-(4-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina



a) 4-Cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina

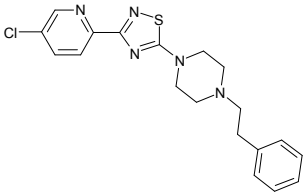
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de hidrocloruro de 4-cloropicolinimidamida y perclorometil-mercaptano como un sólido pardo. MS(m/e): 232,0 (MH^+).

b) 1-[3-(4-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-fenetilpiperazina. MS(m/e): 386,2 (MH^+).

Ejemplo 121

1-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina



a) 5-Cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina

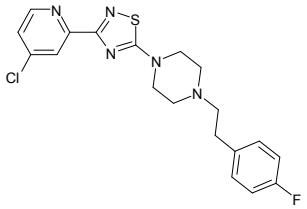
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de hidrocloruro de 5-cloropicolinimidamida y perclorometil-mercaptano como un sólido pardo. MS(m/e): 232,0 (MH^+).

b) 1-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-fenetilpiperazina. MS(m/e): 386,2 (MH^+).

Ejemplo 122

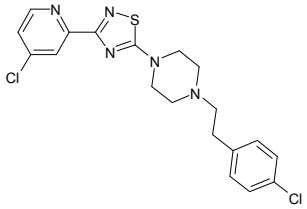
1-[3-(4-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-fluorofenetil)piperazina. MS(m/e): 404,3 (MH^+).

Ejemplo 123

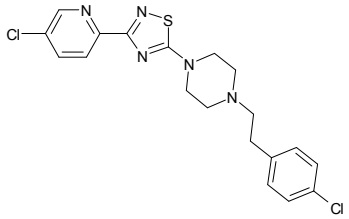
1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-clorofenetil)piperazina. MS(m/e): 420,1 (MH^+).

Ejemplo 124

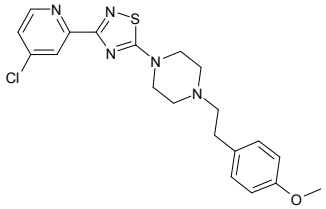
1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-clorofenetil)piperazina. MS(m/e): 420,1 (MH^+).

Ejemplo 125

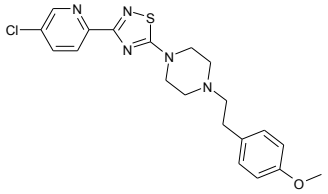
1-[3-(4-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina. MS(m/e): 416,3 (MH^+).

Ejemplo 126

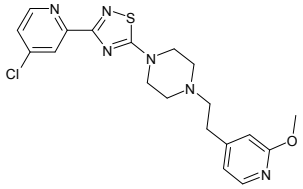
1-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenetil)piperazina. MS(m/e): 416,3 (MH^+).

Ejemplo 127

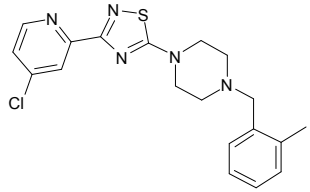
1-[3-(4-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y trihidrocloruro de 1-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazina. MS(m/e): 417,3 (MH^+).

Ejemplo 128

1-[3-(4-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina



a) 1-[3-(4-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

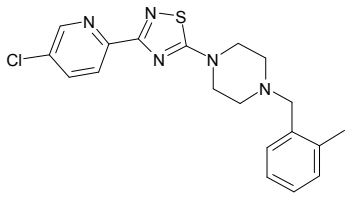
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20) se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y 1-BOC-piperazina con separación posterior del grupo protector en condiciones ácidas como un sólido blanco. MS(m/e): 265,2 (MH^+).

b) 1-[3-(4-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(clorometil)-2-metilbenceno. MS(m/e): 386,2 (MH^+).

Ejemplo 129

1-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina



a) 1-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

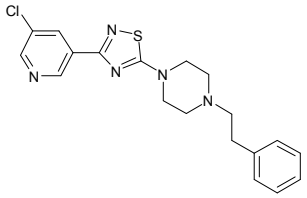
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y 1-BOC-piperazina con separación posterior del grupo protector en condiciones ácidas como un sólido pardo claro. MS(m/e): 282,2 (MH^+).

b) 1-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(clorometil)-2-metilbenceno. MS(m/e): 386,2 (MH^+).

Ejemplo 130

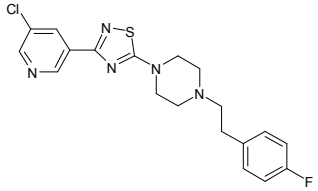
1-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 3-cloro-5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-fenetilpiperazina como un sólido blanco. MS(m/e): 386,2 (MH^+).

Ejemplo 131

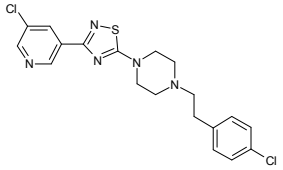
1-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 3-cloro-5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-fluorofenetil)piperazina como un sólido blanco. MS(m/e): 404,3 (MH^+).

Ejemplo 132

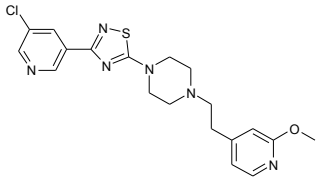
1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 3-cloro-5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y dihidrocloruro de 1-(4-clorofenetil)piperazina como un sólido blanco. MS(m/e): 420,1 (MH^+).

Ejemplo 133

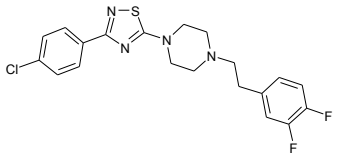
1-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 3-cloro-5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y trihidrocloruro de 1-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazina como un aceite viscoso incoloro. MS(m/e): 417,2 (MH^+).

Ejemplo 134

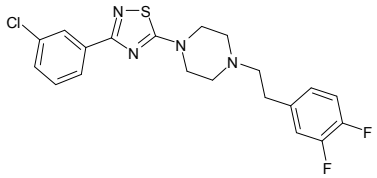
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 4-(2-bromoetil)-1,2-difluorobenceno. MS(m/e): 421,1 (MH^+).

Ejemplo 135

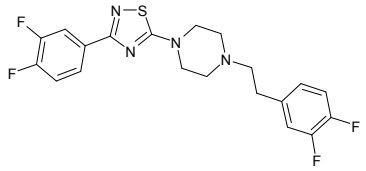
1-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 4-(2-bromoetil)-1,2-difluorobenceno. MS(m/e): 421,1 (MH^+).

Ejemplo 136

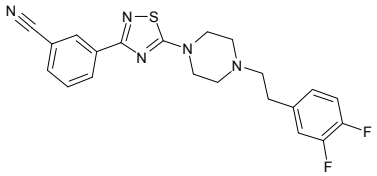
1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 3-(3,4-difluorofenil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y 4-(2-bromoetil)-1,2-difluorobenceno. MS(m/e): 423,2 (MH^+).

Ejemplo 137

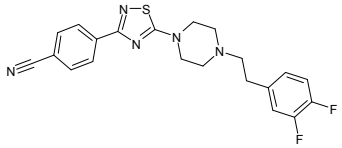
3-(5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)benzonitrilo y 4-(2-bromoetil)-1,2-difluorobenceno. MS(m/e): 412,2 (MH^+).

Ejemplo 138

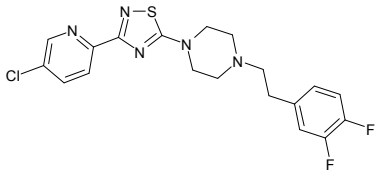
4-(5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 4-(5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)benzonitrilo y 4-(2-bromoetil)-1,2-difluorobenceno. MS(m/e): 412,2 (MH^+).

Ejemplo 139

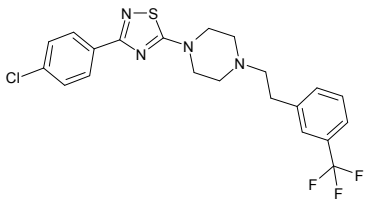
1-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(5-cloropiridin-2-il)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y 4-(2-bromoetil)-1,2-difluorobenceno. MS(m/e): 422,1 (MH^+).

Ejemplo 140

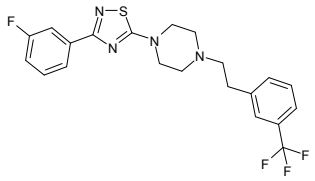
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-(trifluorometil)benceno. MS(m/e): 453,1 (MH^+).

Ejemplo 141

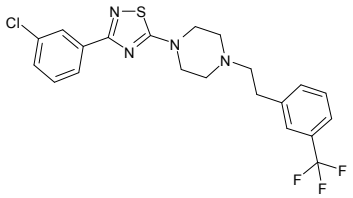
1-[3-(3-Fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-(trifluorometil)benceno. MS(m/e): 437,2 (MH^+).

Ejemplo 142

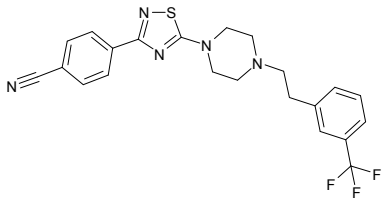
1-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-(trifluorometil)benceno. MS(m/e): 453,1 (MH^+).

Ejemplo 143

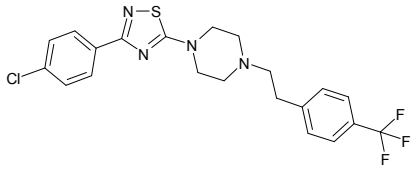
4-(5-{4-[2-(3-Trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)benzonitrilo y 1-(2-bromoetil)-3-(trifluorometil)benceno. MS(m/e): 444,3 (MH^+).

Ejemplo 144

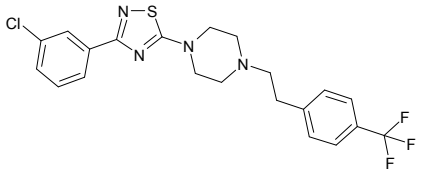
1-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-(trifluorometil)benceno. MS(m/e): 453,1 (MH^+).

Ejemplo 145

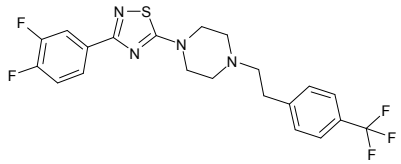
1-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-4-(trifluorometil)benceno. MS(m/e): 453,1 (MH^+).

Ejemplo 146

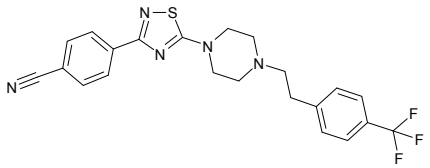
1-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 3-(3,4-difluorofenil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y 1-(2-bromoetil)-4-(trifluorometil)benceno. MS(m/e): 455,2 (MH^+).

Ejemplo 147

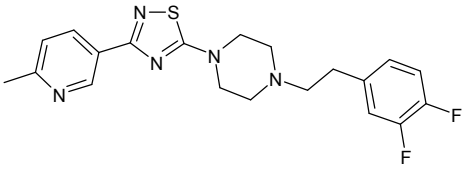
4-(5-{4-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)benzonitrilo y 1-(2-bromoetil)-4-(trifluorometil)benceno. MS(m/e): 444,3 (MH^+).

Ejemplo 148

1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



a) 1-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

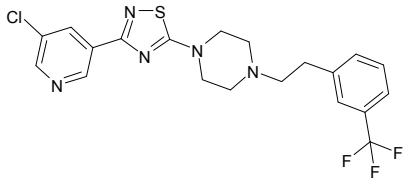
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20) se preparó el compuesto del título a partir de 5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-metil-piridina y 1-BOC-piperazina con separación posterior del grupo protector en condiciones ácidas como un sólido casi blanco. MS(m/e): 262,1 (MH^+).

b) 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(6-metilpiridin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y 4-(2-bromoetil)-1,2-difluorobenceno. MS(m/e): 402,3 (MH^+).

Ejemplo 149

1-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina



a) 1-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 20) se preparó el compuesto del título a partir de 3-cloro-5-(5-cloro-

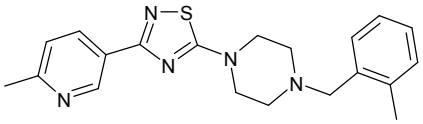
[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y 1-BOC-piperazina con separación posterior del grupo protector en condiciones ácidas como un sólido blanco. MS(m/e): 282,2 (MH^+).

b) 1-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(6-metilpiridin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y 1-(2-bromoetil)-3-(trifluorometil)benceno. MS(m/e): 454,1 (MH^+).

Ejemplo 150

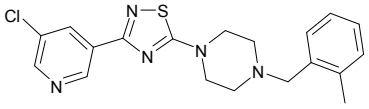
1-(2-Metil-bencil)-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(6-metilpiridin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y 1-(clorometil)-2-metilbenceno. MS(m/e): 366,2 (MH^+).

Ejemplo 151

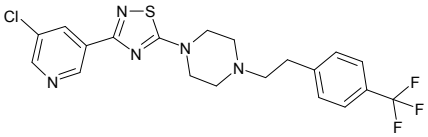
1-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(6-metilpiridin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y 1-(clorometil)-2-metilbenceno. MS(m/e): 386,2 (MH^+).

Ejemplo 152

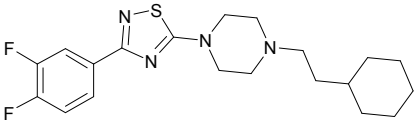
1-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(6-metilpiridin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y 1-(2-bromoetil)-4-(trifluorometil)benceno. MS(m/e): 454,1 (MH^+).

Ejemplo 153

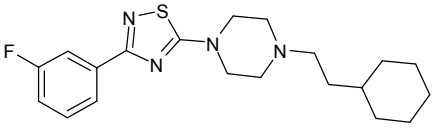
1-(2-Ciclohexil-etil)-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 3-(3,4-difluorofenil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y (2-bromoetil)ciclohexano. MS(m/e): 393,2 (MH^+).

Ejemplo 154

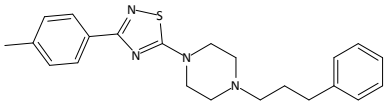
1-(2-Ciclohexil-etil)-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y (2-bromoetil)ciclohexano. MS(m/e): 375,3 (MH^+).

Ejemplo 155

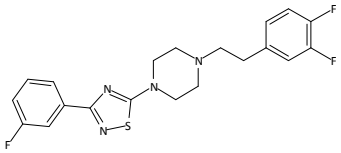
5-(4-(3-Fenilpropil)piperazin-1-il)-3-(p-tolil)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina y (3-bromopropil)benceno.

Ejemplo 156

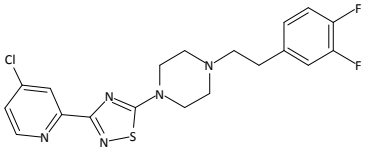
5-(4-(3,4-Difluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 3-(3-fluorofenil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y 4-(2-bromoetil)-1,2-difluorobenceno.

Ejemplo 157

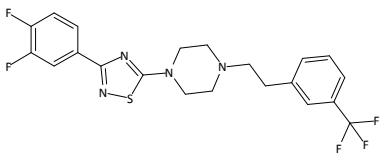
3-(4-Cloropiridin-2-il)-5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y 4-(2-bromoetil)-1,2-difluorobenceno.

Ejemplo 158

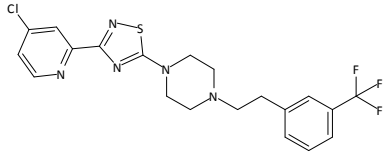
3-(3,4-Difluorofenil)-5-(4-(3-(trifluorometil)fenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de dihidrocloruro de 1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 1-(2-bromoetil)-3-(trifluorometil)benceno.

Ejemplo 159

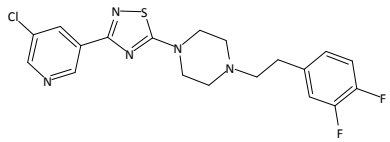
3-(4-Cloropiridin-2-il)-5-(4-(3-(trifluorometil)fenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-2-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y 1-(2-bromoetil)-3-(trifluorometil)benceno.

Ejemplo 160

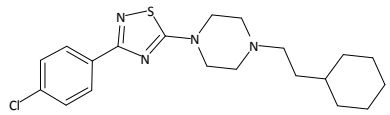
3-(5-Cloropiridin-3-il)-5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 3-cloro-5-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina y 4-(2-bromoetil)-1,2-difluorobenceno.

Ejemplo 161

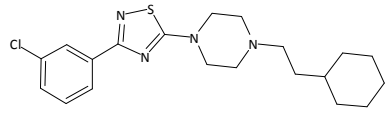
3-(4-Clorofenil)-5-(4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol y (2-bromoetil)ciclohexano.

Ejemplo 162

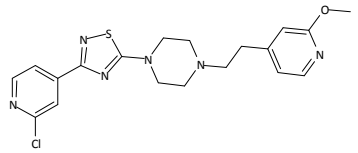
3-(3-Clorofenil)-5-(4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 6) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(3-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol y (2-bromoetil)ciclohexano.

Ejemplo 168

3-(2-Cloropiridin-4-il)-5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol



a) 5-Cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol

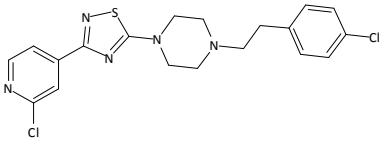
De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-piridina (ejemplo 20, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de 2-cloroisonicotinimidamida.

b) 3-(2-Cloropiridin-4-il)-5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol

De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina (ejemplo 2) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol y trihidrocloruro de 1-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazina.

Ejemplo 169

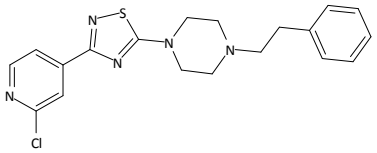
5-(4-(4-Clorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol (ejemplo 168), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol y 1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno.

Ejemplo 170

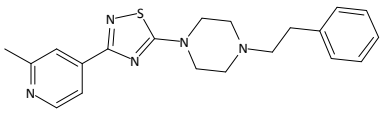
3-(2-Cloropiridin-4-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol (ejemplo 168), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol y (2-bromoetil)benceno.

Ejemplo 171

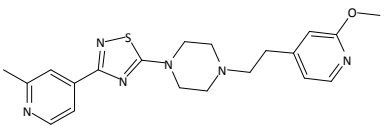
3-(2-Metilpiridin-4-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol (ejemplo 168), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol y (2-bromoetil)benceno.

Ejemplo 172

5-(4-(2-(2-Metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol



De modo análogo al procedimiento descrito para la síntesis de 3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol (ejemplo 168), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol y trihidrocloruro de 1-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazina.

Los compuestos de la fórmula IA o I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables tienen valiosas propiedades farmacológicas. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles para tratar ciertos trastornos neurológicos caracterizados por la disfunción de la proteína TAU, cuyas enfermedades comprenden la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17). Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo dado más adelante.

Construcción de una línea celular que sobre-expresa el gen TAU

Se construyó un plásmido de expresión de TAU subclonando el cDNA que codifica la proteína humana TAU-P301L, en la que la prolina de la posición 301 es sustituida con un residuo de leucina, en un vector de expresión de mamíferos pcDNA3.1 dando como resultado el plásmido pcDNA3.1-TAUP301L. Los plásmidos pcDNA3.1 y pcDNA3.1-TAU P301L se transfectaron a las células de neuroblastoma humano (BE-M17; ATCC No. CRL-2267™) utilizando reactivo de lipofectamina y seguidamente, se seleccionaron líneas celulares clonales independientes con los plásmidos integrados establemente en el genoma, mediante selección de la resistencia a los antibióticos (Geneticin (G418)), dando como resultado las líneas celulares xM17.pcDNA3 y M17_3TAUP301L. La expresión del gen TAUP301L en las células M17_3TAUP301L se confirmó por análisis de transferencia Western.

Uso de células que expresan TAU como modelo de degeneración neuronal

Se encontró que la expresión de TAU P301L en células M17_3TAU(P301L) confería un aumento de la toxicidad con respecto a las células control que no expresan TAU después de 7 días de diferenciación celular utilizando ácido retinoico (RA). La diferenciación de las células con ácido retinoico lleva a la fosforilación y subsiguiente agregación de la proteína TAU, induciendo una tauopatía en estas células. La citotoxicidad de las células se midió por cuantificación de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH). En las células muertas la LDH sale de las células hasta el medio debido a una pérdida de la integridad de la membrana plasmática.

En resumen, 3 días antes del experimento se prepararon pre-cultivos de células M17.pcDNA3 y M17_3TAU(P301L), partiendo de un cultivo stock, a una densidad de 50.000-100.000 células/cm2 en medio de detección (Optimem suero reducido sin rojo fenol (Gibco, Cat. 31985-047) suplementado con suero de ternera fetal al 1 % (FCS), piruvato de sodio 1 mM, 1 x aminoácidos no esenciales (NEAA), 500 µg/ml de G418 y 0,5 x antibióticos/antimicóticos (ABAM)). El día del experimento se diluyeron estos precultivos a ~$0{,}1.10^6$ células/ml en medio de detección sin FCS y se dispersaron 60 µL de esta suspensión por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Después de 3 horas de incubación a 37 °C/CO_2 al 5 %, se añadió un volumen igual de medio de detección que contenía ácido retinoico 2,5 µM y seguidamente se incubó durante 7 días a 37 °C/CO_2 al 5 %. Después de 7 días, se determinó la actividad de LDH utilizando el ensayo de citotoxicidad no radiactiva en Promega Cytotox 96 (Cat. G1780), según las instrucciones del fabricante. Se mide la citotoxicidad como la relación del aumento de LDH en el sobrenadante dividido por el aumento de LDH en la suspensión total de células (suma de LDH medido en células y sobrenadante). La Figura 1 muestra la toxicidad después de 7 días de diferenciación con ácido retinoico en células M17_3TAU(P301L) en comparación con las células M17.pcDNA3. La toxicidad es claramente más alta en las células M17_3TAU(P301L) lo que demuestra que es específicamente provocada por la presencia de la proteína TAU P301 mutante.

Uso del modelo de tauopatía de neuroblastoma para el cribado de compuestos

La línea celular M17_3TAU(P301L) hace posible evaluar la capacidad de nuevos compuestos para inhibir la citotoxicidad inducida por TAU. Se encontró que los inhibidores activos de la Tauopatía en estas células inhiben la citotoxicidad o aumento de LDH en el medio de células M17_3TAU(P301L) tratadas como se describe en el ejemplo anterior. Se analizaron los compuestos en cuanto a su capacidad para dificultar la toxicidad inducida por TAU a diferentes concentraciones, que varían desde concentraciones bajas no eficaces hasta concentraciones altas potentes. Después, se utilizó la curva de inhibición dependiente de la dosis para calcular su EC_{50} (Tabla 1).

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos descritos en esta invención varían con los cambios estructurales, los compuestos activos poseen más particularmente EC_{50} en un ensayo basado en células en un intervalo de aproximadamente 0,0001 a 1,0 µM.

Los compuestos ensayados presentan un valor de EC_{50} (µM) como se muestra en la tabla que sigue.

Ejemplo	EC_{50} (µM)	Ejemplo	EC_{50} (µM)
2	0,5870	96	0,0281
3	0,9874	97	0,0513
4	0,1152	98	0,0806
5	0,3963	99	0,2714

Ejemplo	EC_{50} (μM)	Ejemplo	EC_{50} (μM)
6	0,2776	100	0,0043
12	0,2685	101	0,0032
13	0,2148	102	0,0009
14	0,0048	103	0,0034
15	0,0214	104	0,0112
16	0,0653	105	0,0021
17	0,0008	106	0,0030
18	0,3672	107	0,0722
19	0,0020	108	0,0079
20	0,1740	109	0,0030
21	0,0095	110	0,0178
22	0,0042	111	0,0031
23	0,0019	112	0,0567
24	0,0007	113	0,0171
25	0,0077	114	0,0079
26	0,0049	115	0,0023
27	0,0167	116	0,0141
28	0,0452	117	0,0058
29	0,0013	118	0,1808
30	0,1469	119	0,0250
31	0,0211	120	0,0161
32	0,3682	12[1]	0,0346
33	0,1578	122	0,0425
34	0,0014	123	0,0946
35	0,0035	124	0,4584
36	0,1189	125	0,0030
37	0,0029	126	0,0070
38	0,2112	127	0,1092
39	0,0435	128	0,1100
40	0,0141	129	0,0923
41	0,0007	130	0,0009
42	0,0003	131	0,0013
43	0,0033	132	0,0033
44	0,0023	133	0,0014

Ejemplo	EC_{50} (μM)	Ejemplo	EC_{50} (μM)
45	0,0007	134	0,0378
46	0,0312	135	0,0045
47	0,0004	136	0,0062
48	0,0006	137	0,0062
49	0,0496	138	0,0182
50	0,1688	139	0,0472
51	0,1519	140	0,0726
52	0,3270	141	0,1983
53	0,0126	142	0,0037
54	0,0161	143	0,1427
55	0,0042	144	0,6022
56	0,0055	145	0,4615
57	0,0145	146	0,0601
58	0,0022	147	0,1761
59	0,0750	148	0,0675
60	0,0412	149	0,0030
61	0,0444	150	0,1853
62	0,0687	151	0,0082
63	0,0074	152	0,2150
64	0,0098	153	0,0059
65	0,0599	154	0,0170
66	0,0015	155	0,9765
67	0,0010	156	0,0119
68	0,8992	157	0,0290
69	0,0437	158	0,9984
70	0,1945	159	0,1192
71	0,4291	160	0,0004
72	0,0943	161	0,0396
73	0,0009	162	0,0033
75	0,0134	163	0,0130
76	0,0408	164	0,0034
77	0,2611	165	0,0011
78	0,0021	166	0,0007
79	0,0028	167	0,0059

Ejemplo	EC_{50} (μM)	Ejemplo	EC_{50} (μM)
80	0,0027	168	0,0015
81	0,0006	169	0,0104
82	0,0040	170	0,0007
83	0,0095	171	0,0024
84	0,0007	172	0,0144
85	0,0031	173	0,0029
86	0,0089	174	0,0126
87	0,0131	175	0,0134
88	0,1206	176	0,0195
89	0,0016	177	0,0010
90	0,0068	178	0,0132
91	0,0009	179	0,0034
92	0,0433	180	0,1294
93	0,0009	181	0,0316
94	0,0095	182	0,1917
95	0,0031	183	0,1518

Los compuestos de la fórmula IA o I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula IA o I se pueden usar como medicamentos, p. ej. en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, p. ej. en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración se puede efectuar también rectalmente, p. ej. en la forma de supositorios, o parenteralmente, p. ej. en la forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula IA o I se pueden procesar con excipientes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos; talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, como dichos excipientes para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes apropiados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, los excipientes no son usualmente necesarios en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los excipientes apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos y líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula IA o I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, como lo es también un procedimiento para su producción, que comprende poner uno o más compuestos de la fórmula IA o I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más excipientes terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas, que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).

La dosis puede variar dentro de límites amplios y naturalmente tendrá que ser ajustada a las necesidades individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral la dosis para adultos puede variar desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I o de la correspondiente cantidad de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La dosis diaria se puede administrar como una dosis única o en dosis divididas y, en adición, el límite superior se puede exceder también cuando se encuentre que esto está indicado.

Formulación de comprimidos (Granulación húmeda)

Artículo	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los artículos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.

2. Secar los gránulos a 50 °C.

3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.

4. Añadir el artículo 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una máquina de comprimir adecuada.

Formulación de cápsulas

Artículo	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

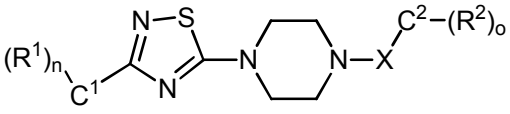
1. Mezclar los artículos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.

2. Añadir los artículos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.

3. Llenar en una cápsula adecuada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula IA



IA

en donde

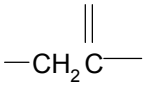
R^1 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi inferior; alcoxi inferior sustituido con halógeno; o ciano;

R^2 es hidrógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; halógeno; alcoxi inferior; o es alcoxi inferior sustituido con halógeno;

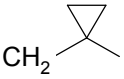
C^1 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo;

C^2 es fenilo; benzo[1,3]dioxol; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-2-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; piperidin-1-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo;

X es $-CH_2-$; $-CH_2-CHR-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CH_2C(O)-$; $-CHR'-CH_2-$;



; o



;

R es hidrógeno; hidroxilo; halógeno o alquilo inferior;

R' es alquilo inferior;

n es 1 ó 2; si n es 2, R^1 se puede seleccionar independientemente uno de otro;

o es 1 o 2; si o es 2, R^2 se puede seleccionar independientemente uno de otro;

o una sal farmacéuticamente activa del mismo; o una forma estereoisómera, incluyendo un diastereoisómero o enantiómero individual del compuesto de la fórmula IA además de una mezcla racémica o no racémica de los mismos,

en donde,

el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono;

el término "alcoxi inferior" indica un grupo en donde el residuo alquilo es como se ha definido antes y que está unido por un átomo de oxígeno;

el término "alquilo inferior sustituido con halógeno" indica un grupo alquilo como se ha definido antes, en donde al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado por halógeno;

el término "alcoxi inferior sustituido con halógeno" indica un grupo alcoxilo como se ha definido antes, en donde al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado por halógeno.

2. Un compuesto de la fórmula IA según la reivindicación 1, en donde C^1 se selecciona de: fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; piridazin-4-ilo; o pirimidin-5-ilo.

3. Un compuesto de la fórmula IA, según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde C^2 se selecciona de: fenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; pirazin-2-ilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; o cicloalquilo.

4. Un compuesto de la fórmula IA según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde C1 y C2 son ambos fenilo.

5. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 4, cuyos compuestos son

1-(2,4-dicloro-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-fenetil-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina

1-(2-metil-bencil)-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-*p*-tolil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*m*-tolil-etil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-*p*-tolil-etil)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(3-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3,5-dicloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-etoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanol
1-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-alil]-piperazina
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-metoxi-fenil)-etanol
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona
2-{4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanol
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-fluoro-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-propil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
3-(5-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
4-[5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo
3-[5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-{5-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo
3-{5-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
3-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo.
5-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-il)-3-(p-tolil)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol y
3-(3,4-difluorofenil)-5-(4-(3-(trifluorometil)fenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol.

6. Un compuesto de la fórmula IA según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde al menos uno de C1 o C^2 es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

7. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 6, cuyos compuestos son:

1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazina
1-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
4-(5-{4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
4-(5-{4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
3-(5-{4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-benzonitrilo
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(4-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-fenetil-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-etil]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina
1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina
1-(2-metil-bencil)-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-(2-metil-bencil)-piperazina
1-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina.
3-(4-cloropiridin-2-il)-5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(4-cloropiridin-2-il)-5-(4-(3-(trifluorometil)fenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(5-cloropiridin-3-il)-5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(4-clorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(2-metilpiridin-4-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y
5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-tiadiazol.

8. Un compuesto de la fórmula IA según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde C^2 es cicloalquilo.

9. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 8, cuyos compuestos son

1-(2-ciclohexil-etil)-4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
1-(2-ciclohexil-etil)-4-[3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
3-(4-clorofenil)-5-(4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y
3-(3-clorofenil)-5-(4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol.

10. Un compuesto de la fórmula IA según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde C^2 es piperidin-1ilo.

11. Un compuesto de la fórmula IA según la reivindicación 10, cuyo compuesto es 3-(5-cloropiridin-3-il)-5-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol.

12. Un compuesto de la fórmula IA según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde C^2 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

13. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 12, cuyos compuestos son

3-(3,4-difluorofenil)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(3-clorofenil)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
3-(5-cloropiridin-3-il)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol y
3-(4-clorofenil)-5-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol.

14. Un compuesto de la fórmula IA según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde C1 es piridazin-4-ilo.

15. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 14, cuyos compuestos son

3-(6-metilpiridazin-4-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol o
5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-1,2,4-tiadiazol.

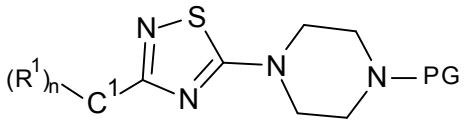
16. Un compuesto de la fórmula IA según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde C1 es pirimidin-5-ilo.

17. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 16, cuyos compuestos son

3-(2-metilpirimidin-5-il)-5-(4-fenetilpiperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(4-clorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol
5-(4-(3,4-difluorofenetil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol o
5-(4-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol.

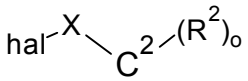
18. Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula AI según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, cuyo procedimiento comprende

acoplar un compuesto de la fórmula

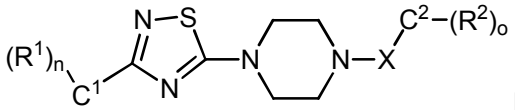


IVa

con un compuesto de la fórmula



para dar un compuesto de la fórmula



I

en donde las definiciones son como se describen en la reivindicación 1, en donde PG es hidrógeno o un grupo protector, y hal es un halógeno o

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 -17, cuando se fabrica según un procedimiento de la reivindicación 18.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 17 o 19, para uso como sustancia terapéuticamente activa.

21. Un medicamento que contiene uno o más compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o 19, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o 19, o un medicamento según la reivindicación 21, para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).