

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 299**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 285/08 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/12 (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: **17.08.2012 E 12756402 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2744798**

54 Título: **Derivados de piperazina tiazol útiles en el tratamiento de tauopatías tales como la enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

17.08.2011 EP 11177742

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

07.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GRIFFIOEN, GERARD;
CECERE, GIUSEPPE;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
PRINCEN, KATRIEN;
RATNI, HASANE;
ROGERS-EVANS, MARK y
VIFIAN, WALTER**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 573 299 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 piperazina tiazol útiles en el tratamiento de tauopatías tales como la enfermedad de Alzheimer

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a piperazina tiazoles y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de ciertos trastornos neurodegenerativos caracterizados por plegamiento anómalo y/o agregación de TAU citotóxicos.

10 Antecedentes de la invención

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

La hiperfosforilación de TAU origina su agregación en una forma insoluble. (Estas agregaciones de proteína TAU hiperfosforilada se refieren también como PHF, o "filamentos helicoidales emparejados"). Las tauopatías se caracterizan por polímeros o agregados insolubles de TAU hiperfosforilada que se forman mediante autopolimerización de monómeros TAU.

Un aspecto importante de la agregación de TAU es su citotoxicidad asociada que reduce la integridad y la funcionalidad neuronales y en última instancia provoca síntomas de enfermedad. Se ha establecido inequívocamente un papel directo de TAU en la instauración de la enfermedad mediante la elucidación de mutaciones familiares en TAU que parecen responsables de una forma muy precoz y a veces agresiva de tauopatía. 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 más conocida de las mismas, donde la proteína TAU se deposita en las neuronas en forma de ovillos neurofibrilares (NFT). Fueron descritos por primera vez por el epónimo Alois Alzheimer en uno de sus pacientes que sufrían el trastorno.

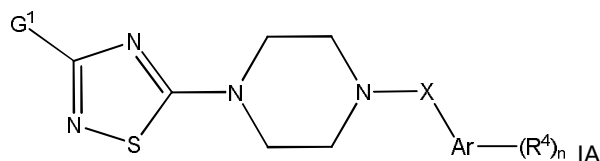
En la actualidad los tratamientos usados para las tauopatías, que incluyen enfermedad de Alzheimer, ofrecen sólo un beneficio sintomático sin influir en la neurodegeneración subyacente.

El documento WO2007/090617 divulga 1,2,4-tiadiazol derivados sustituidos para su uso en el tratamiento de una α -sinucleopatía tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy, 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.

En la actualidad no se dispone de tratamientos dirigidos a la supresión del plegamiento anómalo y/o la agregación de TAU citotóxicos con el fin de retrasar o interrumpir la progresión de la enfermedad. En consecuencia, existe la necesidad de nuevos tratamientos que se dirijan al mecanismo molecular subyacente de plegamiento anómalo y/o agregación de TAU perjudiciales con el fin de reducir la muerte y/o la degeneración celular neuronal en pacientes que sufren tauopatías tales como enfermedad de Alzheimer.

Resumen de la invención

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula IA o a una sal farmacéuticamente activa de los mismos, a una forma estereoisomérica, que incluye un diastereoisómero o enantiómero individual del compuesto de fórmula IA así como a una mezcla racémica o no racémica de los mismos;



donde

- 5 G^1 es alquilo inferior; alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; tetrahidropiran-4-ilo; fenetilo; fenetilo sustituido por uno o más halógenos; fenoximetilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o es $-NR^2R^3$;
- 10 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;
- R^3 es alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; $-CH_2$ -cicloalquilo; o cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos;
- X es $-CH_2-$ o $-(CH_2)_2-$;
- Ar es fenilo o piridinilo;
- R^4 es halógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o alcoxi inferior;
- n es 1 ó 2;

15 donde

- el término "alquilo inferior" denota un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono;
- 20 el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" denota un grupo alquilo tal como se define anteriormente, donde al menos un átomo de hidrógeno es sustituido por halógeno;
- el término "alcoxi inferior" denota un grupo donde el residuo de alquilo es tal como se define anteriormente y que está unido por medio de un átomo de oxígeno;

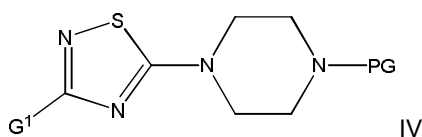
25 o donde dicho compuesto es:

- 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina;
- 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina;
- 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina;
- 30 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina

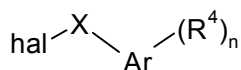
con la salvedad de que dicho compuesto no es:

- 5-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol.

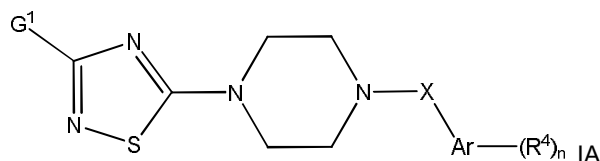
35 Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula IA de acuerdo con un primer aspecto de la invención, procedimiento que comprende el acoplamiento de un compuesto de fórmula



40 con un compuesto de fórmula



45 para dar un compuesto de fórmula



donde las definiciones son tal como se describe en el primer aspecto de la invención, donde PG es hidrógeno o un grupo protector, tal como terc-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) y similares, y hal es un halógeno o si se desea, convirtiendo los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

5

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

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un medicamento de acuerdo con el tercer aspecto, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre el 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 de acuerdo con el primer aspecto de la invención para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).

Descripción detallada

20

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

G^1 es alquilo inferior; alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; tetrahidropiran-4-ilo; fenetilo; fenetilo sustituido por uno o más halógenos; fenoximetilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o es $-NR^2R^3$; preferiblemente, G^1 es C_{1-7} alquilo; C_{1-7} alquilo sustituido por uno o más halógenos; tetrahidropiran-4-ilo; fenetilo; fenetilo sustituido por uno o más halógenos; fenoximetilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o es $-NR^2R^3$; preferiblemente G^1 es alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o es $-NR^2R^3$; preferiblemente, G^1 es alquilo inferior; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o es $-NR^2R^3$; preferiblemente, G^1 es alquilo inferior; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo sustituido por halógeno; o es $-NR^2R^3$; preferiblemente, G^1 es C_{1-7} alquilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o es $-NR^2R^3$;

R^2 es hidrógeno o alquilo inferior; preferiblemente R^2 es hidrógeno o C_{1-7} alquilo.

R^3 es alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; $-CH_2$ -cicloalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; preferiblemente, R^3 es C_{1-7} alquilo; tetrahidropiran-4-ilo; $-CH_2$ - C_{3-6} cicloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-7} alquilo sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o C_{1-7} alquilo sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o C_{1-7} alquilo sustituido por uno o más halógenos; preferiblemente, R^3 es tetrahidropiran-4-ilo; $-CH_2$ -cicloalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; preferiblemente, R^3 es cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos;

55

X es $-CH_2-$ o $-(CH_2)_2-$; preferiblemente X es $-(CH_2)_2$;

Ar es fenilo o piridinilo; preferiblemente Ar es fenilo;

R⁴ es halógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o alcoxi inferior; preferiblemente R⁴ es halógeno; C₁₋₇alquilo; C₁₋₇alquilo sustituido por uno o más halógenos; o C₁₋₇alcoxi; preferiblemente R⁴ es halógeno; alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o alcoxi inferior; preferiblemente R⁴ es halógeno; o alcoxi inferior;

5

n es 1 ó 2; preferiblemente, n es 1.

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

- 10 G¹ es C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido por uno o más halógenos; tetrahidropiran-4-ilo; fenetilo; fenetilo sustituido por uno o más halógenos; fenoximetilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o es -NR²R³; preferiblemente, G¹ es C₁₋₆alquilo; tetrahidropiran-4-ilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o es -NR²R³; preferiblemente, G¹ es C₁₋₆alquilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo;
- 15 benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o es -NR²R³; preferiblemente, G¹ es C₁₋₆alquilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o es -NR²R³;

R² es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

- 20 R³ es C₁₋₆alquilo; tetrahidropiran-4-ilo; -CH₂-C₃₋₆cicloalquilo; C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₆alquilo sustituido por uno o más halógenos; o R² y R³ forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o C₁₋₆alquilo sustituido por uno o más halógenos; preferiblemente, R³ es tetrahidropiran-4-ilo; -CH₂-C₃₋₆cicloalquilo; C₂₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₆alquilo sustituido por uno
- 25 o más halógenos; o R² y R³ forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o C₁₋₆alquilo sustituido por uno o más halógenos; preferiblemente, R³ es C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₆alquilo sustituido por uno o más halógenos; o R² y R³ forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o
- 30 más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o C₁₋₆alquilo sustituido por uno o más halógenos;

X es -CH₂- o -(CH₂)₂-; preferiblemente X es -(CH₂)₂;

Ar es fenilo o piridinilo; preferiblemente Ar es fenilo;

35

R⁴ es halógeno; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido por uno o más halógenos; o C₁₋₆alcoxi; preferiblemente R⁴ es halógeno; C₁₋₆alquilo sustituido por uno o más halógenos; o C₁₋₆alcoxi; preferiblemente R⁴ es halógeno; o C₁₋₆alcoxi;

n es 1 ó 2; preferiblemente, n es 1.

40

En una realización, la presente invención comprende un compuesto de fórmula IA, donde G¹ se selecciona de entre: alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o -NR²R³;

- 45 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula IA, donde G¹ es -NR²R³ y R³ es cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o R² y R³ forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

50

En una realización, la presente invención comprende un compuesto de fórmula IA, donde G¹ se selecciona de entre: alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o -NR²R³; y X es -(CH₂)₂; más en particular todavía G¹ es alquilo inferior o fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; más en particular todavía G¹ es benciloxi-etilo; o fenoximetilo

55 sustituido por uno o más halógenos; más en particular todavía G¹ es fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos.

En una realización, la presente invención comprende un compuesto de fórmula IA, donde X es -(CH₂)₂.

En una realización, la presente invención comprende un compuesto de fórmula IA, donde Ar es fenilo.

En una realización, la presente invención comprende un compuesto de fórmula IA, donde G^1 se selecciona de entre: alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo
5 sustituido por uno o más halógenos; o $-NR^2R^3$; y Ar es fenilo; más en particular todavía G^1 es alquilo inferior o benciloxi-etilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; más en particular todavía G^1 es fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos.

En una realización, la presente invención comprende un compuesto de fórmula IA, donde G^1 se selecciona de entre:
10 alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o $-NR^2R^3$; y Ar es fenilo; más en particular todavía G^1 es alquilo inferior o fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; más en particular todavía G^1 es alquilo inferior.

En una realización, la presente invención comprende un compuesto de fórmula IA, donde G^1 se selecciona de entre:
15 alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; o benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la
20 fórmula IA, por lo cual G^1 es $-NR^2R^3$.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la
fórmula IA, por lo cual G^1 es $-NR^2R^3$; R^2 es hidrógeno; y R^3 es alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; $-CH_2$ -cicloalquilo; o cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

25 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula IA, por lo cual G^1 es $-NR^2R^3$; y R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

30 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula IA, donde G^1 es benciloxi-etilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y Ar es fenilo.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la
35 fórmula IA, donde G^1 es benciloxi-etilo; Ar es fenilo y X es $-(CH_2)_2$.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la
fórmula IA, donde G^1 es fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos y Ar es fenilo.

40 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula IA, donde G^1 es fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; Ar es fenilo y X es $-(CH_2)_2$.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la
fórmula IA, donde G^1 es alquilo inferior y Ar es fenilo.

45 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula IA, donde G^1 es alquilo inferior; Ar es fenilo y X es $-(CH_2)_2$.

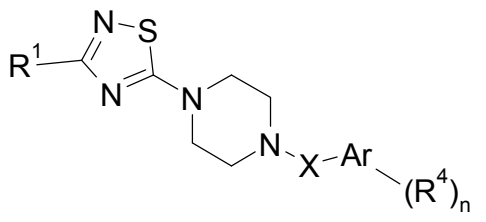
En una realización en particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de fórmula IA, por lo cual G^1
50 es $-NR^2R^3$; y Ar es fenilo.

En una realización en particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de fórmula IA, por lo cual G^1
es $-NR^2R^3$; Ar es fenilo y R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

55 En una realización en particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de fórmula IA, por lo cual G^1 es $-NR^2R^3$; X es $-(CH_2)_2$ - y R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

En una realización en particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de fórmula IA, por lo cual G¹ es -NR²R³; Ar es fenilo; R² y R³ forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; y X es -(CH₂)₂.

Por ejemplo, la presente invención comprende compuestos de fórmula IA que tienen la fórmula estructural I,



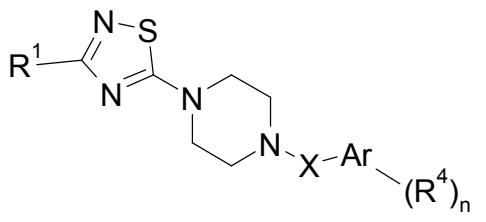
10

donde R¹ tiene el mismo significado que G¹.

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

15

E1. Un compuesto de fórmula I



20 donde

R¹ es alquilo inferior; cicloalquilo; tetrahidropiran-4-ilo o es -NR²R³;

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R³ es alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; -CH₂-cicloalquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior

25 sustituido por uno o más halógenos;

o R² y R³ forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos;

X es -CH₂- o -(CH₂)₂;

30 Ar es fenilo o piridinilo;

R⁴ es halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos;

n es 1 ó 2;

o a una sal farmacéuticamente activa de los mismos, a una forma estereoisomérica, que incluye un diastereoisómero o enantiómero individual del compuesto de fórmula I así como a una mezcla racémica o no racémica de los mismos.

35

E2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con E1, donde X es -(CH₂)₂.

E3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con E2, con compuestos que son:

40 1-[3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina

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

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

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

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

45 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina

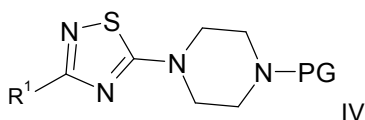
- (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclopropilmetil-amina
 (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
 (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil-amina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 5 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
 Ciclopropilmetil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina
 10 (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
 Ciclohexil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
 (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(4-trifluorometil-ciclohexil)-amina
 Butil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-etil-amina
 15 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 20 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina o
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina.
 25
- E4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con uno cualquiera de E1 - E3, donde R¹ es alquilo inferior, cicloalquilo o tetrahidropiran-4-ilo.
- E5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con E4, donde los compuestos son:
- 30 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 35 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina o
 40 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina.
- E6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con uno cualquiera de E1 - E3, donde R¹ es -NR²R³.
- E7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con E6, donde R² es hidrógeno y R³ es alquilo inferior, tetrahidropiran-4-ilo, -CH₂-cicloalquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.
- 45
- E8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con E7, donde los compuestos son
- (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclopropilmetil-amina
 50 (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
 (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil-amina
 Ciclopropilmetil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina
 (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
 Ciclohexil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina o
 55 (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(4-trifluorometil-ciclohexil)-amina
- E9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con E6, donde R² y R³ forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

E10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con E9, con compuestos que son:

- 1-[3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
- 5 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
- 10 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina o
- 15 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina

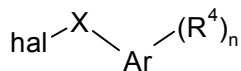
E11. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I de acuerdo con E1, procedimiento que comprende

20 acoplamiento de un compuesto de fórmula

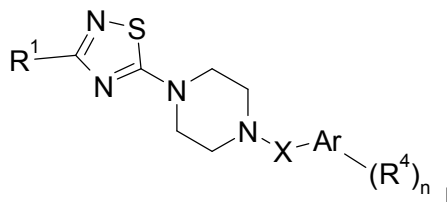


con un compuesto de fórmula

25



para dar un compuesto de fórmula



30

donde las definiciones son tal como se describe en E1, o si se desea, convirtiendo los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

35 E12. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de E1 - E10, cuando se fabrica de acuerdo con un procedimiento de E11.

E13. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de E1 - E10 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

40

E14. Un medicamento que contiene uno o más compuestos tal como se describe en uno cualquiera de E1 a E10 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

E15. Un medicamento de acuerdo con E14, donde las dolencias que pueden ser tratadas son enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).

45

E16. El compuesto tal como se describe en uno cualquiera de E1 - E10 para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).

5 E17. El uso de un compuesto tal como se describe en uno cualquiera de E1 - E10 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal y parkinsonismo (ligado al cromosoma 17, FTDP-17).

10 Por ejemplo, la presente invención comprende un compuesto o fórmula I o IA donde G^1 tiene el mismo significado que el definido para R^1 , donde

R^1 es alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; o es $-NR^2R^3$; preferiblemente, R^1 es C_{1-7} alquilo; tetrahidropiran-4-ilo; o es $-NR^2R^3$; preferiblemente, R^1 es C_{1-6} alquilo; tetrahidropiran-4-ilo; o es $-NR^2R^3$; preferiblemente, R^1 es alquilo inferior; o es $-NR^2R^3$; preferiblemente, R^1 es alquilo inferior; o es $-NR^2R^3$;

15 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior; preferiblemente R^2 es hidrógeno o C_{1-7} alquilo; preferiblemente R^2 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

20 R^3 es alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; $-CH_2$ -cicloalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; preferiblemente R^3 es C_{1-7} alquilo; tetrahidropiran-4-ilo; $-CH_2$ - C_{3-6} cicloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-7} alquilo sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o C_{1-7} alquilo sustituido por uno o más halógenos; preferiblemente R^3 es C_{1-6} alquilo; tetrahidropiran-4-ilo; $-CH_2$ - C_{3-6} cicloalquilo; C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquilo sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o C_{1-6} alquilo sustituido por uno o más halógenos; preferiblemente, R^3 es tetrahidropiran-4-ilo; $-CH_2$ -cicloalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; preferiblemente, R^3 es cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos;

40 X es $-CH_2-$ o $-(CH_2)_2-$; preferiblemente X es $-(CH_2)_2$;

Ar es fenilo o piridinilo; preferiblemente Ar es fenilo;

45 R^4 es halógeno; alquilo inferior; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o alcoxi inferior; preferiblemente R^4 es halógeno; C_{1-7} alquilo; o C_{1-7} alquilo sustituido por uno o más halógenos; o C_{1-7} alcoxi; preferiblemente R^4 es halógeno; C_{1-6} alquilo; o C_{1-6} alquilo sustituido por uno o más halógenos; o C_{1-6} alcoxi; preferiblemente R^4 es halógeno; alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; preferiblemente R^4 es halógeno;

n es 1 ó 2; preferiblemente, n es 1.

50 En una realización más particular, la presente invención comprende compuestos de acuerdo con la fórmula I o IA, donde R^1 se selecciona de entre: alquilo inferior; cicloalquilo; tetrahidropiran-4-ilo; o $-NR^2R^3$;

55 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula I o IA, donde R^1 es $-NR^2R^3$ y R^3 es cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

En una realización, la presente invención comprende un compuesto de fórmula I o IA, donde R^1 se selecciona de

entre: alquilo inferior; cicloalquilo; tetrahidropiran-4-ilo; o $-\text{NR}^2\text{R}^3$; y X es $-(\text{CH}_2)_2$; más en particular todavía R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo; más en particular todavía R^1 es alquilo inferior.

En una realización, la presente invención comprende un compuesto de fórmula I o IA, donde X es $-(\text{CH}_2)_2$.

5

En una realización, la presente invención comprende compuestos de fórmula I o IA, donde Ar es fenilo.

En una realización, la presente invención comprende compuestos de fórmula I o IA, donde R^1 se selecciona de entre: alquilo inferior; cicloalquilo; tetrahidropiran-4-ilo; o $-\text{NR}^2\text{R}^3$; y Ar es fenilo; más en particular todavía R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo; más en particular todavía R^1 es alquilo inferior.

10

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula I o IA, por lo cual R^1 es $-\text{NR}^2\text{R}^3$.

15 En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula I o IA, por lo cual R^1 es $-\text{NR}^2\text{R}^3$; R^2 es hidrógeno; y R^3 es alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo; o cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula I o IA, por lo cual R^1 es $-\text{NR}^2\text{R}^3$; y R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

20

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula I o IA, donde R^1 es alquilo inferior y Ar es fenilo.

25

En otra realización particular de la presente invención, los compuestos tienen una estructura de acuerdo con la fórmula I o IA, donde R^1 es alquilo inferior; Ar es fenilo y X es $-(\text{CH}_2)_2$.

30 En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de fórmula I o IA, por lo cual R^1 es $-\text{NR}^2\text{R}^3$; y Ar es fenilo.

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de fórmula I o IA, por lo cual R^1 es $-\text{NR}^2\text{R}^3$; Ar es fenilo y R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

35

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de fórmula I o IA, por lo cual R^1 es $-\text{NR}^2\text{R}^3$; X es $-(\text{CH}_2)_2$; y R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

40

En una realización particular de la invención, los compuestos tienen una estructura de fórmula I o IA, por lo cual R^1 es $-\text{NR}^2\text{R}^3$; Ar es fenilo; R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno; o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; y X es $-(\text{CH}_2)_2$.

45

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

50

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

55

Las tauopatías se caracterizan por polímeros o agregados insolubles de TAU hiperfosforilada que se forman por

5 autopolimerización de monómeros TAU. Los mecanismos moleculares exactos que intervienen en la agregación de TAU no se conocen con exactitud, pero pueden implicar una desnaturalización parcial o plegamiento anómalo de TAU en conformaciones que tienen una alta propensión a autoorganizarse en estructuras de orden superior. El plegamiento anómalo y la agregación pueden desencadenarse por hiperfosforilación de TAU, aunque en la actualidad no puede excluirse que dicha fosforilación aberrante sea una consecuencia más que la causa de agregación.

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

15 Un aspecto importante de la agregación de TAU es su citotoxicidad asociada que reduce la integridad y la funcionalidad neuronales y en última instancia producen síntomas de la enfermedad. Se ha establecido inequívocamente el papel directo de TAU en la instauración de la enfermedad mediante la elucidación de mutaciones familiares en TAU que parecen responsables para una forma muy precoz y a veces agresiva de tauopatía. Dichas mutaciones comprenden cambios en la secuencia de aminoácidos de TAU que -directa o indirectamente- promueven la agregación neurotóxica.

20 La enfermedad de Alzheimer (EA) es la mejor conocida de las mismas, donde la proteína TAU se deposita en las neuronas en forma de ovillos neurofibrilares (NFT). Estos fueron descritos por vez primera por el epónimo Alois Alzheimer en uno de sus pacientes que sufría el trastorno. El término "enfermedad de Alzheimer" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una enfermedad nerviosa progresiva crónica caracterizada por neurodegeneración con la pérdida de memoria como síntoma (temprano) más importante. A medida que avanza la enfermedad, los síntomas pueden incluir confusión, irritabilidad y agresión, cambios de humor, desorganización del lenguaje, pérdida de memoria a largo plazo y la abstracción general del paciente conforme declinan sus sentidos.

30 Los ovillos se forman por hiperfosforilación de una proteína asociada con los microtúbulos conocida como TAU, que provoca su agregación en una forma insoluble. (Estas agregaciones de proteína TAU hiperfosforilada se refieren también como PHF, o "filamentos helicoidales emparejados"). No se conoce completamente el mecanismo de formación de los ovillos, y aún es controvertido si los ovillos son un factor causante primario en la enfermedad o desempeñan un papel más periférico. La EA se clasifica también como una amiloidosis dada la presencia de placas seniles.

35 Otras condiciones en las que se observan comúnmente ovillos neurofibrilares incluyen: parálisis supranuclear progresiva, demencia pugilística (encefalopatía traumática crónica), demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig (complejo Parkinson-demencia de Guam), demencia con ovillos predominantes con NFT, similar a EA, pero sin placas, ganglioglioma y gangliocitoma, meningioangiomas, panencefalitis esclerosante subaguda, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz y lipofuscinosis.

40 Las tauopatías no de Alzheimer se agrupan a veces conjuntamente como "complejo de Pick". En la enfermedad de Pick y la degeneración corticobasal las proteínas tau se depositan en forma de cuerpos de inclusión con neuronas hinchadas o "en balón". La enfermedad de los granos argirófilos (EGA), otro tipo de demencia, está marcada por la presencia de abundantes granos argirófilos y cuerpos adheridos en la exploración microscópica del tejido encefálico.

45 En el documento WO2007/090617 se han descrito compuestos similares tal como se describen en la fórmula IA y I de la presente invención.

50 En comparación con los hallazgos del documento WO-2007/090617, se ha encontrado que existía un acusado descenso en el aclaramiento (Clint) y la lipofilia, en particular en el ensayo humano *in vitro* de microsomas. Es muy importante que un fármaco tenga un valor moderado o bajo de aclaramiento y lipofilia, ya que a menudo conduce a una mayor biodisponibilidad oral. Al reducir el aclaramiento y la lipofilia de un compuesto/fármaco se reduciría potencialmente de forma drástica la dosis diaria requerida para la eficacia y, por tanto, se ofrecería también un perfil de seguridad mucho mejor. Por tanto un bajo aclaramiento y una baja lipofilia son características esenciales para la aplicabilidad terapéutica.

55 Los ejemplos siguientes mostrados en la tabla I a continuación resaltan mejor este hallazgo, donde el uso de compuestos de fórmula I y IA ha conducido a compuestos con menor aclaramiento (Clint) y lipofilia.

Los datos de lipofilia se midieron con el sistema de distribución mediado por el vehículo (CAMDIS) tal como se describe en el documento EP1705474A1.

Prueba de estabilidad microsómica – Descripción del ensayo

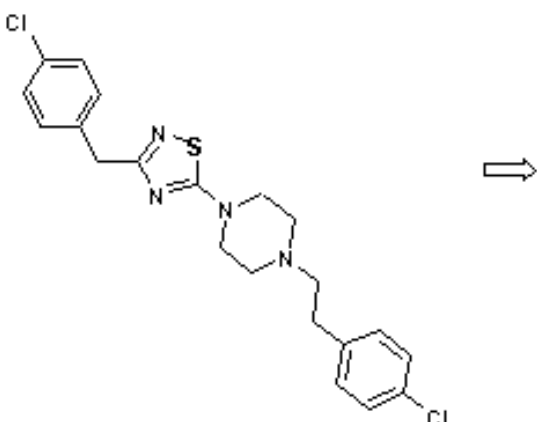
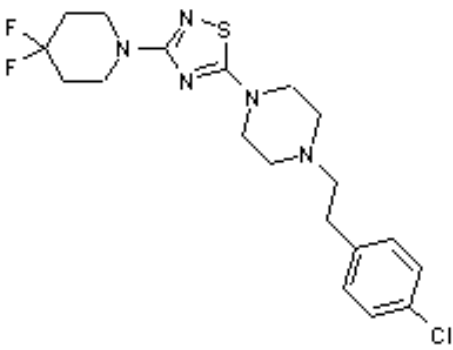
- 5 El ensayo de estabilidad microsómica mide la velocidad de desaparición de un compuesto de prueba a partir de una incubación que contiene cofactores metabólicos y microsomas hepáticos humanos o animales (normalmente NADPH). El ensayo se usa principalmente para clasificar las propensiones relativas del metabolismo mediadas por CYP de los compuestos de una serie química y como guía para seleccionar compuestos suficientemente estables para experimentos de farmacocinética y farmacodinámica. [Además de los CYP, están activas las enzimas localizadas microsómicamente que también hacen uso de NADPH (tales como flavona monooxigenasas) y aquellos que no necesitan cofactores (tales como carboxilesterasas)].

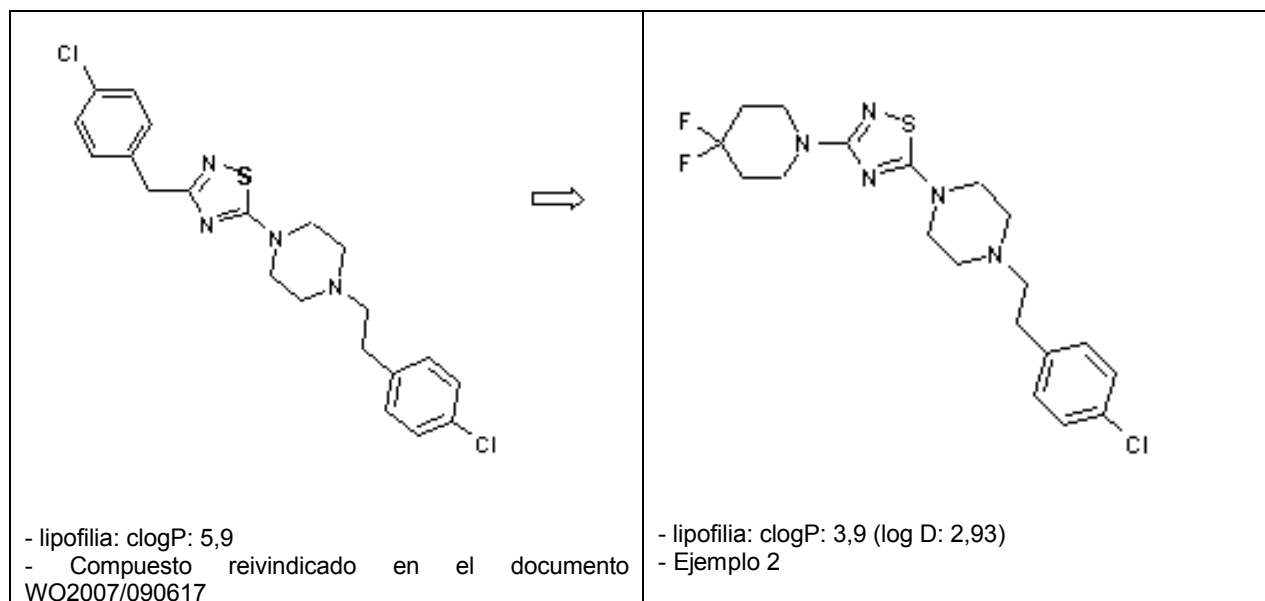
15 Las incubaciones se realizan en placas de 96 pocillos profundos con un volumen final de incubación de 600 μL . Las incubaciones contienen (finalmente) 1-2 μM de compuesto de prueba, 0,5 mg/mL de microsomas hepáticos (normalmente humanos, de rata o de ratón) y sistema de regeneración NADPH. Se retiran alícuotas de 50 μL después de 1, 3, 6, 9, 15, 25, 35 y 45 minutos y se inactivaron en 150 μL de acetonitrilo que contienen patrón interno. A continuación se enfrían las muestras y se centrifugan antes del análisis por LC-MS/MS.

20 Se representa gráficamente el logaritmo de la relación del área máxima (área máxima del compuesto de prueba / área máxima del patrón interno) con respecto al tiempo de incubación y se realiza un ajuste lineal en los datos con énfasis en la velocidad inicial de desaparición del compuesto. A continuación se usa la pendiente del ajuste para calcular el aclaramiento intrínseco:

25 $Cl_{\text{int}} (\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}) = -\text{pendiente} (\text{min}^{-1}) * 1.000 / [\text{concentración de proteínas}]$

Tabla I

 <p>- Cl_{int} (Hum/Rata): 43/48 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ proteínas - Compuesto reivindicado en el documento WO2007/090.617</p>	 <p>- Cl_{int} (Hum/Rata): 17/60 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ proteínas - Ejemplo 2</p>
--	---



Como puede verse en la tabla anterior, se ha encontrado un aumento acusado de la estabilidad metabólica en los microsomas humanos *in vitro*.

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

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

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

- 20 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos" denota un grupo alquilo tal como se define anteriormente, donde al menos un átomo de hidrógeno es sustituido por halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ y similares.

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

- 25 El término "cicloalquilo" es un anillo de alquileo, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Se prefiere ciclopropilo o ciclohexilo.

- 30 El término "R² y R³ forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono" denota un anillo de heterociclilo, que contienen al menos un átomo N en posición 1, por ejemplo piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alcoxi inferior" denota un grupo donde el residuo de alquilo es tal como se define anteriormente y que está unido por medio de un átomo de oxígeno.

- 35 El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" comprende 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 consiste en compuestos de fórmula IA, donde X es $-(CH_2)_2-$, por ejemplo los siguientes compuestos

- 5
- 1-[3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 10 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
 (5-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclopropilmetil-amina
 (5-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
 (5-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil-amina
 15 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
 20 Ciclopropilmetil-(5-[4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina
 (5-[4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
 Ciclohexil-(5-[4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
 (5-[4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(4-trifluorometil-ciclohexil)-amina
 25 Butil-(5-[4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-etil-amina
 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 30 1-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 3-((3-clorofenoxi)metil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
 3-(2-(benciloxi)etil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
 3-((4-fluorofenoxi)metil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
 35 3-((4-fluorofenoxi)metil)-5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol o
 5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IA donde X es $-(CH_2)_2-$ y G^1 se selecciona de entre: alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; fenoxy metilo sustituido por halógeno o benciloxi-etilo sustituido por halógeno, por ejemplo los compuestos

- 40
- 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 45 1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 3-((3-clorofenoxi)metil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
 3-(2-(benciloxi)etil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
 50 3-((4-fluorofenoxi)metil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol o
 3-((4-fluorofenoxi)metil)-5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol.

Una realización adicional de la invención consiste en compuestos de fórmula IA donde X es $-(CH_2)_2-$ y G^1 es $-NR^2R^3$.

- 55
- Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IA donde X es $-(CH_2)_2-$ y G^1 es $-NR^2R^3$, R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilo inferior, tetrahidropiran-4-ilo, $-CH_2-$ cicloalquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos, por ejemplo los compuestos

- (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclopropilmetil-amina
 (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
 (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil-amina
 Ciclopropilmetil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina
 5 (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
 Ciclohexil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina o
 (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(4-trifluorometil-ciclohexil)-amina

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IA donde X es $-(CH_2)_2-$ y G^1 es $-NR^2R^3$, y R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos, por ejemplo los compuestos

- 1-[3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 15 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
 20 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
 25 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IA, donde X es $-CH_2-$, por ejemplo los compuestos 1-(2-Metil-bencil)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina o 3-(4-clorofenil)-5-(4-(2-metilbencil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol.

30

Una realización de la invención son compuestos de fórmula I, donde X es $-(CH_2)_2-$, por ejemplo los siguientes compuestos: 1-[3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina; (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclopropilmetil-amina; (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina; (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil-amina; 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina; Ciclopropilmetil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina; (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina; Ciclohexil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina; 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina; (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(4-trifluorometil-ciclohexil)-amina; Butil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-etil-amina; 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina o 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina.

- 55 Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula I, donde R^1 es alquilo inferior, cicloalquilo o tetrahidropiran-4-ilo, por ejemplo los siguientes compuestos: 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-

fenil)-etil]-piperazina; 1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; o 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina.

5

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula I, donde R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilo inferior, tetrahidropiran-4-ilo, $-CH_2$ -cicloalquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos, por ejemplo los siguientes compuestos: (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclopropilmetil-amina; (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina; (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil-amina; Ciclopropilmetil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina; (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina; Ciclohexil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina; o (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(4-trifluorometil-ciclohexil)-amina

10

15

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula I, donde R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos, por ejemplo compuestos: 1-[3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina; 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina; 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina; 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina; o 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina

20

25

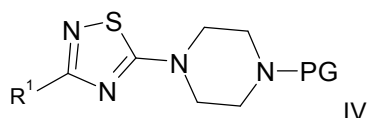
30

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula I, donde R^2 es alquilo inferior, por ejemplo el compuesto: Butil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-etil-amina.

Los presentes compuestos de fórmula IA o I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por los procedimientos descritos a continuación, procedimientos que comprenden

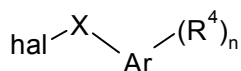
35

acoplamiento de un compuesto de fórmula

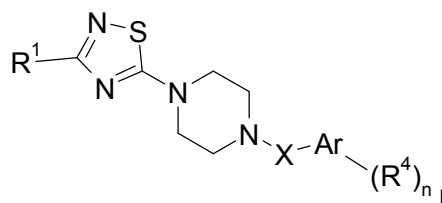


40

con un compuesto de fórmula



45 para dar un compuesto de fórmula



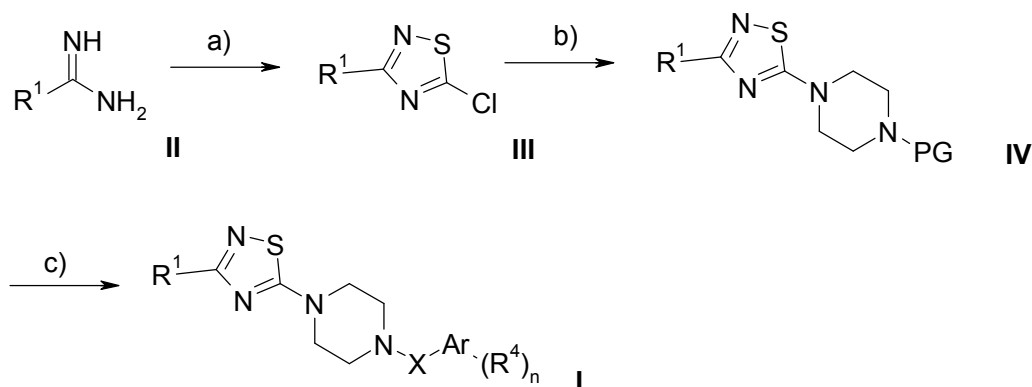
donde PG es hidrógeno o un grupo protector tales como terc-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC) y similares, y hal es halógeno tales como cloro, bromo, flúor o yodo, donde las definiciones son tal como se describe anteriormente; o si se desea, convirtiendo los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. En una realización, R¹ tiene el mismo significado que el definido para G¹.

Parte experimental general

La preparación de compuestos de fórmula IA o I de la presente invención puede realizarse en rutas sintéticas en secuencia o convergentes. En los siguientes esquemas se muestran las síntesis de los compuestos de la invención. Las técnicas necesarias para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la materia. Los sustituyentes y los índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen un significado suministrado anteriormente en la presente memoria descriptiva salvo que se indique lo contrario. En más detalle, los compuestos de fórmula IA o I pueden fabricarse mediante los procedimientos suministrados a continuación, por los procedimientos suministrados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas para el experto en la materia. Además, para las condiciones de reacción descritas en la bibliografía relacionada con las reacciones descritas véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999*. Se ha considerado conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No existen restricciones especiales sobre la naturaleza del disolvente que se utilizará, siempre que no tenga ningún efecto adverso en la reacción o en los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta medida. Las reacciones descritas pueden tener lugar durante un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es fundamental para la invención. Resulta conveniente realizar las reacciones descritas en un intervalo de temperatura comprendido entre -78°C y reflujo. El tiempo necesario para la reacción puede variar también ampliamente, dependiendo de numerosos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, habitualmente basta un periodo de 0,5 h a varios días para producir los productos intermedios y los compuestos descritos. Sin embargo, la secuencia de reacción no se limita a la mostrada en los esquemas sino que, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, las etapas de la secuencia de reacción pueden modificarse libremente. Los materiales de partida pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse por procedimientos análogos a los procedimientos suministrados a continuación, mediante procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por procedimientos conocidos en la técnica.

35

Esquema 1:



En una realización, R¹ tiene el mismo significado que el definido para G¹.

40

a) Las amidinas II están disponibles comercialmente o bien pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Estos derivados de amidina II se hacen reaccionar convenientemente con perclorometilmercaptano con una base (NEt₃, DIPEA y similares) para producir derivados de cloro-tiadiazol III.

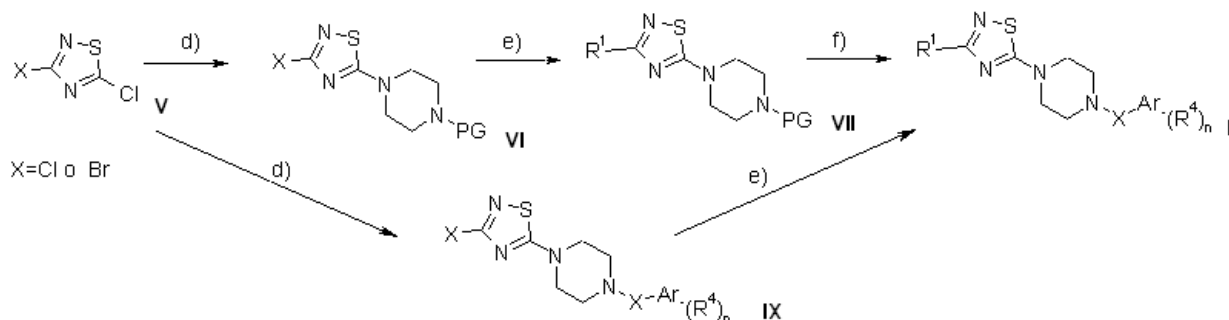
45

b) Los derivados de cloro-tiadiazol III se hacen reaccionar convenientemente con derivados de piperazina sustituidos para acceder directamente a los derivados finales de tiadiazol I o alternativamente se hace reaccionar III con una

piperazina protegida (PG = Boc, y similares) para producir derivados de tiadiazol **IV**.

c) La desprotección de **IV** se realiza en condiciones adecuadas, en caso de PG=Boc en condiciones ácidas, para producir los derivados de piperazina libre que se hacen reaccionar convenientemente con electrófilos adecuados, tales como hal-X-Ar-(R⁴)_n para acceder a los derivados finales de tiadiazol **I**.

Esquema 2:



10

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

15 e) Los derivados de tiadiazol **VI** o **IX** se hacen reaccionar convenientemente con aminas adecuadas para producir en caso de **IX** los derivados finales **I** o en caso de **VI** los derivados protegidos de tiadiazol **VII**.

f) La desprotección de **VII** se realiza en condiciones adecuadas, en caso de PG=Boc en condiciones ácidas, para producir los derivados de piperazina libre que se hacen reaccionar convenientemente con electrófilos adecuados, tales como hal-X-Ar-(R⁴)_n para acceder a los derivados finales de tiadiazol **I**.

20

Parte experimental

Abreviaturas:

25

DCM = diclorometano;

DIPEA = N,N-diisopropiletilamina;

EtOH = etanol;

Et₃N = trietilamina;

30

HPLC = cromatografía líquida de alta presión;

En la tabla II se recogen compuestos como ejemplo de la presente invención

Tabla 2.

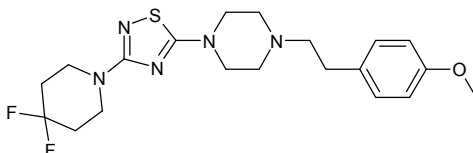
Ejemplo	Nombre químico
1	1-[3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
2	1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
3	1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
4	1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
5	1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

Ejemplo	Nombre químico
6	1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
7	(5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclopropilmetil-amina
8	(5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
9	(5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil-amina
10	1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
11	1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
12	1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
13	1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
14	1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
15	Ciclopropilmetil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina
16	(5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
17	Ciclohexil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina
18	1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
19	(5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(4-trifluorometil-ciclohexil)-amina
20	Butil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-etil-amina
21	1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
22	1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
23	1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
24	1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
25	1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
26	1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
27	1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
28	1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
29	1-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
30	1-(2-Metil-bencil)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
31	1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
32	3-(4-clorofenetil)-5-(4-(2-metilbencil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
33	3-((3-clorofenoxi)metil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
34	3-(2-(benciloxi)etil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
35	3-((4-fluorofenoxi)metil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
36	3-((4-fluorofenoxi)metil)-5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
37	5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol

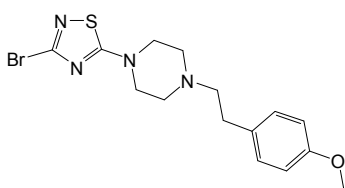
Ejemplo 1

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

5



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



10

Se agitó una mezcla de 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (300 mg, 1,5 mmol), diclorhidrato de 1-(4-metoxifenil)piperazina (485 mg, 1,65 mmol) y DIPEA (641 mg, 867 μ l, 4,96 mmol) en EtOH (10 mL) durante toda la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla al vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de heptano y acetato de etilo para producir después de evaporación del producto que contiene fracciones 489 mg (85%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. MS (m/e): 383,2 (MH⁺).

15

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

20

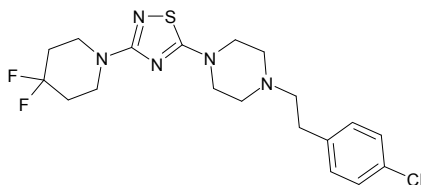
Se calentó una mezcla de 3-bromo-5-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol (55 mg, 143 μ mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (67,8 mg, 430 μ mol) y DIPEA (185 mg, 251 μ l, 1,43 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (1 mL) con microondas a 200°C durante 2,5 h. Se purificó la solución de reacción ámbar por HPLC preparatoria en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt₃ para producir después de evaporación del producto que contiene fracciones de 41,8 mg (69%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. MS (m/e): 424,2 (MH⁺).

25

Ejemplo 2

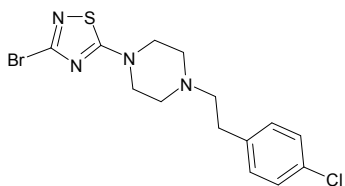
1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

30



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

35



En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol y diclorhidrato de 1-(4-clorofenil)piperazina como un sólido blanco. MS (m/e): 389,1 (MH⁺).

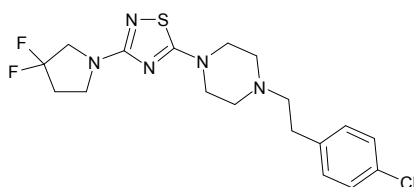
5 b) 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazina y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina. MS (m/e): 428,3 (MH⁺).

10

Ejemplo 3

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



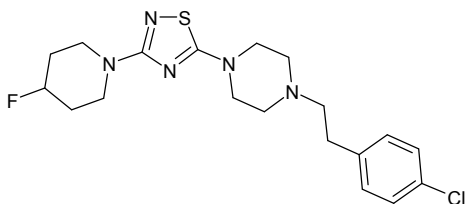
15

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazina y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina. MS (m/e): 414,3 (MH⁺).

20

Ejemplo 4

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



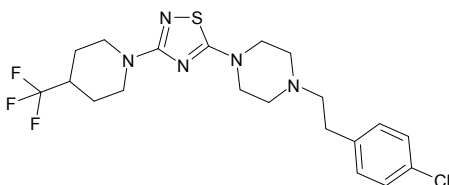
25

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazina y clorhidrato de 4-fluoropiperidina. MS (m/e): 410,2 (MH⁺).

30

Ejemplo 5

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

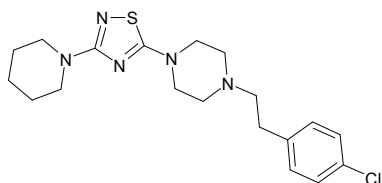


35

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazina y clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina. MS (m/e): 460,2 (MH⁺).

40

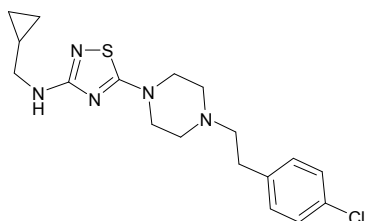
Ejemplo 6

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

5

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazina y piperidina. MS (m/e⁺): 392,2 (MH⁺).

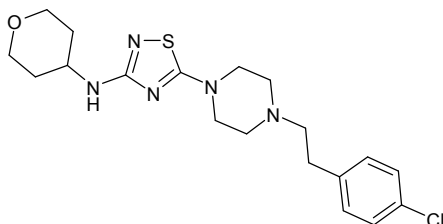
10

Ejemplo 7**(5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclopropilmetil-amina**

15

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazina y ciclopropilmetanamina. MS (m/e): 378,3 (MH⁺).

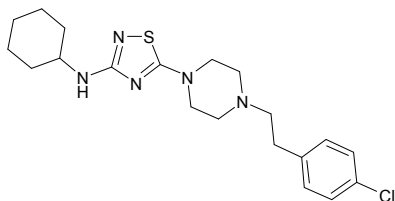
20

Ejemplo 8**(5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina**

25

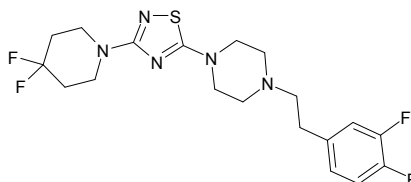
En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazina y tetrahidro-2H-piran-4-amina. MS (m/e): 408,3 (MH⁺).

30

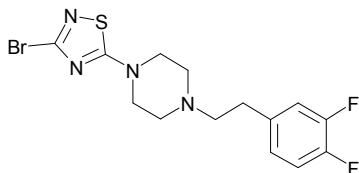
Ejemplo 9**(5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil-amina**

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazina y ciclohexanamina. MS (m/e): 406,4 (MH⁺).

5

Ejemplo 10**1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina**

10

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

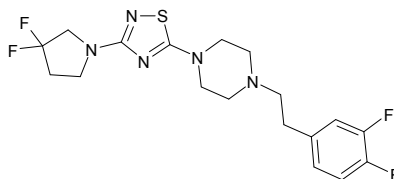
15 En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-Bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa a) se preparó el compuesto del título a partir de 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol y diclorhidrato de 1-(3,4-difluorofenetil)piperazina, como un aceite viscoso incoloro. MS (m/e): 391,2 (MH⁺).

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

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina. MS (m/e): 430,3

25 (MH⁺).**Ejemplo 11****1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina**

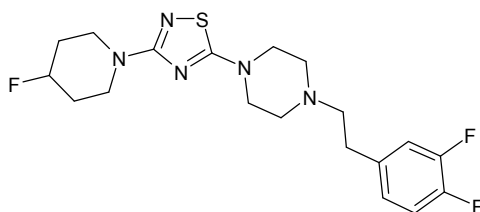
30



En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina. MS (m/e): 416,3

35 (MH⁺).**Ejemplo 12****1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina**

40

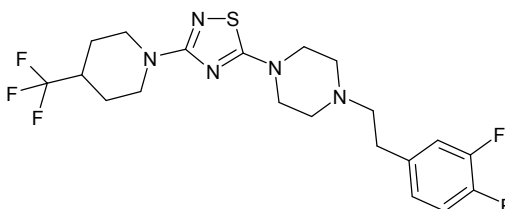


En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-5-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina y clorhidrato de 4-fluoropiperidina. MS (m/e): 412,3 (MH⁺).

Ejemplo 13

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

10

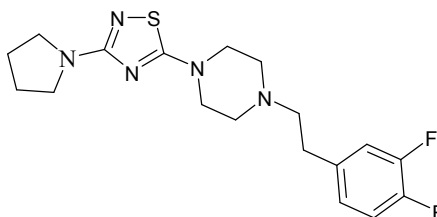


En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-15 [1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina y clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina. MS (m/e): 462,3 (MH⁺).

Ejemplo 14

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

20

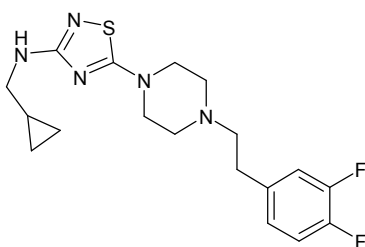


En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-25 (4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina y pirrolidina. MS (m/e): 380,3 (MH⁺).

Ejemplo 15

Ciclopropilmetil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina

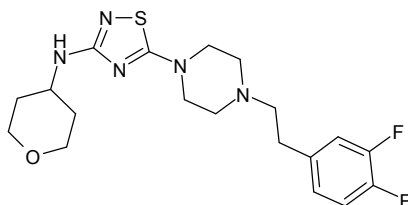
30



En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-5-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina y ciclopropilmetanamina. MS (m/e): 380,3 (MH⁺).

Ejemplo 16

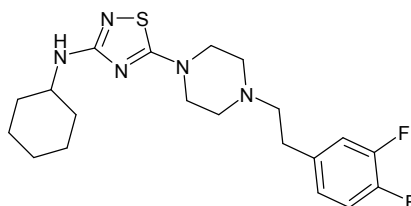
10 **(5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina**



En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-15 [1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina y tetrahidro-2H-piran-4-amina. MS (m/e): 410,3 (MH⁺).

Ejemplo 17

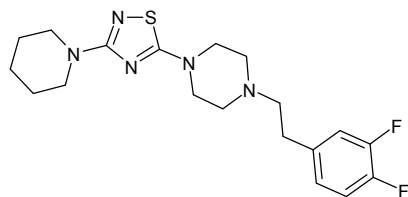
20 **Ciclohexil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina**



En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-25 [1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina y ciclohexanamina. MS (m/e): 408,4 (MH⁺).

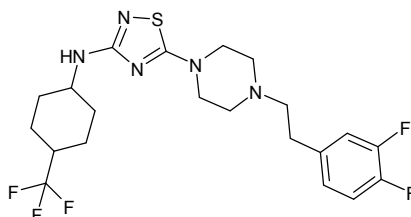
Ejemplo 18

30 **1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina**



En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina y piperidina. MS (m/e): 394,2 (MH⁺).

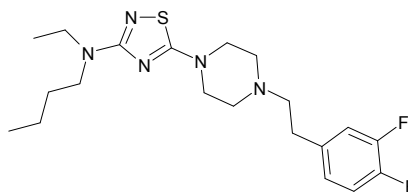
5

Ejemplo 19**(5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(4-trifluorometil-ciclohexil)-amina**

10

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina y 4-(trifluorometil)ciclohexanamina. MS (m/e): 476,2 (MH⁺).

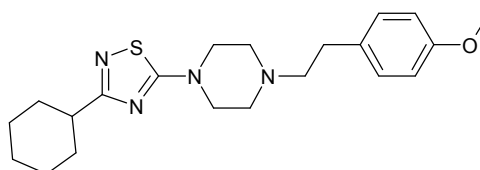
15

Ejemplo 20**Butil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-etil)-amina**

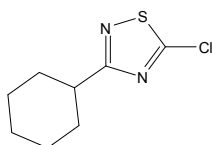
20

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 1, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazina y N-etilbutan-1-amina. MS (m/e): 410,3 (MH⁺).

25

Ejemplo 21**1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina**

30

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

35 Se trataron ciclohexanocarboximidamida (100 mg, 792 μmol) y DIPEA (512 mg, 3,96 mmol) en 10 mL de DCM a 0-5°C con perclorometilmercaptano (147 mg, 792 μmol) en 5 mL de DCM y se agitó durante 1 h a 0-5°C. Se concentró

la mezcla al vacío para dar un sólido marrón que se usó sin más purificación en la etapa posterior.

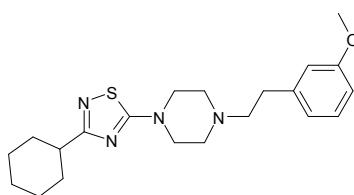
b) 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina

5 Se calentó una mezcla de 5-cloro-3-ciclohexil-1,2,4-tiadiazol (32,0 mg, 158 μmol), diclorhidrato de 1-(4-metoxifenetil)piperazina (51,0 mg, 174 μmol) y DIPEA en EtOH durante 30 min en una temperatura de baño en aceite de 90°C. Se sometió la mezcla a purificación por HPLC preparatoria en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt_3 para producir después de evaporación del producto que contiene fracciones 13,7 mg (22%) del compuesto del título como un sólido marrón claro. MS (m/e): 387,3 (MH^+).

10

Ejemplo 22

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



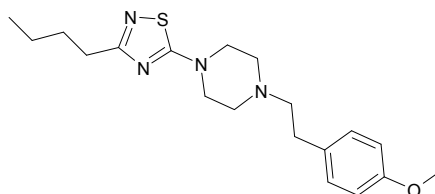
15

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 21, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol y diclorhidrato de 1-(3-metoxifenetil)piperazina como un sólido marrón claro. MS (m/e): 387,3 (MH^+).

20

Ejemplo 23

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



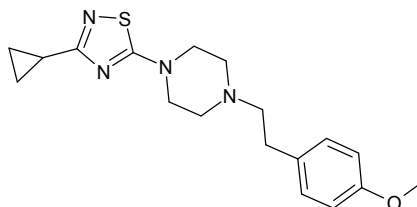
25

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 21, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 3-butil-5-cloro-[1,2,4]tiadiazol y diclorhidrato de 1-(4-metoxifenetil)piperazina. MS (m/e): 361,3 (MH^+).

30

Ejemplo 24

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

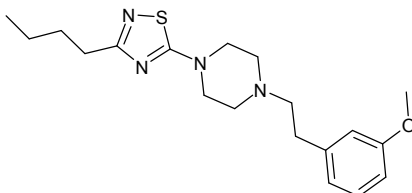


35

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 21, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol y diclorhidrato de 1-(4-metoxifenetil)piperazina. MS (m/e): 345,2 (MH^+).

40

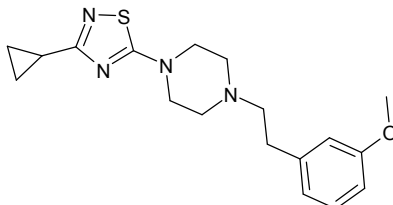
Ejemplo 25

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

5

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 21, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 3-butil-5-cloro-[1,2,4]tiadiazol y diclorhidrato de 1-(3-metoxifenetil)piperazina. MS (m/e): 361,3 (MH⁺).

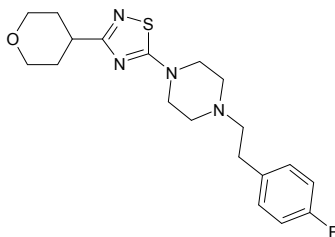
10

Ejemplo 26**1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina**

15

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 21, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol y diclorhidrato de 1-(3-metoxifenetil)piperazina. MS (m/e): 345,2 (MH⁺).

20

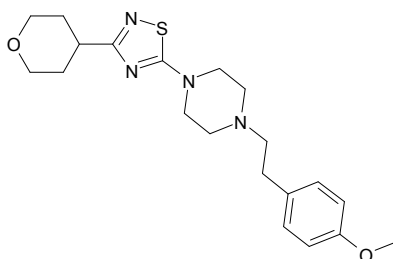
Ejemplo 27**1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina**

25

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina (ejemplo 21, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol y diclorhidrato de 1-(4-fluorofenetil)piperazina. MS (m/e): 377,3 (MH⁺).

30

Ejemplo 28**1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina**

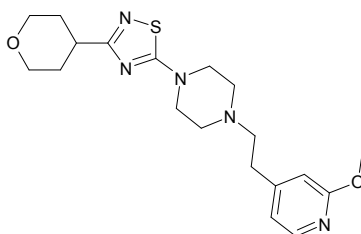


En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]piperazina (ejemplo 21, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol y diclorhidrato de 1-(4-metoxifenil)piperazina. MS (m/e): 389,3 (MH⁺).

Ejemplo 29

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

10



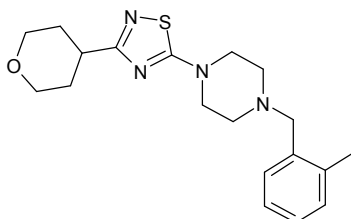
En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(3-ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]piperazina (ejemplo 21, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol y triclohidrato de 1-(2-(2-metoxipiridin-4-il)etil)piperazina. MS (m/e): 390,3 (MH⁺).

15

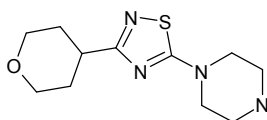
Ejemplo 30

1-(2-Metil-bencil)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

20



a) 1-[3-(Tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-piperazina



25

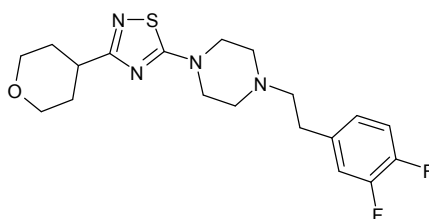
Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 5-cloro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-tiadiazol (2,1 g, 10,3 mmol) y piperazina (8,84 g, 103 mmol) en EtOH (50 mL) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de DCM, metanol y NH₃ para producir, después de evaporación del producto que contiene fracciones 2,48 g (95%) del compuesto del título como un sólido marrón claro. MS (m/e): 255,1 (MH⁺).

30

b) 1-(2-Metil-bencil)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

Se calentó una mezcla de 5-(piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-tiadiazol (19,1 mg, 75,0 μmol), 1-(clorometil)-2-metilbenceno (31,6 mg, 225 μmol) y DIPEA (96,9 mg, 131 μL , 750 μmol) en N-metil-2-pirrolidinona (1 mL) en irradiación por microondas durante 10 min a 180°C. La solución de reacción resultante se purificó por HPLC preparatoria en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt_3 para producir, después de evaporación del producto que contiene fracciones 13 mg (48%) del compuesto del título. MS (m/e): 359,2 (MH^+).

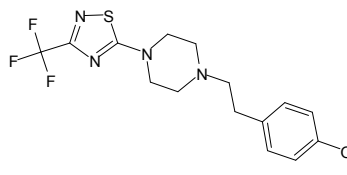
10

Ejemplo 31**1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina**

15

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina (ejemplo 30, etapa b) se preparó el compuesto del título a partir de 1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina y 4-(2-bromoetil)-1,2-difluorobenceno. MS (m/e): 395,2 (MH^+).

20

Ejemplo 37**5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol**

25

En analogía con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(2-metil-bencil)-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina (ejemplo 30, etapa b) se prepara el compuesto del título a partir de 5-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol y 1-(2-bromoetil)-4-metoxibenceno.

30 Construcción de una línea celular de sobreexpresión del gen TAU

Se construyó un plásmido de expresión TAU mediante subclonación del ADNc que codifica la proteína TAU-P301L humana, donde la prolina en posición 301 es sustituida por un residuo de leucina, en vector de expresión de mamífero pcDNA3.1 resultante en el plásmido pcDNA3.1-TAUP301L. Los plásmidos pcDNA3.1 y pcDNA3.1-TAU P301L se transfectaron en células de neuroblastoma humanas (BE-M17; ATCC n° CRL-2267TM) usando reactivo de lipofectamina y posteriormente se seleccionaron líneas celulares clonales independientes con los plásmidos integrados de forma estable en el genoma por selección de resistencia antibiótica (Geneticin (G418)), para producir las líneas celulares M17.pcDNA3 y M17_3TAUP301L. La expresión del gen TAUP301L en las células M17_3TAUP301L se confirmó por análisis Western.

40

Uso de células que expresan TAU como modelo de degeneración neuronal

Se descubrió que la expresión de TAU P301L en células M17_3TAU(P301L) confería un aumento de la toxicidad en relación con el control de células que no expresan TAU después de 7 días de diferenciación celular usando ácido retinoico (AR). La diferenciación de las células con AR conduce a fosforilación y la posterior agregación de TAU, lo que induce una tauopatía en estas células. La citotoxicidad de las células se midió mediante cuantificación de los

45

niveles de lactato-deshidrogenasa (LDH). En las células muertas la LDH se filtra desde las células al medio debido a pérdida de la integridad de la membrana plasmática.

Brevemente, 3 días antes del experimento se prepararon precultivos de células M17.pcDNA3 y M17_3TAU(P301L), a partir de un cultivo de reserva, a una densidad de 50.000-100.000 células/cm² en medio de detección (Optimem Reduced Serum sin rojo de 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 G418 y 0,5 x antibiótico/antimicótico (ABAM)). En el día del experimento se diluyeron estos precultivos a ~0,1·10⁶ células/ml en medio de detección sin FCS y se dispensaron 60 µL de esta suspensión por pocillo en una placa de microvaloración de 96 pocillos. Después de 3 horas de incubación a 37°C/5% se añadió CO₂ en volumen igual de medio de detección que contenía 2,5 µM de AR y posteriormente se incubó durante 7 días a 37°C/5% CO₂. Después de 7 días, se determinó la actividad de LDH usando el ensayo de citotoxicidad No Radiactivo Promega Cytotox 96 (Cat. G1780), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La citotoxicidad se mide como la relación entre el aumento de LDH en el sobrenadante dividido por el aumento de LDH en la suspensión celular total (suma de la LDH medida 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 células M17.pcDNA3. La toxicidad es claramente superior en las células M17_3TAU(P301L) lo que demuestra que está provocada específicamente por la presencia de la proteína TAU P301 mutante.

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

La línea celular M17_3TAU(P301L) hace posible evaluar la capacidad de los nuevos compuestos de inhibir la citotoxicidad inducida por TAU. Se determinó que los inhibidores activos de tauopatía en estas células inhiben la citotoxicidad o el aumento de LDH en el medio de células M17_3TAU(P301L) tratadas tal como se describe en el Ejemplo anterior. Se sometieron a prueba los compuestos en cuanto a su capacidad para reducir la toxicidad inducida por TAU a diferentes concentraciones, comprendidas desde concentraciones bajas no eficaces hasta concentraciones potentes elevadas. Posteriormente, se usó la curva de inhibición dependiente de la dosis para calcular su CE₅₀ (Tabla III).

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos divulgados en la presente invención varían con el cambio estructural, los compuestos activos poseen muy en particular una CE₅₀ en un ensayo basado en células comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,0005 a 1,0 µM.

Los compuestos sometidos a ensayo muestran un valor de CE₅₀ (µM) tal como se muestra en la tabla III.

35

Tabla III

Ejemplo	CE ₅₀ (µM)	Ejemplo	CE ₅₀ (µM)
1	0,0006	17	0,0038
2	0,0536	18	0,0464
3	0,0088	19	0,3403
4	0,0846	20	0,7088
5	0,047	21	0,0022
6	0,0641	22	0,003
7	0,0172	23	0,0005
8	0,0522	24	0,0445
9	0,0094	25	0,0022
10	0,0121	26	0,4102
11	0,0114	27	0,3088
12	0,0333	28	0,0333
13	0,0153	29	0,2027
14	0,1757	30	0,4135
15	0,0384	31	0,3085
16	0,0345		

Los compuestos de fórmula IA o I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula IA o I pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la

40

administración también puede efectuarse rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones en inyección.

Los compuestos de fórmula IA o I pueden procesarse con vehículos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, puede usarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Algunos vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa habitualmente no se requieren vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Algunos vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Algunos vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, por otra parte, conservantes, agentes de solubilización, estabilizantes, agentes de humectación, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula IA o I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también un objetivo de la presente invención, al igual que lo es un procedimiento para su producción, que comprende reunir uno o más compuestos de fórmula IA o I y/o sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente aceptables en una forma de administración galénica conjuntamente con uno o más vehículos 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 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 extensos y, naturalmente, deberá ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral la dosis para adultos puede variar desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg al día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior puede también superarse cuando se considere que está indicado.

Formulación de Comprimidos (Granulación en Húmedo)

Elemento	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de 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

40 Procedimiento de fabricación

1. Mezclar elementos 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 trituración adecuado.
4. Añadir elemento 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Formulación de Cápsulas

Elemento	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg

ES 2 573 299 T3

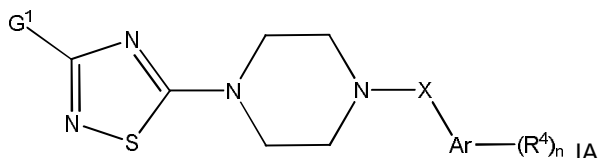
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa Hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de Maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de Magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar elementos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
- 5 2. Añadir elementos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Rellenar en una cápsula adecuada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IA o una sal farmacéuticamente activa del mismo, una forma estereoisomérica, que incluye un diastereoisómero o enantiómero individual del compuesto de fórmula (IA) así como una mezcla racémica o una mezcla racémica de los mismos;



donde

- 10 G^1 es alquilo inferior; alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; tetrahidropiran-4-ilo; fenetilo; fenetilo sustituido por uno o más halógenos; fenoximetilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos; o es $-NR^2R^3$;
- 15 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;
- R^3 es alquilo inferior, tetrahidropiran-4-il- CH_2 -cicloalquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o R^2 y R^3 forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos;
- X es $-CH_2-$ o $-(CH_2)_2-$;
- 20 Ar es fenilo o piridinilo;
- R^4 es halógeno; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos; o alcoxi inferior;
- n es 1 ó 2;

donde

- el término "alquilo inferior" denota un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono;
- 25 el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" denota un grupo alquilo tal como se define anteriormente, donde al menos un átomo de hidrógeno es sustituido por halógeno;
- el término "alcoxi inferior" denota un grupo donde el residuo de alquilo es tal como se define anteriormente y que está unido por medio de un átomo de oxígeno;
- 30 o donde dicho compuesto es:
- 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina;
- 1-(3-Ciclohexil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina;
- 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina;
- 1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina

35

con la salvedad de que dicho compuesto no es:

- 5-(4-(3-fluorobencil) piperazin-1-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol.

40

2. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es $-(CH_2)_2-$.

40

3. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 2, los cuales compuestos son:

- 1-[3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 45 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
- (5-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclopropilmetil-amina
- 50 (5-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
- (5-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil-amina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina

- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
 Ciclopropilmetil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina
 (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
 5 Ciclohexil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
 (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(4-trifluorometil-ciclohexil)-amina
 Butil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-etil-amina
 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 10 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 15 3-((3-clorofenoxi)metil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
 3-(2-(benciloxi)etil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
 3-((4-fluorofenoxi)metil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
 3-((4-fluorofenoxi)metil)-5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol o
 5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol.
 20
 4. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, donde G¹ es alquilo inferior; tetrahidropiran-4-ilo; fenoximetilo sustituido por uno o más halógenos; benciloxi-etilo; o benciloxi-etilo sustituido por uno o más halógenos.
 25 5. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 4, donde los compuestos son
 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 piperazina
 1-(3-Butil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
 30 1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(2-Metoxi-piridin-4-il)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina o
 3-((3-clorofenoxi)metil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
 35 3-(2-(benciloxi)etil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol
 3-((4-fluorofenoxi)metil)-5-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol o
 3-((4-fluorofenoxi)metil)-5-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)-1,2,4-tiadiazol.
 40
 6. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, donde G¹ es -NR²R³.
 7. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 6, donde R² es hidrógeno y R³ es alquilo inferior, tetrahidropiran-4-ilo, -CH₂-cicloalquilo, o cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.
 45 8. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 7, donde los compuestos son
 (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclopropilmetil-amina
 (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
 (5-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil-amina
 50 Ciclopropilmetil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina
 (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
 Ciclohexil-(5-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-amina o
 (5-{4-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-(4-trifluorometil-ciclohexil)-amina.
 55 9. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 6, donde R² y R³ forman conjuntamente con el átomo N al que están unidos un grupo heterocicloalquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno o alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos.

10. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 9, los cuales compuestos son

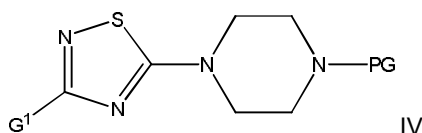
- 1-[3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 5 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 10 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-fluoro-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-[3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-pirrolidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina
- 1-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piperazina.

15

11. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula IA de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, comprendiendo el proceso

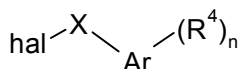
acoplamiento de un compuesto de fórmula

20



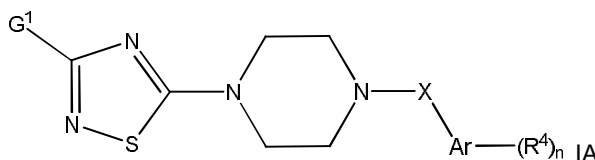
con un compuesto de fórmula

25



para dar un compuesto de fórmula

30



donde las definiciones son tal como se describen en la reivindicación 1, donde PG es hidrógeno o un grupo protector, y hal es un halógeno o si se desea, convirtiendo los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

35 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, cuando se fabrica de acuerdo con un procedimiento de la reivindicación 11.

40 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 ó 12 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

14. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 ó 12 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 ó 12 o un medicamento de acuerdo con la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre el 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).