



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 999**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 285/12 (2006.01)

C07C 257/14 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07711455 .1**

96 Fecha de presentación : **07.02.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1981504**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54

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

30

Prioridad: **07.02.2006 GB 0602335**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.12.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.12.2010

73

Titular/es: **NV Remynd
Gaston Geenslaan 1
3001 Leuven-Heverlee, BE**

72

Inventor/es: **Griffioen, Gerard;
Gomme, Ellen;
Van Damme, Nele;
Coupet, Kristel Marie Edith;
Van der Auwera, Ingrid;
Duhamel, Hein Roger;
Lox, Marleen;
Wera, Stefaan;
Decruij, Tine y
Van Dooren, Tom**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 348 999 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**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a derivados de tiadiazol novedosos útiles para tratar ciertos trastornos neurológicos caracterizados por la amiloidogénesis de la α -sinucleína citotóxica. La invención hace referencia adicionalmente a métodos de tratamiento o prevención de tales trastornos neurológicos mediante la administración de una composición farmacéutica, que comprende uno o más derivados de tiadiazol en una cantidad que alivia o previene las propiedades citotóxicas de la α -sinucleína. La invención se refiere adicionalmente a métodos de preparación de derivados de tiadiazol novedosos, así como ciertas clases de intermedios útiles en semejante preparación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La α -sinucleína es una proteína neuronal que ha sido asociada originalmente con la plasticidad neuronal durante el aprendizaje del canto en el pinzón Cebra. Aunque su papel a nivel molecular es enormemente difícil de establecer, parece que tiene una bicapa lipídica (o membrana) con propiedades de unión importantes para conservar el transporte adecuado de vesículas de neurotransmisores a los extremos axónicos de las neuronas presumiblemente para asegurar una señalización apropiada en la sinapsis. Aparte de su papel fisiológico en células de cerebro, la α -sinucleína humana también posee rasgos patológicos que subyacen a una plétora de enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad por cuerpos de Lewy difusos, la lesión cerebral traumática, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Niemann-Pick, el síndrome de Hallervorden-Spatz, el síndrome de Down, la distrofia neuroaxonal, la atrofia de múltiples sistemas y la enfermedad de Alzheimer. Estos trastornos neurológicos se caracterizan por la presencia de polímeros o productos agregados de α -sinucleína insoluble que residen normalmente en las células neuronales, aunque en el caso de la enfermedad de Alzheimer la α -sinucleína (o sus fragmentos proteolíticos) constituye el componente no amiloide de las "placas β -amiloides" extracelulares. Se cree generalmente que las propiedades amiloidogénicas de la α -sinucleína desorganizan la integridad celular conduciendo

a la disfunción o muerte de las neuronas afectadas dando como resultado un declive cognitivo y/o motor como el que se encuentra en los pacientes que padecen tales enfermedades. La agregación de la α -sinucleína está muy poco definida en la actualidad, pero constituye muy probablemente un procedimiento de múltiples etapas en el que la auto-polimerización de la α -sinucleína en productos agregados insolubles está precedida por la formación de protofibrillas solubles de monómeros de α -sinucleína. La auto-asociación puede ser desencadenada por la formación de conformaciones alternativas de monómeros de α -sinucleína con una elevada propensión a polimerizarse. Diversos estudios que utilizan líneas celulares neuronales o animales completos han demostrado que la formación de especies de oxígeno reactivo (abreviadas en adelante como ROS) parece estimular la amiloidogénesis de la α -sinucleína nociva. Por ejemplo se ha reconocido el paraquat (un agente estimulador de la formación de ROS en el interior de la célula) como un estimulador de la agregación de α -sinucleína. Como en los animales, se cree que la exposición al paraquat induce la formación de inclusiones de sinucleína, y por consiguiente la neurodegeneración, especialmente de neuronas dopaminérgicas en seres humanos. Las neuronas dopaminérgicas parecen ser particularmente sensibles debido a que el metabolismo de dopamina concurrente puede contribuir significativamente por un lado a la carga de estrés oxidativo pero puede por otro lado dar como resultado la estabilización cinética de especies de α -sinucleína protofibrilar altamente tóxica por dopamina (o sus derivados metabólicos). La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una pérdida selectiva de células de la *substantia nigra* dopaminérgica y por lo tanto el tratamiento de animales (o células neuronales) con paraquat es un escenario experimental común bien aceptado para el estudio de las sinucleopatías, en particular la enfermedad de Parkinson.

Aparte de ROS, también se han identificado mutaciones en la región codificante del gen de la α -sinucleína como estimuladores de la auto-polimerización dando como resultado un comienzo temprano de la enfermedad como el que se observa en las familias aquejadas de tales mutaciones. Finalmente, el aumento de expresión de α -sinucleína también promueve un comienzo temprano de la enfermedad como evidencia una duplicación o triplicación del gen de la α -sinucleína

en el genoma de algunos individuos. El mecanismo molecular mediante el cual la auto-asociación de α -sinucleína desencadena la degeneración celular en la actualidad es enormemente desconocido. Aunque se ha especulado que los productos agregados insolubles afectan a la integridad celular, se ha sugerido recientemente que los intermedios protofibrilares solubles del procedimiento de agregación son particularmente tóxicos para la célula en oposición a las fibrillas insolubles maduras que pueden ser productos finales inertes o pueden servir incluso como reservorios citoprotectores o especies solubles nocivas de otro modo. Los intentos terapéuticos para inhibir la formación de productos agregados insolubles pueden ser conceptualmente erróneos, promoviendo incluso, posiblemente, el progreso de la enfermedad.

Si bien la identificación de mutaciones de α -sinucleína patológicas reveló inequívocamente un factor causante de una plétora de trastornos neurodegenerativos, los tratamientos que aseguran la supresión de la amiloidogénesis de la α -sinucleína tóxica no se encuentran disponibles en la actualidad. Solamente existen tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Parkinson, que pretenden p. ej., un incremento de los niveles de dopamina con el fin de reponer su nivel disminuido debido a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, por ejemplo administrando L-DOPA o inhibidores de la escisión de la dopamina. Aunque tales tratamientos suprimen los síntomas de la enfermedad hasta cierto punto, sólo son eficaces temporalmente y ciertamente no ralentizan la degeneración neuronal en curso.

De este modo existe la necesidad en la técnica de diseñar nuevos fármacos para tratamientos terapéuticos que se dirijan al mecanismo molecular subyacente de las patologías relacionadas con la α -sinucleína con el fin de reducir la muerte y/o degeneración de las células neuronales.

En el documento WO 99/51584 se describen 5-piperazinil-1,2,4-tiadiazoles como inhibidores de la bomba de protones ATPasa H^+/K^+ y por lo tanto útiles en el tratamiento de la úlcera péptica. No obstante estos compuestos no han sido sugeridos para su uso en la prevención o tratamiento de los trastornos neurodegenerativos.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una clase de derivados de 1,2,4-tiadiazol que se ha demostrado que contrarrestan o inhiben eficazmente las propiedades tóxicas de la α -sinucleína . La administración de estos compuestos a pacientes que padecen una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una amiloidogénesis de la α -sinucleína nociva constituye por lo tanto un método de tratamiento terapéutico y/o profiláctico eficaz.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una clase de derivados de 1,4-tiadiazol novedosos, que son capaces de inhibir o reducir significativamente la pérdida instigada por α -sinucleína de la integridad de las células neuronales de acuerdo con reivindicación 11. De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención proporciona derivados de 1,4-tiadiazol que tienen la fórmula estructural de la reivindicación 1 para su uso como medicamentos, más concretamente para su uso en el tratamiento de α -sinucleopatías de acuerdo con reivindicación 13 y la reivindicación 14 dependiente de ella. De acuerdo con este aspecto, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más derivados de 1,4-tiadiazol de acuerdo con la reivindicación 1 y las reivindicaciones 2 a 10 y 12 dependiente de ellas, siendo útiles dichas composiciones para la prevención y/o tratamiento de una α -sinucleopatía tal como, pero no limitada a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de cuerpos de Lewi difusos, atrofia de múltiples sistemas, y enfermedad de Alzheimer. Por consiguiente, la presente invención también hace referencia al uso de los derivados de 1,4-tiadiazol de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de α -sinucleopatías, tales como, pero no limitadas a enfermedad de Parkinson, enfermedad de cuerpos de Lewi difusos, atrofia de múltiples sistemas y enfermedad de Alzheimer. En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar tales derivados de 1,2,4-tiadiazol novedosos en un número limitado de etapas y comenzando a partir de materiales disponibles en el mercado o sus análogos fácilmente obtenibles.

DEFINICIONES

Según se utiliza en la presente memoria con respecto a un grupo sustituyente, y a no ser que se indique lo contrario, el término "alquilo C1-C4" significa grupos monovalentes hidrocarbonados acíclicos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metiletilo (isopropilo), 2-metilpropilo (isobutilo) y 1,1-dimetiletilo (terc-butilo). Por analogía, el término "alquilo C1-C6" hace referencia a radicales tales que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo 2-metilbutilo, n-pentilo, dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, y similares.

Según se utiliza en la presente memoria con respecto a un grupo conector, y a no ser que se indique lo contrario, el término "alquileo C1-C6" significa un radical hidrocarbonado divalente correspondiente al alquilo C1-C6 definido anteriormente, tal como metileno, bis(metileno), tris(metileno), tetrametileno, hexametileno y similares.

Según se utiliza en la presente memoria con respecto a un grupo sustituyente, y a no ser que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo C₃-C₆" significa un grupo monovalente hidrocarbonado saturado mono- o policíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

Según se utiliza en la presente memoria con respecto a un grupo sustituyente, y a no ser que se indique lo contrario, el término "arilo" designa cualquier grupo hidrocarbonado monovalente aromático mono- o policíclico que tiene de 6 a 30 átomos de carbono tal como pero no limitado a fenilo, naftilo, antraceno, fenantracilo, fluorantenilo, criseno, pireno, bifenilo, terfenilo, picenilo, indenilo, bifenilo, indaceno, benzociclobutenilo, benzociclooctenilo y similares, incluyendo grupos cicloalquilo C₄-C₈ benzofusionados tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y similares, estando sustituidos opcionalmente todos los radicales mencionados con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, sulfhidrilo y nitro, tal como por ejemplo 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-

diclorofenilo, 4-cianofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenil y similares.

Según se utiliza en la presente memoria con respecto a un grupo
5 sustituyente, y a no ser que se indique lo contrario, los términos "alcoxi C1-C4",
"alcoxi C1-C6" y "ariloxi", hacen referencia a sustituyentes donde un átomo de
carbono de un alquilo C1-C4, respectivamente un alquilo C1-C6 o un grupo arilo
(cada uno de ellos como se define en la presente memoria), está unido a un átomo
de oxígeno a través de un enlace sencillo tal como, pero no limitado a, metoxi,
10 etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentoxi,
feniloxi, y similares.

Según se utiliza en la presente memoria y a no ser que se indique lo
contrario, el término "estereoisómero" hace referencia a todas las formas
15 isoméricas así como conformacionales posibles diferentes que pueden poseer los
compuestos de fórmula estructural (A), en particular todas las formas isoméricas
estereoquímicamente y conformacionalmente posibles, todos los diastereómeros,
enantiómeros y/o confórmers de la estructura molecular básica. Algunos
compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas
20 tautoméricas, estando incluidas todas las últimas en el alcance de la presente
invención.

Según se utiliza en la presente memoria y a no ser que se indique lo
contrario, el término "enantiómero" significa cada forma ópticamente activa
25 individual de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o exceso
enantiomérico (como se determina mediante métodos convencionales en la técnica)
de al menos 80% (es decir al menos 90% de un enantiómero y a lo sumo 10% del
otro enantiómero), preferiblemente al menos 90% y más preferiblemente al menos
98%.

Según se utiliza en la presente memoria y a no ser que se indique lo
contrario, el término "solvato" incluye cualquier combinación que se pueda formar
30 con un derivado de esta invención con un disolvente inorgánico adecuado (p. ej.
hidratos) o disolvente orgánico, tal como pero no limitado a alcoholes, cetonas,

ésteres, éteres, nitrilos y similares.

El término " α -sinucleopatía" según se utiliza en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, hace referencia a una enfermedad caracterizada por la presencia de un depósito patológico de polímeros o agregados de α -sinucleína insolubles intracelularmente y/o extracelularmente. Tales enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia de múltiples sistemas y enfermedad de Alzheimer.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "enfermedad de Parkinson" hace referencia a una enfermedad nerviosa progresiva crónica caracterizada por neurodegeneración, especialmente degeneración de neuronas dopaminérgicas. Los síntomas incluyen postura encorvada, temblor en reposo, debilidad de los músculos en reposo, marcha lenta arrastrando los pies, impedimentos en el habla, dificultades de movimiento y una disminución eventual de los procesos mentales y demencia.

El término agente "neuroprotector", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a fármacos o agentes químicos destinados a prevenir la neurodegeneración, incluyendo fármacos que ralentizan o detienen el progreso de la degeneración neuronal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere, en un primer aspecto, a un grupo de derivados de 1,4-tiadiazol que tienen propiedades biológicas deseables tales como un efecto inhibidor sobre la toxicidad mediada por α -sinucleína. Basándose en esta actividad inhibidora, y en el hecho de que estos compuestos no son tóxicos para las células neurales, estos compuestos son útiles en la prevención y/o tratamiento de las α -sinucleopatías. En la expresión más amplia, la clase de derivados de 1,4-tiadiazol de esta invención puede estar representada por la fórmula estructural (A) de la reivindicación 1, incluyendo los estereoisómeros, solvatos y sus sales. Esta

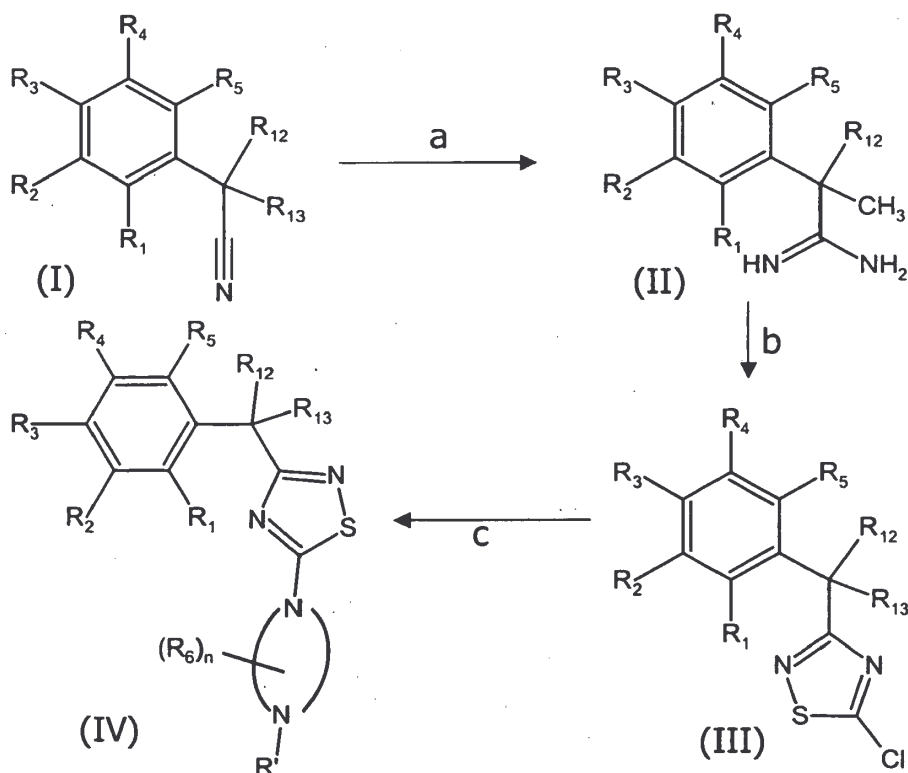
clase amplia puede ser sub-dividida en varias sub-clases donde cada sustituyente R_1 a R_{13} , el grupo divalente (A'), y el radical conector X se pueden definir de una manera más restringida, a voluntad e independientemente entre sí. Las realizaciones ilustrativas pero no limitantes de tales sub-clases se definen en las reivindicaciones 2 a 11.

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la toxicidad mediada por la α -sinucleína está basada en su actividad en el ensayo de citotoxicidad de la α -sinucleína descrito en la sección de ejemplos de la presente memoria. El tratamiento de ratones con inhibidores del complejo I mitocondrial tales como paraquat o MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) es bien aceptado y utilizado comúnmente en el escenario experimental para estudiar la degeneración neuronal. El Paraquat desencadena la agregación de la sinucleína, que supuestamente desencadena una pérdida específica de neuronas dopaminérgicas y por último un deterioro de la función de locomoción. En resumen, se administran uno o más compuestos a ratones que reciben paraquat y se evalúa el comienzo de la disfunción motora utilizando un dispositivo de rodillo giratorio. Un retraso o una ausencia en la aparición de problemas motores en los ratones tratados con el compuesto (en comparación con los ratones de control tratados solamente con vehículo) indican que el compuesto o los compuestos inhiben la degeneración dependiente de sinucleína de las células dopaminérgicas.

En los análisis utilizados en la presente memoria, se consideró que los compuestos eran activos cuando inhibían la citotoxicidad de la α -sinucleína en más de 25% con respecto a los controles a una concentración de 20 $\mu\text{g/mL}$ o menor. Las respuestas a las dosis se llevaron a cabo sobre todos los compuestos que se había encontrado que eran activos (curvas de 10 puntos por duplicado). Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos descritos en esta invención varían con el cambio estructural, los compuestos activos poseen concretamente CE_{50} en un análisis basado en células de citotoxicidad de sinucleína en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a 10 μM . Basándose en estos descubrimientos, se proporcionan en la presente memoria métodos para tratar y prevenir trastornos o enfermedades provocados por la α -sinucleína intracelular citotóxica. Estos métodos comprenden administrar a un sujeto que padece o es susceptible de semejante

enfermedad o trastorno, una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de la citotoxicidad de la α -sinucleína como se define mediante la fórmula estructural extensa (A) de la invención, o sus sub-clases. Según se utiliza en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" designa una cantidad suficiente para lograr resultados clínicos o bioquímicos beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz puede ser administrada una o más veces. Para los fines de esta invención, una cantidad eficaz de un inhibidor de la citotoxicidad por α -sinucleína es una cantidad suficiente para paliar, aliviar, estabilizar, revertir, ralentizar o retrasar el progreso de una enfermedad o afección. En una realización concreta de la invención, la "cantidad eficaz" se define como una cantidad de compuesto capaz de evitar el depósito de polímeros o productos agregados de α -sinucleína insoluble y/o capaz de evitar los efectos citotóxicos desencadenados por la agregación o polimerización de la α -sinucleína, y es una cantidad que reduce sustancialmente los síntomas de una α -sinucleopatía, tal como la enfermedad de Parkinson. Otras formas de cantidad eficaz pueden ser para el tratamiento o prevención del deterioro del aprendizaje o la memoria relacionado con la enfermedad de Alzheimer. Según se utilizan en la presente memoria, los términos "mamífero", "sujeto" o "paciente" para los fines de un tratamiento terapéutico o profiláctico hacen referencia a cualquier animal clasificado como mamífero, incluyendo seres humanos, animales domésticos y de granja, tales como pero no limitados a perros, gatos, cerdos, caballos, ovejas, y similares. Muy concretamente, el mamífero es un ser humano.

Los diferentes compuestos de 1,2,4-tiadiazol de la presente invención pueden ser sintetizados de una manera efectiva de acuerdo con los métodos descritos en los siguientes ejemplos. Estos métodos comprenden un número limitado de etapas y comienzan a partir de materiales asequibles comercialmente, o fácilmente accesibles. Generalmente, los compuestos de 1,2,4-tiadiazol que tienen la fórmula estructural (A) pueden ser sintetizados de acuerdo con los esquemas 1 y 2 descritos más adelante:

Esquema 1

En la etapa (a) del esquema 1, el derivado de benzonitrilo que tiene la fórmula estructural (I), sustituido opcionalmente en el anillo aromático y/o en la posición alfa del grupo ciano, se puede hacer reaccionar con amoníaco produciendo la amidina (II) correspondiente.

La síntesis directa de amidinas a partir de nitrilos y amoníaco se puede facilitar enormemente por la presencia de grupos captadores de electrones en el derivado de benzonitrilo (I). Opcionalmente, esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad eficaz de uno o más ácidos de Lewis tales como pero no limitados a AlCl₃ o ZnCl₂ a temperaturas que oscilan de 20°C a un máximo de 150-200°C. Los nitrilos o cianuros que se pueden utilizar en la etapa (a) incluyen, pero no están limitados a, cianuro de 4-aminobencilo, 4-bromo-2,2-difenilbutironitrilo, cianuro de 3-clorobencilo, cianuro de 4-clorobencilo, ciclohexilfenil-acetonitrilo, cianuro de 4-hidroxibencilo, cianuro de α-metilbencilo, cianuro de 2-metilbencilo, cianuro de 3-metilbencilo, cianuro de 4-metilbencilo, 4-ciano-4-fenilciclohexanona,

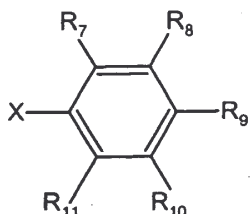
cianuro de 1-(2,4-diclorofenil)-1-ciclopropilo, 4-fluorofenilacetonitrilo, difenilacetonitrilo, 3,4,5-trimetoxifenilacetonitrilo, 2,2-difenilpropionitrilo, 4-bromofenilacetonitrilo, 1-fenilciclobutanocarbonitrilo, 2,6-diclorofenilacetonitrilo, (3,4-dimetoxifenil)-acetonitrilo, 4-nitrofenilacetonitrilo, 1-fenil-1-ciclopropanocarbonitrilo, 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarbonitrilo, 1-(4-metilfenil)-1-ciclopropanocarbonitrilo, 1-fenil-1-ciclohexanocarbonitrilo, 1-(4-clorofenil)-1-ciclohexanocarbonitrilo, 1-(4-metilfenil)-1-ciclohexanocarbonitrilo, 1-(4-metoxifenil)-1-ciclohexanocarbonitrilo, 2-nitrofenilacetonitrilo, (4-metoxifenil)acetonitrilo, 2,4-diclorofenil-acetonitrilo, (2-metoxifenil)acetonitrilo, cianuro de bencilo, cianuro de 2-clorobencilo, 3-fenoxibenzaldehído-cianhidrina, 3-(trifluorometil)-fenilacetonitrilo, (3-metoxifenil)-acetonitrilo, 2-cloro-6-fluorofenilacetonitrilo, 3,4-diclorofenilacetonitrilo, 4-amino-2-clorodifenilacetonitrilo, 2-fluorofenilacetonitrilo, 3-fluorofenilacetonitrilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilacetonitrilo, 3,4-difluorofenilacetonitrilo, 3-bromofenilacetonitrilo, cianuro de 2-cloro-4-fluorobencilo, 1-(2-fluorofenil)-ciclopentanocarbonitrilo, 1-(2-fluorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo, 1-(3-fluorofenil)-ciclopentanocarbonitrilo, 1-(3-fluorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo, 1-(4-fluorofenil)-ciclopentanocarbonitrilo, 1-(4-fluorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo, 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-ciclopentanocarbonitrilo, 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo, 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-ciclopentanocarbonitrilo, 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo, 2,4-difluorofenilacetonitrilo, 2,5-difluorofenilacetonitrilo, 2,6-difluorofenilacetonitrilo, 4-(trifluorometil)fenilacetonitrilo, 2-(trifluorometil)-fenilacetonitrilo, 3,5-bis-(trifluorometil)fenilacetonitrilo, 2,5-dimetilfenilacetonitrilo, 2-bromofenilacetonitrilo, cianuro de 2,4,6-trimetilbencilo, 2,3-diclorofenilacetonitrilo, 3,4-(metilenodioxi)fenilacetonitrilo, 1-(4-metoxifenil)-1-ciclopentanocarbonitrilo, 1-(4-clorofenil)-1-ciclobutanocarbonitrilo, 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetonitrilo, 2-(3,5-difluorofenil)-acetonitrilo, 2-(4-isobutilfenil)-propanonitrilo, 2-[-4[(4-metilbencil)-oxi]fenil]acetonitrilo, 1-(3-clorofenil)-1-ciclohexanocarbonitrilo, 3-cloro-5-fluorofenilacetonitrilo, 4-(trifluorometoxi)-fenilacetonitrilo, 2-fenil-2-piperidinoacetonitrilo, cianuro de 4-bromo-2-fluorobencilo, 2-(4-clorofenil)-2-morfolinoacetonitrilo, 1-(4-metoxifenil)-1-ciclopropanocarbonitrilo, 2-(4-aminofenil)-3-[4-(dimetilamino)fenil]propanonitrilo y 2-(4-hidroxifenil)-2-morfolinoacetonitrilo.

De acuerdo con una realización particular de la invención, las sustancias de partida se seleccionan del grupo que comprende cianuro de 4-fluorobencilo, cianuro

de 4-clorobencilo, cianuro de 4-metilbencilo, cianuro de 3-metoxibencilo y cianuro de bencilo.

Alternativamente una amidina que tiene la fórmula estructural (II) puede ser asequible comercialmente, por ejemplo 2-(2,6-diclorofenil)etanimidamida en su forma de sal hidroc্লuro, y se puede utilizar después como punto de partida del esquema 1.

Con posterioridad, el núcleo de tiadiazol de los compuestos de esta invención se sintetiza en la etapa (b) en una manera similar a la descrita en el documento WO 99/51584. Por ejemplo, el compuesto de amidina que tiene la fórmula estructural (II) se puede hacer reaccionar con CCl_3SCI para formar el correspondiente 5-cloro-tiadiazol sustituido en la posición 3 (III) (etapa (b) del esquema 1) que se puede hacer reaccionar después con un derivado de piperazina para obtener un compuesto final de la invención que tiene la fórmula estructural (IV) donde R' está de acuerdo con la fórmula

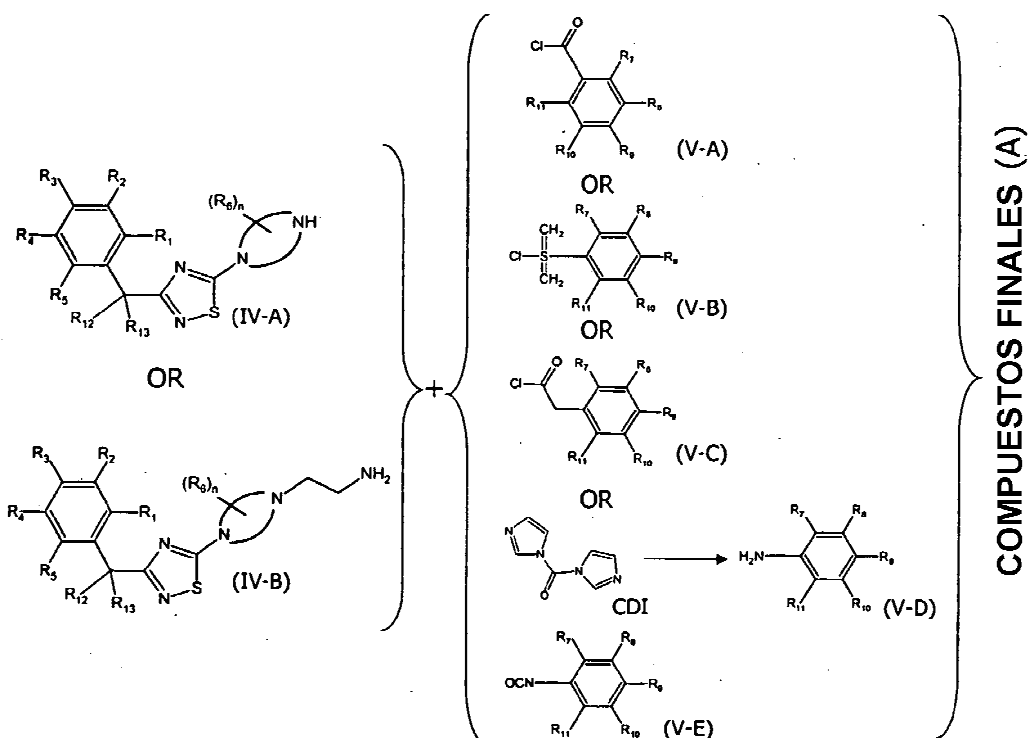


(donde X, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ se definen como antes), incluyendo los intermedios que tienen la fórmula estructural (IV-A) (es decir donde R' es H) y los intermedios que tienen la fórmula estructural (IV-B) (es decir donde R' es aminoetilo) mostradas más abajo.

Los compuestos de piperazina cuando se utilizan para la reacción de desplazamiento en la etapa (c) directamente produciendo los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, 1-(4-nitrofenil)piperazina, 1-(2-metoxifenil)piperazina, dihidroc্লuro de 1-(3-metoxifenil)-piperazina, 1-fenilpiperazina, 1-(3-clorofenil)piperazina, 1-(4-clorofenil)piperazina, 1-(3,4-diclorofenil)piperazina, 1-(2,3-dimetilfenil)-piperazina, 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina, 1-(2,5-dimetilfenil)piperazina, 1-(3,4-dimetilfenil)piperazina, 1-(5-cloro,2-metilfenil)piperazina, 2-metil-1-(3-metilfenil)piperazina, 4-piperazinoacetofenona, 1-

(4-fluorofenil)piperazina, hidrocloreto de 1-(2-metoxifenil)piperazina, 1-(4-metoxifenil)piperazina, 1-(2-fluorofenil)piperazina, 1-(3-metilfenil)piperazina, 1-(4-metoxifenil)-2-metilpiperazina, 1-(2,4-di-fluorofenil)piperazina, N-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-p-tolil)piperazina, 1-(4-Hidroxifenil)piperazina, 1-(4-metilfenil)piperazina, 1-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazina, 1-(2-hidroxifenil)piperazina, 3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo, 1-(2-clorofenil)piperazina, 1-(2-metilfenil)-piperazina, 1-cinamilpiperazina, trans-1-cinamilpiperazina, 1-(4-fluorobencil)piperazina y 2-metil-4-piperazinoquinolina.

Alternativamente, utilizando la misma ruta sintética, se puede introducir en el núcleo de tiadiazol otro anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene la fórmula estructural (A') con al menos dos átomos de nitrógeno en dicho anillo heterocíclico y con un total de 5 a 7 átomos tal como, pero no limitado a, homopiperazinilo. Los reactivos asequibles comercialmente para tal síntesis, produciendo compuestos finales de la presente invención con homopiperazinilo conectado al núcleo de tiadiazol, incluyen pero no están limitados a 1-(4-bromo-2-fluorobencil)-1,4-diazepano, 1-(4-bromo-2-fluorobencil)-1,4-diazepano, 1-(mesitilmetil)-1,4-diazepano, 1-(4-bromobencil)-1,4-diazepano, 6-cloro-2-(1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzotiazol, 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-1,4-diazepano, 1-(4-fluorobencil)-1,4-diazepano, y 5-(1,4-diazepan-1-il)-3-fenil-1,2,4-tiadiazol.

Esquema 2

un grupo amino no terciario, p. ej. el grupo NH presente en los compuestos de acuerdo con la fórmula estructural (IVA), o el grupo amino terminal presente en los compuestos de acuerdo con la fórmula estructural (IVB). Tales reactivos adecuados incluyen, pero no están limitados a, cloruros de ácido tales como cloruros de carbonilo o cloruros de sulfonilo, o ácidos activados tales como anhídridos de ácidos carboxílicos. Los cloruros de carbonilo concretos para su uso en esta sub-etapa de reacción incluyen cloruros de benzoilo (como se ha mostrado en la fórmula V-A) y cloruros de fenilacetilo (como se ha mostrado en la fórmula V-C). Los cloruros de sulfonilo concretos para su uso en esta sub-etapa de reacción incluyen cloruros de fenilsulfonilo (como se ha mostrado en la fórmula V-B).

Los cloruros de benzoilo (como se ha mostrado en la fórmula V-A) adecuados para su uso en la síntesis de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, cloruro de benzoilo, cloruro de p-anisoilo, cloruro de 2-bromobenzoilo, cloruro de 4-bromobenzoilo, cloruro de 3-clorobenzoilo, cloruro de pentafluorobenzoilo, cloruro de 2-clorobenzoilo, cloruro de p-toluoilo, cloruro de 4-clorobenzoilo, cloruro de 2,4-diclorobenzoilo, cloruro de 3,4-diclorobenzoilo, cloruro de 4-nitrobenzoilo, cloruro de 4-fluorobenzoilo, cloruro de 2-fluorobenzoilo, cloruro de o-toluoilo, cloruro de m-toluoilo, cloruro de 4-cianobenzoilo, cloruro de 3-nitrobenzoilo, cloruro de 4-terc-butil-benzoilo, cloruro de 4-bifenilcarbonilo, cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo, cloruro de 3-fluorobenzoilo, cloruro de 2,6-diclorobenzoilo, cloruro de 4-butilbenzoilo, cloruro de 4-heptiloxibenzoilo, cloruro de 4-hexilbenzoilo, cloruro de 4-hexiloxibenzoilo, cloruro de 4-pentilbenzoilo, cloruro de m-anisoilo, cloruro de 2,6-difluorobenzoilo, cloruro de 2-nitrobenzoilo, cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo, cloruro de 3,4-difluorobenzoilo, cloruro de 2-yodobenzoilo, cloruro de 1-naftoilo, cloruro de o-anisoilo, cloruro de 2,4-difluorobenzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo, cloruro de m-anisoilo, cloruro de 2,6-difluorobenzoilo, cloruro de 2-nitrobenzoilo, cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo, cloruro de 3,4-difluorobenzoilo, cloruro de 2-yodobenzoilo, cloruro de 1-naftoilo, cloruro de o-anisoilo, cloruro de 2,4-difluorobenzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo, cloruro de 3-(clorometil)-benzoilo, cloruro de 4-(clorometil)-benzoilo, cloruro de 3-(diclorometil)-benzoilo, cloruro de 2,3,4,5-tetrafluorobenzoilo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, cloruro de 2,3,4-trifluorobenzoilo, cloruro de 2,4,6-trifluorobenzoilo, cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo, cloruro de 2,3,5,6-

tetrafluorobenzoilo, cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo, cloruro de 4-heptilbenzoilo,
 cloruro de 4-yodobenzoilo, cloruro de 4-octilbenzoilo, cloruro de 4-pentiloxibenzoilo,
 cloruro de 4-fenilazobenzoilo, cloruro de 4-propilbenzoilo, metil-4-
 5 clorocarbonilbenzoato, cloruro de 3,5-diclorobenzoilo, cloruro de 3-fluoro-4-
 (trifluorometil)benzoilo, cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo, cloruro de piperoniloilo,
 cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo, cloruro de 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepino-6-
 carbonilo, cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbonilo, cloruro de 2,3-dihidro-
 1,4-benzodioxin-5-carbonilo, cloruro de 1-benzofuran-5-carbonilo, cloruro de 2,1,3-
 benzotiadiazol-4-carbonilo, cloruro de 2,1,3-Benzotiadiazol-5-carbonilo, cloruro de
 10 1,2,3-benzotiadiazol-5-carbonilo, cloruro de 2,1,3-benzoxadiazol-5-carbonilo, cloruro
 de 6-quinoxalincarbonilo, cloruro de 4-(2-tienil)-benzoilo, cloruro de 4-metil-3,4-
 dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-carbonilo, cloruro de 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzoilo,
 cloruro de 4-(1H-pirazol-1-il)benzoilo, cloruro de 1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-
 carbonilo, cloruro de 1-benzotiofeno-5-carbonilo, cloruro de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-
 15 1-benzofuran-7-carbonilo, cloruro de 4-[(dipropilamino)sulfonil]benceno-1-carbonil,
 cloruro de 4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-benzoilo, cloruro de 2-bromo-5-
 metoxibenceno-1-carbonilo, cloruro de 5-bromo-2,3,4-trimetilbenzoilo, cloruro de 2-
 cloro-6-fluorobenceno-1-carbonilo, cloruro de 2,3-dimetilbenceno-1-carbonilo,
 cloruro de 3,4-dimetilbenceno-1-carbonilo, cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo,
 20 cloruro de 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarbonilo, cloruro de 2-(4-
 metoxifenoxi)-5-nitrobenceno-1-carbonilo, cloruro de 2,3-difluorobenzoilo, cloruro de
 2-Fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo, cloruro de 2,3,6-trifluorobenzoilo, cloruro de 1-
 isopropil-1h-1,2,3-benzotriazol-5-carbonilo, cloruro de 1-isopropil-1H-1,2,3-
 benzotriazol-5-carbonilo, cloruro de 3-fluoro-4-metilbenzoilo, cloruro de 3-
 25 (ciclopentiloxi)-4-metoxibenzoilo, cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoilo,
 cloruro de 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbonilo, cloruro de 3-(2-metil-tiazol-4-il)-
 benzoilo, cloruro de 1-isopropil-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-carbonilo,
 cloruro de 5-bromo-2,3-dihidrobencobenzofuran-7-carbonilo, cloruro de 2,4,6-
 trimetilbenzoilo, cloruro de 2-(2-tienil)-benzoilo, cloruro de 3-cianobenzoilo, cloruro
 30 de acetilsaliciloilo, cloruro de 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoilo y cloruro de 4-
 (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoilo.

De acuerdo con una realización concreta el cloruro de benzoilo reactivo se puede seleccionar del grupo que consiste en cloruro de 2-fluorobenzoilo, cloruro de

4-etilbenzoilo, cloruro de 4-butilbenzoilo, cloruro de 4-metoxibenzoilo, cloruro de piperoniloilo, cloruro de 4-hexilbenzoilo, cloruro de 3-clorobenzoilo, cloruro de 4-fluorobenzoilo, cloruro de p-toluoilo, cloruro de 3-fluorobenzoilo, cloruro de 4-clorobenzoilo, cloruro de benzoilo, cloruro de 4-terc-butilbenzoilo, cloruro de 4-bifenilcarbonilo, cloruro de o-anisoilo, cloruro de 1-naftoilo, cloruro de 2-naftoilo, cloruro de 4-pentilbenzoilo, cloruro de 4-bromobenzoilo, cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo, cloruro de 3,5-diclorobenzoilo, cloruro de 3-bromobenzoilo, cloruro de 2-bromobenzoilo 3-trifluorometilbenzoilo, cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo y cloruro de 2-etilbenzoilo.

Otros numerosos cloruros de carbonilo son conocidos por los expertos en la técnica y son asequibles comercialmente para su uso como reactivo acilante para su uso en la etapa de reacción ilustrada en el esquema 2. Los cloruros de carbonilo concretos para su uso en el método de la invención incluyen, pero no están limitados a, cloruro de cinamoilo, cloruro de hidrocinaoilo, cloruro de 2-fenilbutirilo, cloruro de fenilacetilo y cloruro de 4-fluorofenilacetilo.

Los cloruros de fenilsulfonilo (fórmula estructural V-B) adecuados para su uso en la síntesis de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 2-mesitilenosulfonilo, cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de pentafluorobencenosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de 4-bromobencenosulfonilo, cloruro de N-acetilsulfanilo, cloruro de 2,4,6-triisopropil-bencenosulfonilo, cloruro de 2-naftalenosulfonilo, cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo, cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfonilo, cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo, cloruro de pipsilo, cloruro de 1-naftalenosulfonilo, 2-(clorosulfonil)-benzoato de metilo, cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo, cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo, cloruro de 2-bromobencenosulfonilo, cloruro de 4-acetilbencenosulfonilo, cloruro de 2-(trifluorometil)-bencenosulfonilo, cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo, cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo, cloruro de 3-clorobencenosulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo, cloruro de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo, cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo, cloruro de 3-bromobencenosulfonilo, cloruro de 2,3-

diclorobencenosulfonilo, cloruro de 5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo, cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 2,3,5,6-tetrametilbencenosulfonilo, cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo, cloruro de 2,5-dibromo-3,6-difluorobencenosulfonilo, cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo, cloruro de 2-clorobencenosulfonilo, cloruro de 5-bromo-2-metoxibencenosulfonilo, cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo, cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo, cloruro de 2-cianobencenosulfonilo, cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)-bencenosulfonilo, cloruro de 4-bromometilbencenosulfonilo, cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo, cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo, ácido 4-(clorosulfonil)-benzoico, cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo, cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo, cloruro de 2-(metilsulfonil)-bencenosulfonilo, cloruro de 4-(metilsulfonil)-bencenosulfonilo, ácido 3-(clorosulfonil)-benzoico, cloruro de 2,4-dicloro-5-metilbencenosulfonilo, cloruro de 4-(trifluorometoxi)-bencenosulfonilo, cloruro de 2-metoxi-4-nitrobencenosulfonilo, cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo, cloruro de 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-sulfonilo, cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonilo, cloruro de 1,3-benzotiazol-6-sulfonilo, cloruro de 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonilo, cloruro de 2,1,3-benzotiadiazol-5-sulfonilo, cloruro de 2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonilo, cloruro de 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonilo, cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonilo, cloruro de 4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonilo, cloruro de 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencenosulfonilo, cloruro de 4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonilo, cloruro de 4-(3-cloro-2-cianofenoxi)benceno-1-sulfonilo, ácido 5-clorosulfonil-2-hidroxibenzoico, cloruro de 4-bromo-2,5-difluorobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-(acetilamino)-3-clorobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 3,5-di-(trifluorometil)-benceno-1-sulfonilo, cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, cloruro de 4-metil-3-nitrobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 5-cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonilo, cloruro de 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonilo, 3-(clorosulfonil)-4-metoxibenzoato de metilo, cloruro de 4-bromo-2-(trifluorometil)-bencenosulfonilo, cloruro de 2,2-dimetil-6-cromanosulfonilo, cloruro de 4-(morfolino-4-sulfonil)bencenosulfonilo, cloruro de 4-(pirrolidin-1-sulfonil)-bencenosulfonilo, cloruro de 3-(2-metil-4-pirimidinil)bencenosulfonilo, cloruro de 2-ciano-5-metilbencenosulfonilo, cloruro de 2,5-dimetilbenceno-sulfonilo, cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonilo, cloruro de 4-bromo-2-metilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-(trifluorometil)-benceno-1-sulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-cianobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo, cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-

sulfonilo, cloruro de 2-yodobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-metil-1-naftalenosulfonilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo, cloruro de 2,6-diclorobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-butoxibenceno-1-sulfonilo, cloruro de 2,3,4-trifluorobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonilo, cloruro de 3-cianobenceno-1-sulfonilo, cloruro de 3-cloro-4-metilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-bromo-2-etilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenosulfonilo, cloruro de 4-(2-cloro-6-nitrofenoxi)benceno-1-sulfonilo, cloruro de 3,5-dicloro-4-(2-cloro-4-nitrofenoxi)benceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-pentilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-etilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-propilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 4-butilbenceno-1-sulfonilo, cloruro de 3-toluenosulfonilo, cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo, cloruro de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)benceno sulfonilo, cloruro de 4-(2-metoxifenoxi)bencenosulfonilo, cloruro de 4-(2-Clorofenoxi)bencenosulfonilo, cloruro de 4-(2-metilfenoxi)bencenosulfonilo, cloruro de 4'-cloro(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo, cloruro de 4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo, cloruro de 4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo, cloruro de 3',4'-dicloro-(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo, cloruro de 4-fenoxibencenosulfonilo, cloruro de 4'-metil-(1,1'-bifenil)-4-sulfonilo, cloruro de 5-bromo-2,3-dihidrobenc[b]furan-7-sulfonilo, cloruro de 3,4,5-trifluorobencenosulfonilo, cloruro de 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonilo, cloruro de 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonilo, cloruro de 1-acetil-5-indolinsulfonilo, cloruro de 3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonilo y cloruro de 1,3-benzodioxol-5-sulfonilo.

Los cloruros de fenilacetilo (fórmula estructural V-C) adecuados para su uso en la síntesis de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, cloruro de fenilacetilo, cloruro de 4-metoxifenilacetilo, cloruro de 2-(2-naftil)acetilo, cloruro de 2-(3,5-difluorofenil)etanoilo, cloruro de 2-(1-naftil)etanoilo, cloruro de 4-clorofenilacetilo, cloruro de 3-metoxifenilacetilo, y cloruro de 4-fluorofenilacetilo.

Los compuestos intermedios que tiene las fórmulas estructurales (IV-A) y (IV-B) se pueden hacer reaccionar también con un isocianato (fórmula estructural V-E mostrada antes) para producir los compuestos finales donde X comprende un

enlace urea.

Los isocianatos adecuados para su uso en la síntesis de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, isocianato de 4-fluorofenilo, isocianato de fenilo, isocianato de m-tolilo, isocianato de p-tolilo, isocianato de 4-clorofenilo, 4-isocianatobenzoato de etilo, isocianato de 2-fluorofenilo, isocianato de 3-fluorofenilo, isocianato de alfa,alfa,alfa-trifluoro-o-tolilo, 2,4-diisocianato de tolileno, 2,6-diisocianato de tolileno, isocianato de 4-metoxifenilo, isocianato de 4-bromofenilo, isocianato de 2-metoxifenilo, isocianato de 3-metoxifenilo, isocianato de 2,4-diclorofenilo, isocianato de o-tolilo, isocianato de 3,4-diclorofenilo, isocianato de 2-nitrofenilo, isocianato de 4-nitrofenilo, isocianato de 2,4-difluorofenilo, isocianato de 2-bromofenilo, isocianato de 2,6-difluorofenil, isocianato de 2-(trifluorometoxi)fenilo, isocianato de 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 4-cloro-2-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 2,5-difluorofenilo, isocianato de 4-(Trifluorometoxi)fenilo, isocianato de 2-etoxifenilo, isocianato de 4-etoxifenilo, isocianato de 4-isopropilfenilo, isocianato de 3-acetilfenilo, isocianato de 2,6-diisopropilfenilo, isocianato de 3-bromofenilo, isocianato de 3,5-diclorofenilo, isocianato de 4-fluoro-3-nitrofenilo, isocianato de 3,5-dimetilfenilo, isocianato de 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, isocianato de 3-cianofenilo, isocianato de 4-(metiltio)-fenilo, isocianato de 2-etilfenilo, isocianato de 2,6-dimetilfenilo, isocianato de alfa,alfa,alfa-trifluoro-p-tolilo, isocianato de 2,3-diclorofenilo, isocianato de 4-metil-3-nitrofenilo, isocianato de 2,4-dimetoxifenilo, isocianato de 4-(clorometil)-fenilo, isocianato de 4-bromo-2-clorofenilo, isocianato de 2-bromo-4,6-difluorofenilo, isocianato de 4-bromo-2-fluorofenilo, isocianato de 4-(dimetilamino)fenilo, isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo, isocianato de 4-fluoro-2-nitrofenilo, isocianato de 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 4-fluoro-2-(trifluorometil)-fenilo, isocianato de 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, isocianato de 4-(heptiloxi)fenilo, isocianato de 2-yodofenilo, isocianato de 2-naftilo, isocianato de 2-n-propilfenilo, isocianato de 4-(trifluorometiltio)fenilo, isocianato de 2,3,4-trifluorofenilo, isocianato de 2,6-diclorofenilo, isocianato de 3-nitrofenilo, isocianato de 3-clorofenilo, isocianato de 2-clorofenilo, isocianato de 1-naftilo, isocianato de 2,3-dimetilfenilo, isocianato de 3-cloro-4-fluorofenilo, isocianato de 2,5-dimetilfenilo, isocianato de

3,4-difluorofenilo, isocianato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo, isocianato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, isocianato de 6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-ilo, isocianato de 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, isocianato de 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo, isocianato de 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenilo, isocianato de 2-(metiltio)fenilo, isocianato de 2-(terc-butil)fenilo, isocianato de 4-(terc-butil)fenilo, isocianato de 3-cloro-2-metilfenilo, isocianato de 4-butil-2-metilfenilo, isocianato de 2-etil-6-metilfenilo, isocianato de 4-cloro-3-nitrofenilo, isocianato de 4-bromo-2-metilfenilo, isocianato de 3-(metiltio)fenilo, isocianato de 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenilo, isocianato de 5-fluoro-2-metilfenilo, isocianato de 4-fenoxifenilo, isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo, isocianato de alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolilo, isocianato de 2,6-dibromo-4-isopropilfenilo, isocianato de 2,6-dimetoxifenilo, 2-(4-isocianatofenil)tiofeno, 4-(3-isocianatofenil)-2-metil-1,3-tiazol, 3-(3-isocianatofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol, isocianato de 1-benzotiofen-5-ilo, 1-(3-isocianatofenil)-1h-pirrol, 1-(4-isocianatofenil)-1H-pirrol, isocianato de 3,5-dimetoxifenilo e isocianato de 2,4,6-triclorofenilo.

Alternativamente, los intermediarios que tienen la fórmula estructural (IV-A) o (IV-B) se pueden derivatizar con un agente de carbonilación tal como, pero no limitado a, trisfosgeno, carbonildiidiazol (abreviado de aquí en adelante como CDI) o carbonilditriazol. El compuesto de imidazo-carbonilo resultante se puede hacer reaccionar después adicionalmente con un compuesto amínico, particularmente un derivado de anilina donde R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} se definen como antes, proporcionando de ese modo compuestos de la invención adicionales. La carbonilación y la formación adicional de urea con una amina se puede llevar a cabo muy particularmente en un procedimiento en un recipiente. Los compuestos amínicos adecuados para la última reacción incluyen arilaminas, arilalquilaminas, arilalquenilaminas, arilalquinilaminas donde dichos uno o más de los átomos de carbono en el radical alquilo, alquenilo o alquinilo se reemplaza opcionalmente por un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende O, N y S, y donde cada uno de dichos compuestos amínicos esta sustituido opcionalmente.

Los derivados de anilina adecuados para la etapa de reacción anterior incluyen, pero no están limitados a, 2,6-dimetilanilina, 2-metilanilina, 3-fluoroanilina, 4-etilanilina, 2,4-dimetoxianilina, 2,6-dicloroanilina, 3-cianoanilina, y 2,4-

fluoroanilina.

Cuando la etapa (c) comprende dos sub-etapas como se ha descrito aquí antes, el orden de realización de las diferentes reacciones no es crítico para la invención y por lo tanto se puede cambiar. Por ejemplo, el anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con al menos dos átomos de nitrógeno en dicho anillo heterocíclico y con un total de 5 a 7 átomos se puede hacer reaccionar primero con uno cualquiera de los reactivos que tienen la fórmula estructural (V-A), (V-B), o (V-C), o CDI seguido de reacción con un compuesto que tiene la fórmula estructural (V-D). El compuesto resultante se pueden utilizar después para la reacción con el 3-sustituido-5-cloro-tiadiazol que tiene la fórmula estructural (III) para producir un compuesto final de acuerdo con la invención.

La descripción anterior proporciona un esquema de síntesis general para elaborar los compuestos de 1,2,4-tiadiazol de la presente invención. Una lista de compuestos ilustrativos, pero no limitantes, que han sido sintetizados de acuerdo con los métodos descritos se proporciona en la Tabla 1 en la presente memoria.

Los derivados de 1,4-tiadiazol que tienen la fórmula estructural (A) anterior pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las últimas incluyen cualquier sal de adición no tóxica terapéuticamente activa que los compuestos de 1,2,4-tiadiazol que tienen la fórmula general (A) son capaces de formar con un agente formador de sales. Tales sales de adición de ácido se pueden obtener convenientemente tratando el derivado mencionado de la invención con un ácido o base formadores de sales apropiados. Por ejemplo, los derivados que tienen propiedades alcalinas se pueden convertir en la forma de sal de adición de ácido no tóxica, terapéuticamente activa correspondiente tratando la forma de base libre con una cantidad adecuada de un ácido apropiado siguiendo procedimientos convencionales. Los ejemplos de tales ácidos formadores de sales incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos que dan como resultado la formación de sales tales como pero no limitadas a hidroháluros (p. ej. hidrocloreuro e hidrobromuro), sulfato, nitrato, fosfato, difosfato, carbonato, bicarbonato, y similares; y ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos orgánicos que dan como resultado la formación de sales tales como, por ejemplo, acetato, propanoato, hidroxiacetato, 2-

hidroxipropanoato, 2-oxopropanoato, lactato, piruvato, oxalato, malonato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzoato, 2-hidroxibenzoato, 4-amino-2-hidroxibenzoato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, salicilato, p-aminosalicilato, pamoato, bitartrato, canforsulfonato, edetato, 1,2-etanodisulfonato, fumarato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, hexilresorcinato, hidroxinaftoato, hidroxietanosulfonato, mandelato, metilsulfato, pantotenato, estearato, así como sales derivadas de ácidos etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutano-dioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico y ciclohexanosulfámico y similares.

Los derivados de 1,4-tiadiazol de la fórmula general (A) que tienen propiedades ácidas se pueden convertir de una manera similar en la forma de sal de adición de base no tóxica, terapéuticamente activa correspondiente. Los ejemplos de las bases formadoras de sales apropiadas incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas de tipo hidróxidos metálicos tales como pero no limitados a los de metales alcalinos y alcalinotérreos como calcio, litio, magnesio, potasio y sodio, o cinc, dando como resultado la sal metálica correspondiente; bases orgánicas tales como pero no limitadas a amoníaco, alquilaminas, benzatina, hidrabamina, arginina, lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína y similares.

Las condiciones de reacción para tratar los derivados de 1,4-tiadiazol que tienen la fórmula estructural (A) de esta invención con un ácido o base formadores de sales apropiados son similares a las condiciones convencionales que implican al mismo ácido o base pero diferentes compuestos orgánicos con propiedades alcalinas o ácidas, respectivamente. Preferiblemente, en vista de su uso en una composición farmacéutica o en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades específicas, se diseñará la sal farmacéuticamente aceptable, esto es se seleccionará el ácido o la base formador de la sal con el fin de conferir mayor solubilidad en agua, menor toxicidad, mayor estabilidad y/o una tasa de disolución más lenta al derivado de esta invención.

Con el fin de utilizar adecuadamente un compuesto de 1,2,4-tiadiazol

descrito en esta invención o una de sus sales, pro-fármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, éste se fórmula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional en forma de una composición farmacéutica incluyendo uno o más excipientes farmacéuticamente apropiados.

En otra realización, esta invención proporciona combinaciones, preferiblemente combinaciones sinérgicas, de uno o más derivados representados por la fórmula general (A) seleccionándose uno o más fármacos biológicamente activos del grupo que consiste en agentes neuroprotectores e inhibidores del depósito de α -sinucleína. Como es convencional en la técnica, la evaluación de un efecto sinérgico en una combinación de fármacos se puede realizar analizando la cuantificación de las interacciones entre fármacos individuales, utilizando el principio del efecto medio descrito por Chou et al. en Adv. Enzyme Reg. (1984) 22:27. En resumen, este principio establece que las interacciones (sinergismo, aditividad, antagonismo) entre dos fármacos pueden ser cuantificadas utilizando el índice de combinación (referido en adelante como IC) definido por la siguiente ecuación:

$$IC_x = \frac{DE^{1c}}{DE^{1a}_x} + \frac{DE^{2c}}{DE^{2a}_x}$$

donde DE_x es la dosis del primer o respectivamente segundo fármaco utilizado solo (1a, 2a), o combinado con el segundo o respectivamente primer fármaco (1c, 2c), que es necesaria para producir un efecto dado. El primer y segundo fármacos mencionados tienen efectos sinérgicos o aditivos o antagónicos dependiendo de $IC < 1$, $IC = 1$, o $IC > 1$, respectivamente. Como se explicará con más detalle en la presente memoria más abajo, este principio se puede aplicar a numerosos efectos deseables tales como, pero no limitados a, una actividad contra los trastornos neurodegenerativos.

El término "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria en relación a las composiciones farmacéuticas y

preparaciones combinadas representa cualquier material o sustancia con la cual el principio activo, esto es el derivado de 1,2,4-tiadiazol de fórmula general (A), y opcionalmente el agente neuroprotector o un inhibidor del depósito de α -sinucleína, puede ser formulado con el fin de facilitar su aplicación o diseminación al locus que se vaya a tratar, por ejemplo, disolviendo, dispersando o difundiendo la mencionada composición, y/o facilitar su almacenamiento, transporte o manipulación sin deteriorar su eficacia. El portador farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido o un gas que ha sido comprimido para formar un líquido, esto es, las composiciones de esta invención pueden ser utilizadas adecuadamente en forma de productos concentrados, emulsiones, soluciones, productos granulados, espolvoreables, pulverizaciones, aerosoles, bolitas o polvos.

Los portadores farmacéuticos adecuados para su uso en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación son bien conocidos por los expertos en la técnica. No existe una restricción concreta para su selección en la presente invención aunque, debido a la solubilidad en agua normalmente baja o muy baja de los derivados de esta invención, se debe prestar una especial atención a la selección de combinaciones portadoras adecuadas que puede ayudar a formularlos apropiadamente a la vista del perfil de liberación en el tiempo esperado. Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen aditivos tales como agentes humectantes, agentes dispersantes, aglutinantes, sustancias adherentes, agentes emulsionantes o tensioactivos, agentes espesantes, agentes complejantes, agentes gelificantes, disolventes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos (por ejemplo fenol, ácido sórbico, clorobutanol), agentes isotónicos (tales como azúcares o cloruro de sodio) y similares, siempre que los mismos sean compatibles con la práctica farmacéutica, estos es portadores y aditivos que no crean una lesión permanente en los mamíferos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar de cualquier manera conocida, por ejemplo mezclando homogéneamente, disolviendo, pulverizando, recubriendo y/o triturando los ingredientes activos, en un procedimiento de una etapa o múltiples etapas, con el material portador seleccionado y, cuando sea apropiado, los otros aditivos tales como agentes tensioactivos, también pueden ser preparados mediante micronización, por ejemplo

con el fin de obtenerlos en forma de microesferas que tienen normalmente un diámetro de aproximadamente 1 a 10 μm , es decir para la fabricación de microcápsulas para una liberación controlada o sostenida del ingrediente o los ingredientes biológicamente activos.

5

Los agentes tensioactivos adecuados que se van a utilizar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen propiedades de emulsión, dispersión y/o humectación satisfactorias. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen tanto jabones solubles en agua como agentes tensioactivos sintéticos solubles en agua. Los jabones adecuados son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio no sustituido o sustituido de ácidos grasos superiores ($\text{W}_{10}\text{-C}_{22}$), p. ej. las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales obtenibles de aceite de coco o aceite de sebo. Los tensioactivos sintéticos incluyen sales de sodio o calcio de ácidos poliacrílicos; sulfonatos y sulfatos grasos; derivados de benzimidazol y alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos están normalmente en forma de sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, sales de amonio no sustituido o sustituido o sales de amonio sustituidas con un radical alquilo o acilo que tienen de 8 a 22 átomos de carbono, p. ej. la sal de sodio o calcio de ácido lignosulfónico o ácido dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos de alcoholes grasos obtenidos de ácidos grasos naturales, sales de metales alcalinos o alcalino-térreos de ésteres de ácido sulfúrico o sulfónico (tales como laurilsulfato de sodio) y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados de benzimidazol sulfonados adecuados contienen preferiblemente de 8 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos de los alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o alcanolamina de ácido dodecylbencenosulfónico o dibutilnaftalenosulfónico o un producto de condensación de ácido naftalenosulfónico/formaldehído. También son adecuados los correspondientes fosfatos, p. ej. sales de éster de ácido fosfórico y un aducto de p-nonilfenol con óxido de etileno y/o propileno, o fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados para este propósito son los fosfolípidos naturales (originados a partir de células animales o vegetales) o sintéticos de tipo cefalina o lecitina tales como p. ej. fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardiolipina, dioctanilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina y sus mezclas.

30

Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen derivados de alquilfenoles polietoxilados o polipropoxilados, alcoholes grasos, ácidos grasos, aminas o amidas alifáticas que contienen al menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarenosulfonatos y dialquilsulfosuccinatos, tales como derivados éter de poliglicol de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos grasos saturados y ácidos grasos insaturados y alquilfenoles, conteniendo preferiblemente dichos derivados de 3 a 10 grupos éter de glicol y de 8 a 20 átomos de carbono en el radical hidrocarbonado (alifático) y de 6 a 18 átomos de carbono en el radical alquilo del alquilfenol. Los tensioactivos no iónicos adecuados adicionales son los aductos solubles en agua de óxido de polietileno con polipropilenglicol, etilenodiaminopolipropilenglicol que contienen de 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquílica, cuyos aductos contienen de 20 a 250 grupos éter de etilenglicol y/o de 10 a 100 grupos éter de propilenglicol. Tales compuestos contienen normalmente de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Los ejemplos representativos de los tensioactivos no iónicos son nonilfenol-polietoxietanol, 1, éteres poliglicólicos de aceite de ricino, aductos de óxido de polipropileno/polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenoglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Los ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán (tales como trioleato de polioxietilensorbitán), glicerol, sorbitán, sacarosa y pentaeritritol también son tensioactivos no iónicos adecuados.

Los tensioactivos catiónicos adecuados incluyen sales de amonio cuaternario, preferiblemente haluros, que tienen cuatro radicales hidrocarbonados opcionalmente sustituidos con halo, fenilo, fenilo sustituido o hidroxilo; por ejemplo sales de amonio cuaternario que contienen como sustituyente del N al menos un radical alquilo C₈-C₂₂ (p. ej. cetilo, laurilo, palmitilo, miristilo, oleilo y similares) y, como sustituyentes adicionales, radicales alquilo inferior no sustituido o halogenado, bencilo y/o hidroxilalquilo C₁-C₄.

Se puede encontrar una descripción más detallada de los agentes tensioactivos para este fin, por ejemplo en "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Crop., Ridgewood, Nueva Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch ", 2^a ed. (Hanser Verlag, Viena, 1981) y "Enciclopedia of Surfactants (Chemical Publishing Co., Nueva York, 1981).

Los agentes formadores de estructuras, espesantes o formadores de gel pueden ser incluidos en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la invención. Tales agentes adecuados son en particular el ácido silícico altamente dispersado, tal como el producto asequible comercialmente con el nombre de fábrica Aerosil; bentonitas; sales de tetraalquilo amonio de montmorillonitas (p. ej., producto asequibles comercialmente con el nombre de fábrica Bentone), donde cada uno de los grupos alquilo puede contener de 1 a 20 átomos de carbono; alcohol cetoestearílico y productos de aceite de ricino modificados (p. ej. el producto asequible comercialmente con el nombre de fábrica Antisettle).

Los agentes gelificantes que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa, acetato de celulosa y similares; gomas naturales tal como goma arábica, goma xantana, goma de tragacanto, goma guar y similares; gelatina; dióxido de silicio; polímeros sintéticos tales como carbómeros, y sus mezclas. La gelatina y las celulosas modificadas representan una clase preferida de agentes gelificantes.

Otros excipientes opcionales que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la presente invención incluyen aditivos tales como óxido de magnesio; colorantes azoicos; pigmentos orgánicos e inorgánicos tales como dióxido de titanio; absorbentes de UV; estabilizadores; agentes enmascaradores del olor; potenciadores de la viscosidad; antioxidantes tales como, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y similares, y sus mezclas; conservantes tales como, por ejemplo, sorbato de potasio, benzoato de sodio, ácido sórbico, galato de propilo, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno y similares; agentes secuestrantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; agentes aromatizantes tales como vainillina natural; tampones tales como ácido cítrico y ácido acético; propagadores o agentes para conferir volumen tales como silicatos, tierra de diatomeas, óxido de magnesio u óxido de aluminio; agentes espesantes tales como sales de magnesio y sus mezclas.

Se pueden incluir ingredientes adicionales con el fin de controlar la duración de la acción del ingrediente biológicamente activo en las composiciones y preparaciones combinadas de la invención. Se pueden obtener de este modo composiciones de liberación controlada seleccionando portadores poliméricos apropiados tales como por ejemplo poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina y similares. La velocidad de liberación del fármaco y la duración de la acción también se pueden controlar incorporando el ingrediente activo a partículas, p. ej. microcápsulas, de una sustancia polimérica tal como hidrogeles, poli(ácido láctico), hidroximetil-celulosa, poli(metacrilato de metilo y los demás polímeros descritos más arriba. Tales métodos incluyen sistemas de liberación de fármacos coloidales como liposomas, microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas, etcétera. Dependiendo de la ruta de administración, la composición farmacéutica o preparación combinada de la invención también pueden requerir recubrimientos protectores.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para su preparación extemporánea. Los portadores típicos para este propósito incluyen tampones acuosos biocompatibles, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, agentes complejantes tales como ciclodextrinas y similares, y sus mezclas.

Con el fin de utilizar adecuadamente los compuestos descritos en esta invención para fines terapéuticos o profilácticos, tales compuestos se administran preferiblemente de manera que se reciba una dosis diaria, por ejemplo en el intervalo de 0,1 mg a 75 mg por kg de peso corporal, siendo administrada dicha dosis diaria, si se requiere, en sub-dosis divididas. En general, se administrarán dosis inferiores cuando se emplee una ruta parenteral. De este modo, por ejemplo, para la administración intravenosa, se utilizará preferiblemente una dosis por ejemplo en el intervalo de 0,5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. De un modo similar, para la administración por inhalación, se utilizará preferiblemente una dosis en el intervalo por ejemplo de 0,5 mg a 25 mg por kg de peso corporal. De acuerdo con una realización concreta, la ruta de administración prevista para los compuestos de la invención es la administración oral, concretamente en forma de

comprimidos. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán de aproximadamente 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención.

Otra realización de esta invención incluye las diferentes formas precursoras o "pro-fármaco" de los compuestos de la presente invención. Puede ser deseable formular los compuestos de la presente invención en forma de una especie química que no sea biológicamente activa por sí misma significativamente, pero que cuando se libere en el organismo de un ser humano o mamífero superior experimente una reacción química catalizada por la función normal del organismo, entre otros, enzimas presentes en el estómago o en el suero sanguíneo, teniendo dicha reacción química el efecto de liberar un compuesto como se define en la presente memoria. El término "pro-fármaco" hace referencia de este modo a estas especies que se convierten *in vivo* en el ingrediente farmacéutico activo. Los pro-fármacos de la presente invención pueden tener cualquier forma adecuada para el formulador, p. ej. ésteres. En el presente caso, no obstante, el profármaco puede existir necesariamente en una forma en la que un enlace covalente sea escindido mediante la acción de una enzima presente en el lugar diana. Por ejemplo, se puede escindir selectivamente un enlace covalente C-C por medio de una o más enzimas en dicho lugar diana y, por lo tanto, se puede utilizar un pro-fármaco en una forma distinta de un precursor fácilmente hidrolizable, entre otros un éster, una amida, y similares.

Para los fines de la presente invención el término "pro-fármaco terapéuticamente adecuado" se define en la presente memoria como un compuesto modificado de tal manera que sea transformado *in vivo* en la forma terapéuticamente activa, ya sea por medio de una única o de múltiples transformaciones biológicas, cuando contacta con los tejidos de seres humanos o mamíferos a los cuales se ha administrado el pro-fármaco, y sin toxicidad, irritación, o respuesta alérgica indebidas, y logrando el resultado terapéutico pretendido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra la sensibilidad de una línea celular de neuroblastoma que expresa α -sinucleína a paraquat de acuerdo con una realización de la invención.

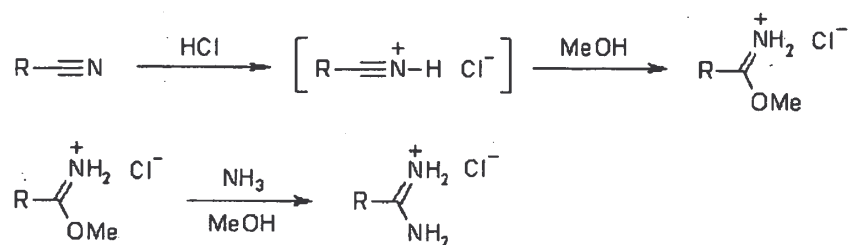
La Figura 2 muestra la inhibición de la toxicidad mediada por α -sinucleína por dos compuestos ilustrativos de esta invención, que son N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida (compuesto 19, cuadrados) y 2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}butanamida (compuesto 111, triángulos).

La Figura 3 muestra la inhibición de la degeneración desencadenada por paraquat de las células de la sustancia negra, utilizando 1-[4-metoxifenilsulfonyl]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina (compuesto 53), *in vivo*.

Ejemplo 1 – formación de amidina

Los compuestos ilustrativos de la presente invención han sido preparados de acuerdo con la ruta sintética ilustrada en los esquemas 1 y 2 de la descripción de la presente memoria.

La formación de la amidina de acuerdo con la etapa (a) del esquema 1, se muestra esquemáticamente más abajo:



El compuesto nitrilo se trata con HCl gaseoso en una mezcla de cloroformo anhidro y metanol para proporcionar el hidrocloreto de iminoéter. Con posterioridad, la mezcla se trata con amoníaco seco para proporcionar el compuesto de amidina.

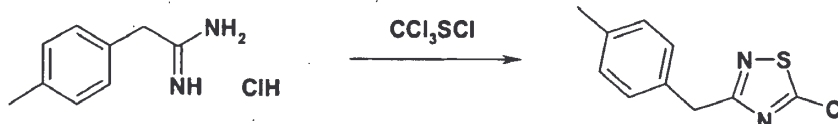
Ejemplo 2 – síntesis de derivados de 3-bencil-5-cloro-1,4-tiadiazol intermedios

Los derivados de 3-bencil-5-cloro-1,4-tiadiazol intermedios de la etapa (b) del esquema 1 han sido obtenidos de acuerdo con el siguiente procedimiento. En un matraz de tres cuellos de 500 mL equipado con un agitador mecánico, un embudo de goteo y un termómetro, se cargó diclorometano (DCM) (130 ml) y el hidrocloreto de amidina apropiado (0,1 moles) se suspendió en él con agitación

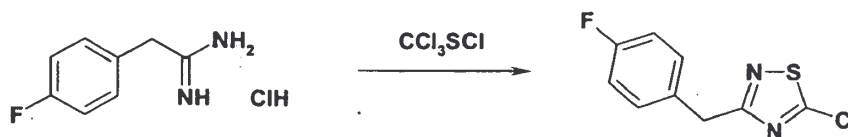
eficaz. Después se añadió perclorometilmercaptano (16,73 g) a la suspensión. La solución agitada se enfrió a -14°C utilizando un baño refrigerante de cloruro de amonio-hielo. Después se añadió gota a gota una solución de NaOH acuoso (0,5 moles disueltos en 30 ml de agua destilada) a la solución tras una agitación eficaz mientras se mantenía la temperatura interna exactamente por debajo de -8°C . Cuando la adición hubo finalizado la mezcla de reacción se agitó durante otra hora mientras se dejaba que la temperatura subiera a la temperatura ambiente. El NaCl precipitado se filtró y se lavó con DCM. La fase orgánica del producto filtrado se separó y se reservó. La fase acuosa se lavó con 3x20 ml de DCM. Las fases orgánicas recogidas que incluían la solución previamente reservada se lavaron con agua (4x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se destiló a alto vacío utilizando una columna Vigreux encamisada a vacío.

Para diferentes especies intermedias, se obtuvieron los siguientes datos:

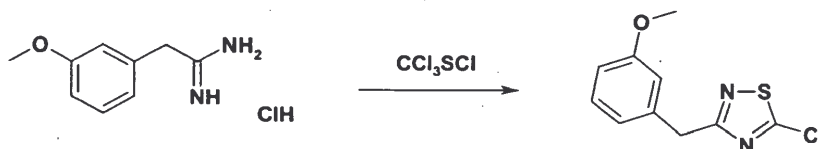
- 5-Cloro-3-(4-metilbencil)-[1,2,4]tiadiazol: partiendo de 31,8 g de hidrocloreto de 4-metilbencilamidina, se obtuvieron 16,7 g del compuesto del título (rendimiento : 48%); punto de ebullición (p.e.): $130-135^{\circ}\text{C}/1\text{ Hg mm}$.



- 5-Cloro-3-(4-fluorobencil)-[1,2,4]tiadiazol: partiendo de 18,4 g (97,5 mmoles) de hidrocloreto de 4-fluorobencilamidina, se obtuvieron 13,45 g del compuesto del título (rendimiento: 67%); p.e.: $120-125^{\circ}\text{C}/1\text{ Hg mm}$.



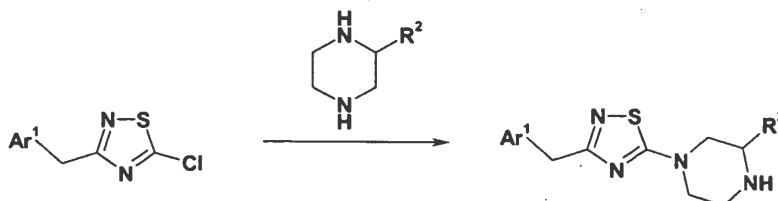
- 5-Cloro-3-(3-metoxibencil)-[1,2,4]tiadiazol: partiendo de 84,8 g de hidrocloreto de 3-metoxibencilamidina, se obtuvieron 68,7 g del compuesto del título (rendimiento: 75%); p.e.: $132-135^{\circ}\text{C}/1\text{ Hg mm}$.



También se sintetizaron 5-cloro-3-(4-clorobencil)-[1,2,4]tiadiazol y 5-cloro-3-bencil-[1,2,4] tiadiazol utilizando estas condiciones experimentales.

Ejemplo 3 – sustitución nucleofílica de derivados de 5-cloro-3-(bencilo sustituido)-tiadiazol con diaminas cíclicas

5

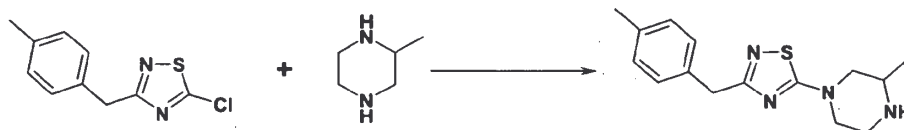


Se disolvió un derivado de piperazina (50 mmoles) en etanol (EtOH) (10-20 ml) y se añadió en porciones un derivado de clorotiadiazol (10 mmoles) del ejemplo 2. La mezcla de reacción se sometió a refluxo hasta que la reacción se completó. El transcurso de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) en una mezcla eluyente de DCM-EtOH 5:1. Cuando la reacción se hubo completado (normalmente después de 3 a 6 horas), la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua con el fin de eliminar las trazas de la diamina, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. La pureza del producto se verificó mediante TLC en una mezcla eluyente DCM:EtOH 5:1 que contenía alguna gota de solución de hidróxido de amonio acuoso al 25%. Si la TLC mostraba impurezas apolares el producto se disolvía en una solución acuosa de HCl al 5% y las impurezas se lavaban con acetato de etilo. La fase acuosa se alcalinizó (pH: 10-11) con una solución acuosa al 10% de NaOH y el producto se extrajo con DCM.

Los datos siguientes se obtuvieron para ciertas especies:

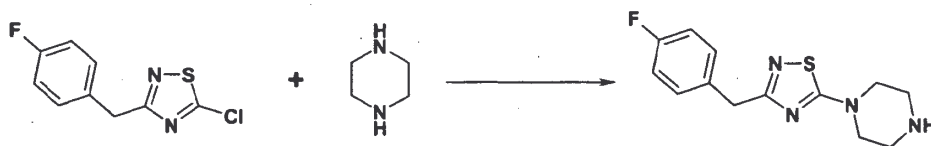
- 3-metil-1-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina: partiendo de 3,37 g de 5-cloro-3-(4-metilbencil)-[1,2,4]tiadiazol (15 mmol) y un exceso de 5 veces de 2-metil-piperazina, se obtuvieron 4,05 g del compuesto del título después de un tiempo de reacción de 3 horas (rendimiento 94%).

25

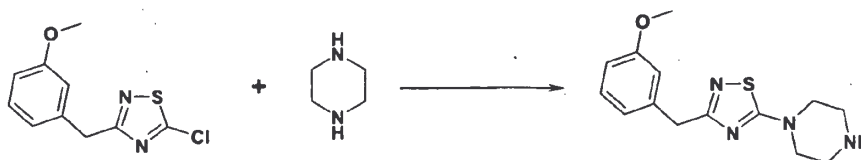


- 1-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina: partiendo de 3,43 g de 5-cloro-3-(4-fluorobencil)-[1,2,4]tiadiazol (15 mmol), se obtuvieron 3,73 g del

compuesto del título después de 6 horas de reacción en presencia de un exceso de 5 veces de piperazina (rendimiento 89%).



- 1-[3-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina: partiendo de 2,41 g 5-cloro-3-(4-fluorobencil)-[1,2,4]tiadiazol (10 mmol) y un exceso de 5 veces de piperazina (4,31 g), se obtuvieron 2,65 g del compuesto del título después de un tiempo de reacción de 5 horas (rendimiento 91%).



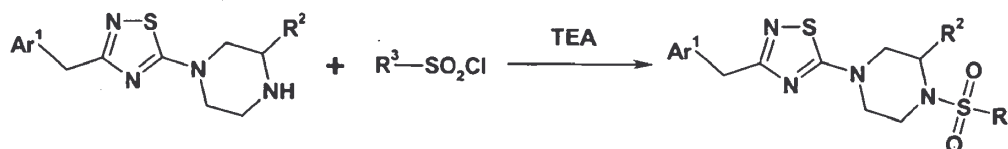
Los siguientes compuestos intermedios también se sintetizaron utilizando estas condiciones experimentales:

- 1-[3-(4-Fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,4-diazepina
- 3-Metil-1-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[3-(3-Metoxi-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[3-(4-Fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 3-Metil-1-[3-(4-Fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 3-Metil-1-[3-(4-Cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[3-(4-Cloro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[3-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 3-Metil-1-[3-bencil-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 1-[3-bencil-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
- 2-{4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il}etanamina
- 2-(4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il)etanamina
- 2-(4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il)etanamina, y
- 2-(4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il)etanamina.

Además, los compuestos **113**, **114** y **185** a **188** se sintetizaron de acuerdo con estas condiciones experimentales utilizando reactivos de piperazina N-sustituidos (N-bencilpiperazina, N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-piperazina, N-(2-

metilfenil)-piperazina, N-(2-etoxifenil)-piperazina, N-(2-fluorofenil)-piperazina y N-(3-trifluorometilfenil)-piperazina, respectivamente). No obstante, para el aislamiento del producto final, la fase orgánica (DCM) se lavó primero con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico, agua, una solución acuosa al 5% de Na₂CO₃, y agua, respectivamente. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y, se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó con éter dietílico para producir el compuesto deseado.

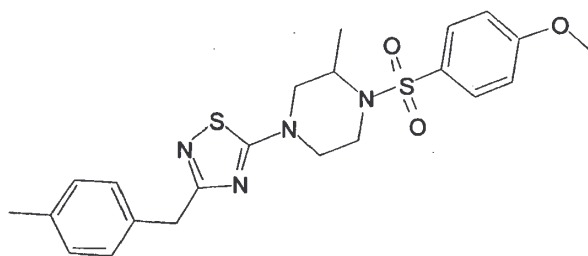
Ejemplo 4 - N-sulfonilación



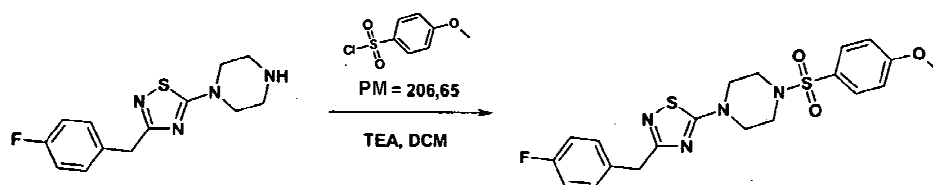
Al derivado de piperazina sustituido (250 μ moles) disuelto en DCM (2-3 ml) se le añadió TEA (500 μ moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y después se añadió el derivado cloruro de sulfonilo (250 μ moles). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente hasta el consumo total de los productos de partida. El curso de la reacción se verificó mediante TLC utilizando dicloroetano (DCE)-EtOH 10:1 como mezcla eluyente. EL tiempo de reacción varió entre 3 y 5 horas. Cuando se completó la reacción se añadió DCM (2-3 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico (5 ml), agua (5 ml), una solución acuosa al 5% de Na₂CO₃, y agua (5 ml), respectivamente. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y, se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó con éter dietílico para producir el compuesto deseado.

Los datos siguientes se obtuvieron para las especies sintetizadas:

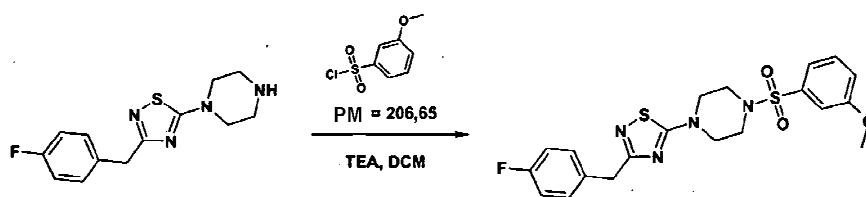
- compuesto **60**: 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina: partiendo de 3-metil-1-[3-(4-metilbencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina (1,25 mmoles) y 1 equivalente molar de cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo, después de 4 horas de tiempo de reacción se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



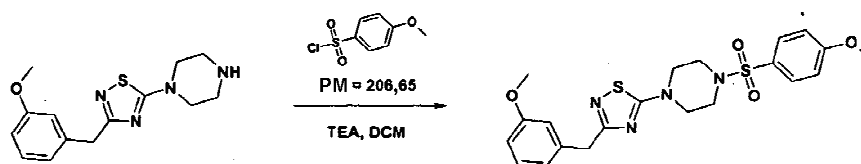
- compuesto **32**: 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina: partiendo de 400 mg de 1-[3-(4-fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina (1,237 mmoles) y 1 equivalente molar de cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo, se obtuvieron 453 mg del compuesto del título después de 3 horas de reacción (rendimiento 70 %).



- compuesto **44**: 1-[3-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina: partiendo de 80 mg de 1-[3-(4-Fluoro-bencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina (0,287 mmol) y 1 equivalente molar de cloruro de 3-metoxifenilsulfonilo, se obtuvieron 102 mg del compuesto del título después de 4 horas de reacción con un rendimiento de 79%.



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



Los compuestos **30 a 85** se sintetizaron también utilizando estas condiciones experimentales.

5

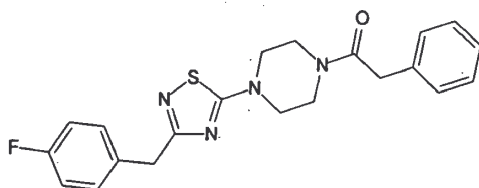
Ejemplo 5 - N-acilación

A un derivado de piperazina sustituido (aproximadamente 250 μ moles) disuelto en DCM (2-3 ml) se le añadió TEA (2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y después se añadió el cloruro de acilo apropiado (1,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente hasta el consumo total de los productos de partida. El curso de la reacción se verificó mediante TLC utilizando dicloroetano (DCE)-EtOH 10:1 como mezcla eluyente. El tiempo de reacción varió entre 3-5 h en la práctica de los autores de la presente invención. Cuando se completó la reacción, se añadió a esto DCM (2-3 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico (5 ml), agua (5 ml), una solución acuosa al 5% de Na_2CO_3 , y agua (5 ml), respectivamente. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y, se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó con éter dietílico para producir el compuesto deseado. 4-fenilacetil-1-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina (compuesto **1**): partiendo de 1-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina y 1 equivalente de cloruro de fenilacetilo, se obtuvo el compuesto del título y se caracterizó mediante espectrometría de masas: MS (m/z) : 397,18 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

10

15

20



25

Los compuestos **1-8, 86-90, 94-112, 115-184 y 189-191** se sintetizaron utilizando

estas condiciones experimentales.

Ejemplo 6 - N-alkilación

5 A un derivado de piperazina sustituido (aproximadamente 250 μ moles) disuelto en DCM (2-3 ml) se le añadió TEA (2,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y después se añadió el derivado cloruro de alquilo apropiado (1,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó
10 adicionalmente a temperatura ambiente hasta el consumo total de los productos de partida. El curso de la reacción se verificó mediante TLC utilizando dicloroetano(DCE)-EtOH 10:1 como mezcla eluyente. El tiempo de reacción varió entre 3 y 5 horas. Cuando se completó la reacción, se añadió a esto DCM (2-3 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico (5 ml), agua (5 ml), una solución acuosa al 5% de Na_2CO_3 , y agua (5 ml), respectivamente.
15 La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y, se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico para producir el compuesto deseado. Los compuestos finales **91-93** se sintetizaron utilizando estas condiciones experimentales y partiendo de cloruro de cinamilo.

Ejemplo 7 - Formación del enlace urea

 A una solución del derivado isocianato (aproximadamente 250 μ moles) en tetrahidrofurano con una traza de DMF (2-3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (2,2 equivalentes). Con posterioridad, se le añadió 1 equivalente de un derivado de
25 piperazina sustituido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el consumo total de los productos de partida. El curso de la reacción se verificó mediante TLC utilizando dicloroetano (DCE)-EtOH 10:1 como mezcla eluyente. Los tiempos de reacción adecuados estuvieron entre 3 y 5 horas. Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción se evaporó casi hasta sequedad. A esto se le
30 añadió DCM (2-3 ml) y la mezcla resultante se lavó con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico (5 ml), agua (5 ml), una solución acuosa al 5% de Na_2CO_3 , y agua (5 ml), respectivamente. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y, se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó con éter dietílico para producir el compuesto deseado. Los compuestos finales de la invención se

sintetizaron utilizando estas condiciones experimentales.

Ejemplo 8 - Control de la estructura de los compuestos sintetizados

Se ha sintetizado un grupo de compuestos que están dentro del alcance de la fórmula estructural (A). En la Tabla 1 se proporciona una visión general de estos compuestos ilustrativos y su estructura química. La estructura de los compuestos se verificó utilizando tanto el espectro de masas (referido en adelante como MS) como la cromatografía líquida de alta resolución (referida en adelante como HPLC).

El análisis de HPLC se realizó sobre un sistema de HPLC LaChrom® (Merck-Hitachi, utilizando una columna LiChroCART® 30-4 Purospher STAR RP-18, con protección terminal, de 3 µm (Merck) y una elución en gradiente de eluyente A (Acetonitrilo-H₂O=5:95 con tampón de formiato de amonio 20 mM, pH 7,4) y eluyente B (Acetonitrilo-H₂O=80:20 con tampón de formiato de amonio 20 mM, pH 7,4, programada como sigue:

Min.	A%	B%
0,0	100	0
3,0	5	95
3,4	5	95
3,5	100	0
4,0	100	0

La elución se realizó a la temperatura ambiente con una velocidad de flujo de 2,0 mL/min. Las muestras se aplicaron como 2,5 µl de una solución de aproximadamente 2 mg/mL. Se realizó la detección a 220 nm. Los parámetros de los programas de gradiente se ajustaron ocasionalmente a las propiedades del compuesto analizado con el fin de alcanzar una potencia de separación óptima.

Se realizó la espectrometría de masas en una interfaz Mariner® (Perspective Biosystems) ES/APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization) o un aparato

Micromass[®] ZQ2000 MS (Waters Corp.) con una interfaz de electropulverización (ESI) integrada con tecnología MUX[®] (Waters Corp.). El modo de ionización utilizó la Electropulverización de un modo positivo, con análisis de datos centroid y masa en el intervalo de 120-700 μ .

5

Ejemplo 9 - Construcción de una línea celular que expresa en exceso α -sinucleína

Se construyó un plásmido de expresión de α -sinucleína mediante sub-clonación del fragmento *NcoI/XhoI* a partir de 212T-SIN(WT) (Griffioen et al., Biochem Biophys Acta (2006) 1762(3):312-318) que contenía el ADNc de la α -sinucleína de tipo salvaje humana correspondientemente en un vector de expresión de mamífero convencional pcDNA3.1 dando como resultado un plásmido pcDNA3.1-SINwt. El plásmido pcDNA3.1 y pcDNA3.1-SINwt se transfectaron en células de neuroblastoma humano (ATCC Núm. CRL-2267) y se seleccionaron las líneas clonales independientes con los plásmidos integrados establemente en el genoma. Estas dieron como resultado líneas celulares denominadas M17 (transfectadas con pcDNA3.1) y M17-SINwt (transfectadas con pcDNA3.1-SINwt). La expresión en exceso de la α -sinucleína en las líneas celulares M17-SINwt se confirmó mediante análisis de Western.

20

Ejemplo 10: Uso de células que expresan α -sinucleína como modelo de degradación neuronal

Debido a los elevados niveles de α -sinucleína, las células M17-SINwt son exquisitamente sensibles al paraquat, un factor de riesgo bien conocido de degeneración neuronal dependiente de sinucleína. En las células degeneradas o muertas la lactato deshidrogenasa (LDH) se filtra fuera de las células al entorno extracelular debido a la pérdida de integridad de la membrana plasmática. Este principio se utilizó para determinar la citotoxicidad cuantificando el nivel de LDH filtrada al medio de crecimiento.

25

30

El método detallado para determinar la citotoxicidad de la α -sinucleína fue el siguiente: A partir de precultivos apropiados se sembraron células M17 y M17-SIN a

50000 células/cm² en Optimem Reduced Serum sin rojo fenol (InVitrogen, Cat. 31985-047) con un suplemento de suero de ternera fetal al 5%, piruvato de sodio 1 mM, 1 x aminoácidos no esenciales, 500 µg/ml de G418 0,5 x antibiótico/antimicótico. Después de 3 horas de incubación a 37°C/5% CO₂ se añadió paraquat a las células (concentración final 32 mM), junto con el compuesto de ensayo y las células se incubaron adicionalmente durante 40 horas. Con posterioridad, se determinó la actividad de la LDH utilizando el análisis de citotoxicidad Promega Cytotox 96 NonRadioactive, (Cat. G1780) de acuerdo con las instrucciones del proveedor.

La Figura 1 demuestra que el tratamiento de las células M17-SINwt, pero no de las células M17 con paraquat conducía a un nivel relativamente elevado de LDH filtrada al medio demostrando que la α -sinucleína media la degeneración celular o la muerte celular en respuesta al paraquat.

Ejemplo 11 – uso de células que expresan α -sinucleína en el escrutinio de compuestos ilustrativos

Estas células de neuroblastoma que expresan α -sinucleína hicieron posible evaluar la capacidad de los compuestos novedosos para contrarrestar la citotoxicidad por α -sinucleína. Se encontró que los inhibidores activos de la toxicidad por α -sinucleína provocan una disminución de la filtración de LDH en las células M17-SINwt tratadas con paraquat. Puesto que éste método controla la LDH filtrada de células degeneradas o muertas, solamente se identificarán los compuestos no tóxicos como inhibidores activos de la citotoxicidad mediada por α -sinucleína. La carencia de toxicidad es una característica importante para los compuestos utilizados como medicamento para pacientes que lo necesitan. Se consideraba que un compuesto era activo en este ensayo cuando inhibía la citotoxicidad por α -sinucleína en más de 25% con respecto a células M17-SINwt no tratadas a una concentración de 20 µg/mL o inferior. En los experimentos, el grupo de control consistió en células M17-SINwt tratadas con DMSO, el grupo no tratado con paraquat consistió en células M17-SINwt tratadas con paraquat y DMSO, y el grupo tratado con paraquat consistió en células M17-SINwt tratadas con paraquat y el compuesto de ensayo disuelto en DMSO.

Con el fin de determinar la CE_{50} se sometieron a ensayo los compuestos a diferentes concentraciones que oscilaban de una concentración no eficaz (por lo tanto a una concentración relativamente baja) a una eficaz (relativamente elevada) de compuesto de ensayo. Estos datos también se utilizaron para el cálculo del porcentaje de inhibición (%I). El porcentaje de inhibición se calculó como la inhibición de la toxicidad de la sinucleína por el compuesto en las células tratadas con paraquat, con respecto a la citotoxicidad de la sinucleína en células no tratadas con paraquat. Esto corresponde a la siguiente ecuación:

$$\frac{(\text{liberación de LDH de células tratadas con paraquat a concentración no eficaz de comp. ensayo}) - (\text{liberación de LDH de células tratadas con paraquat a concentración más eficaz de comp. ensayo})}{(\text{liberación de LDH de células no tratadas con paraquat}) - (\text{liberación de LDH de células de control})} \cdot 100\%$$

Los compuestos **19** (N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida) y **111** (2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}butanamida) se sometieron a ensayo utilizando el análisis de citotoxicidad de α -sinucleína como se ha descrito más arriba. La Figura 2 demuestra que estos compuestos (compuesto **19** = cuadrados; compuesto **111** = triángulos) son capaces, de una manera dependiente de la dosis, de reducir la actividad de la LDH en el medio demostrando que los respectivos compuestos alivian la citotoxicidad mediada por α -sinucleína.

Ejemplo 12 - inhibición de toxicidad mediada por sinucleína

Los compuestos de 1,2,4-tiadiazol elaborados de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria se escrutaron en busca de actividad utilizando el análisis de citotoxicidad de α -sinucleína descrito más arriba. Las respuestas a la dosis se llevaron a cabo en todos los compuestos que se había encontrado que eran activos (curvas de 10 puntos por duplicado). Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos descritos en esta invención varían con el cambio estructural como se esperaba, los compuestos activos poseen muy concretamente una CE_{50} en un análisis basado en células de la citotoxicidad de la sinucleína en un intervalo de aproximadamente 0,0001 a 10 μ M. Los datos obtenidos para los

compuestos de la Tabla 1 se presentan en la Tabla 2. Basándose en estos resultados se identificó la clase novedosa de inhibidores de la citotoxicidad de la α -sinucleína como se reivindica en la presente memoria.

5 **Ejemplo 13 : inhibición en vivo de la pérdida instigada por sinucleína de neuronas de la sustancia negra**

Con el fin de modelar la pérdida neuronal en la región de la sustancia negra del cerebro, se trataron ratones con paraquat (intraperitoneal) a una dosis no mayor
10 de 8 mg/kg/día durante un período continuo de 15-100 días. Estos ratones también fueron tratados simultáneamente crónicamente durante ese período con:

- compuesto **60** (1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina), o
- compuesto **32** (1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina), o
- 15 • compuesto **53** (1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxi-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina),

siendo cada uno administrado a una dosis no superior a 20 mg/kg de peso
20 corporal/día), o por medio de vehículo solamente (compuesto no activo). El tratamiento de los ratones por medio de vehículo o un compuesto de la invención comenzó 2 días antes de la administración de paraquat.

Al final del período de tratamiento, los ratones se sacrificaron y los
25 correspondientes cerebros se utilizaron para el análisis inmunohistoquímico. La región cerebral de la sustancia negra tiene un porcentaje relativamente elevado de células con elevados niveles de tirosina hidroxilasa. Utilizando anticuerpos originados contra la tirosina hidroxilasa (hidroxilasa anti-tirosina), se detectaron las neuronas de los cerebros que contenían tirosina hidroxilasa. El análisis cuantitativo
30 y comparativo de las zonas de la sustancia negra con tinción positiva para tirosina hidroxilasa revelaron una zona positiva para TH significativamente mayor en los ratones tratados con compuesto (grupo 3) frente a los ratones tratados con vehículo (grupo 2). La zona positiva para TH del grupo 3 es similar a la observada en el grupo 1 de ratones (no tratados con paraquat), sugiriendo una inhibición fuerte y

posiblemente completa de la degeneración. Estos resultados indican que el correspondiente compuesto es capaz de inhibir la degeneración de las células de la sustancia negra *in vivo* desencadenada por paraquat.

La Figura 3 demuestra que el compuesto **53** protege las neuronas de la sustancia negra dopaminérgica de la degeneración desencadenada por paraquat. Se trataron tres grupos de ratones o bien con paraquat y compuesto **53** (grupo 3; n=6), o paraquat y vehículo de compuesto **53** (grupo 2; n=4), o vehículo paraquat y vehículo de compuesto 53 (grupo 1; n=3). Después de 8 semanas de tratamiento, se recogieron los cerebros y se utilizaron para la inmunohistoquímica (6 secciones por cerebro por tinción). Los cerebros de ratón se fijaron durante la noche en paraformaldehído al 4%, y se almacenaron en PBS con azida de sodio al 0,1%. Se prepararon secciones de 40 µm que flotaban libremente con un vibrátomo y se almacenaron en PBS que contenía azida de sodio al 0,1%. Se seleccionaron 6 secciones del cerebro medio de cada cerebro para la inmunohistoquímica con tirosina hidroxilasa (TH). Después de sofocar la peroxidasa endógena utilizando H₂O₂ al 1,5 % en PBS/metanol 1/1, las secciones se bloquearon en suero de ternera fetal al 10% (30 minutos) y se incubaron con posterioridad durante la noche a 4 °C con anti-TH de ratón (1:10.000; MAB318; Chemicon International). Tras el lavado y la incubación con un anticuerpo secundario anti-ratón de cabra conjugado con HRP (1:500; P 0447; DakoCytomación) durante 60 minutos, se visualizó la inmunotinción con 3,3'-diaminobenzidina. Las secciones se contratiñeron con hematoxilina Mayers. Por ratón, se determinaron los % de mediana de las zonas positivas para TH (de las regiones de la sustancia negra). Los resultados mostrados (Figura 3) son la media ± ETM del % de mediana de las zonas positivas para TH de los diferentes cerebros de ratón de cada grupo.

Ejemplo 14 - inhibición *in vivo* de la pérdida de neuronas de la sustancia negra instigada por 6-hidroxidopamina (6-OHDA)

Se obtienen lesiones de la sustancia negra unilateral mediante inyecciones estriatales estereotacticas de 6-hidroxidopamina en cerebros en ratas vivas como describen Vercammen et al. en Molecular Therapy, 14(5) 716-723 (2006). Estas ratas también son co-tratadas crónicamente con los mismos compuestos ilustrativos

y a la misma dosis mencionada en el ejemplo 13, o vehículo solamente (compuesto no activo). El tratamiento diario con el compuesto o vehículo se inicia preferiblemente 1 o 2 días antes de la administración de 6-OHDA y dura entre 7 y 30 días después de la inyección de 6-OHDA.

5

Al final del período de tratamiento, las ratas se sacrifican y se utilizan los correspondientes cerebros para el análisis inmunohistoquímico. La región del cerebro con sustancia negra tiene un porcentaje relativamente elevado de células con elevados niveles de tirosina hidroxilasa. Utilizando anticuerpos originados contra tirosina hidroxilasa (anti-tirosina hidroxilasa) se detectan las neuronas que contienen tirosina hidroxilasa en los cerebros. Los volúmenes de la lesión de la negra y/o el número de células positivas a tirosina hidroxilasa se cuantifican como describen Vercammen et al. (citado más arriba). Este análisis revela que:

10

- los volúmenes de la lesión de la negra se reducen significativamente en ratas tratadas con un compuesto de acuerdo con esta invención, en comparación con las ratas tratadas con vehículo, indicando de este modo que el compuesto es capaz de inhibir la degeneración desencadenada por 6-OHDA de las células de la sustancia negra *in vivo*; y
- el número de células positivas para tirosina hidroxilasa es mayor en las ratas tratadas con un compuesto de acuerdo con esta invención en comparación con las ratas tratadas con vehículo, proporcionando de este modo la confirmación de que el compuesto es capaz de inhibir la degeneración de las células de la sustancia negra *in vivo* desencadenada por 6-OHDA.

15

20

25

Ejemplo 15 - inhibición *in vitro* de la agregación de α -sinucleína

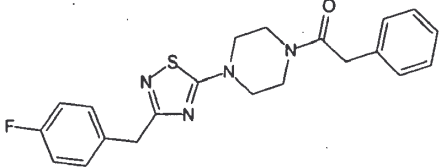
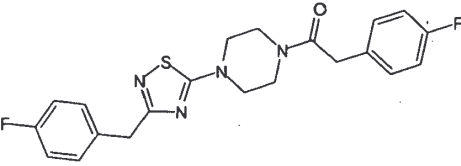
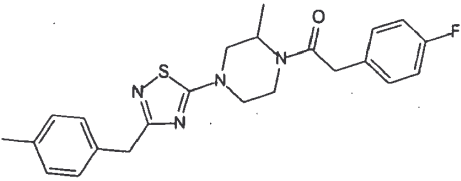
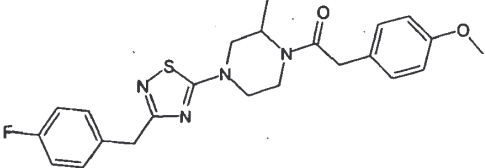
Las α -sinucleinopatías se caracterizan por la agregación de α -sinucleína en las neuronas. La agregación de la α -sinucleína purificada se realiza esencialmente como describen Gerard et al. FASEB. 20(3):524-6 (2006). Se incuban 20-100 μ g de α -sinucleína purificada (Sigma; S7820) a una concentración de aproximadamente 2,5 μ g/mL en presencia de espermina (250 μ M) o paraquat (32 mM) o 6-hidroxidopamina (400 μ M) o vehículo en una placa de 384 pocillos. La espermina, el paraquat y la 6-hidroxidopamina promueven el proceso de agregación de la α -sinucleína. La cinética de la agregación se determina midiendo la turbidez a 340

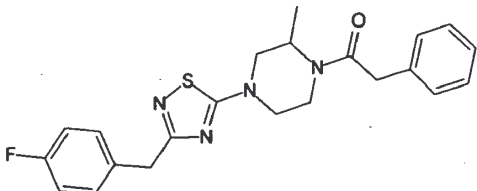
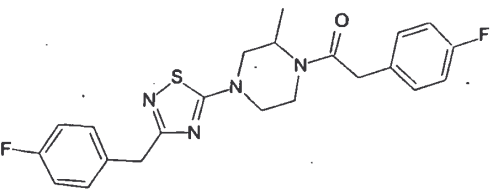
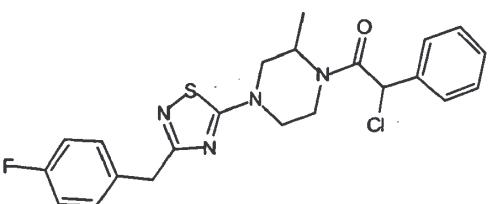
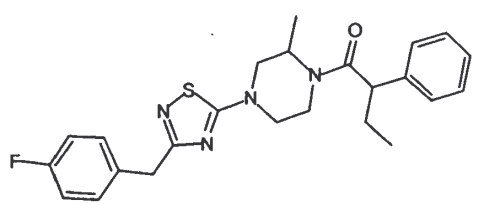
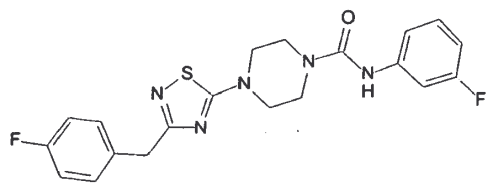
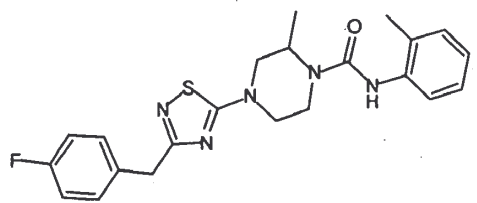
30

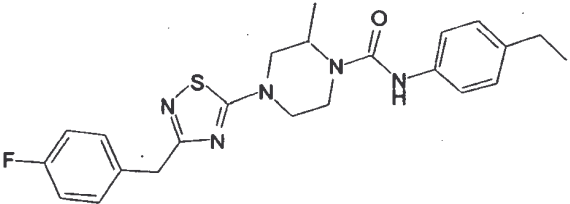
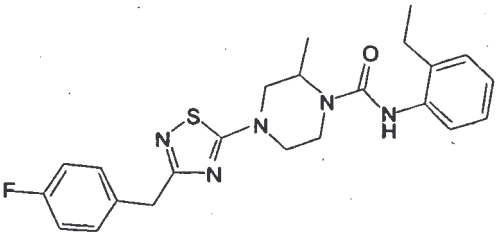
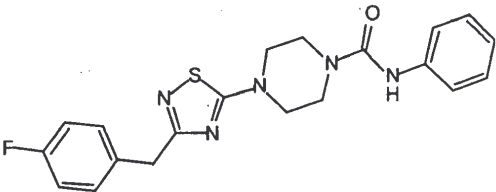
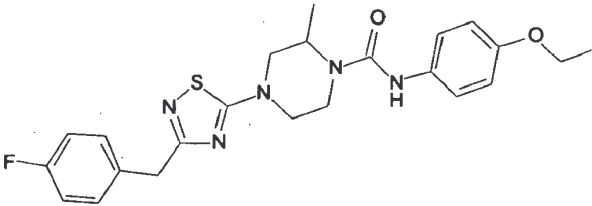
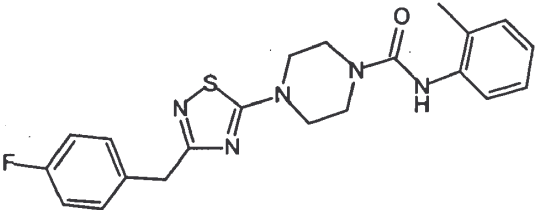
5

nm, cada 1-15 minutos durante al menos una hora. Se añaden los mismos compuestos ilustrativos mencionados en el ejemplo 13, o vehículo solamente, a las diferentes mezclas de α -sinucleína descritas más arriba. Este análisis revela que, cuando está presente un compuesto, la turbidez medida es menor en comparación con las reacciones que contienen vehículo solamente. Este descubrimiento demuestra que el compuesto es capaz de inhibir la agregación de la α -sinucleína.

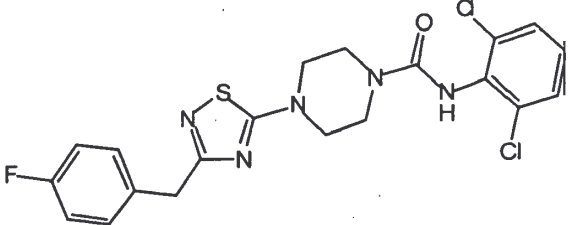
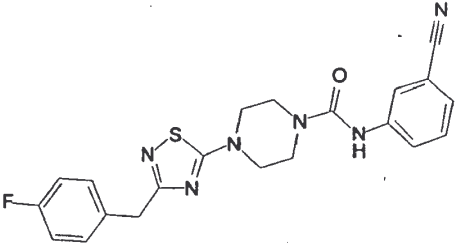
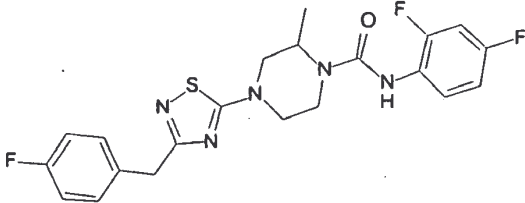
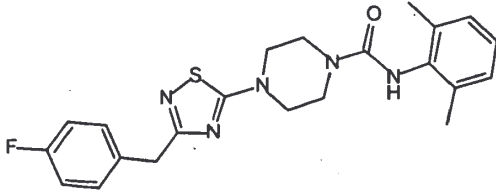
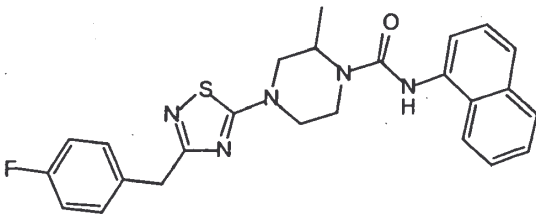
Tabla 1 – química de los compuestos ilustrativos sintetizados

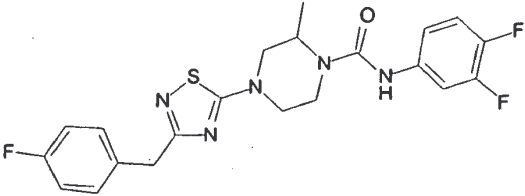
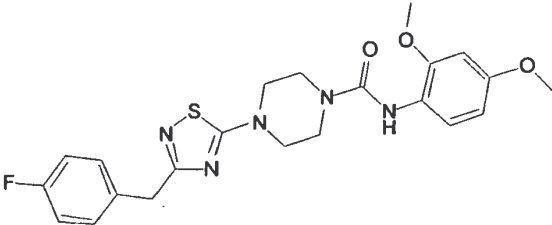
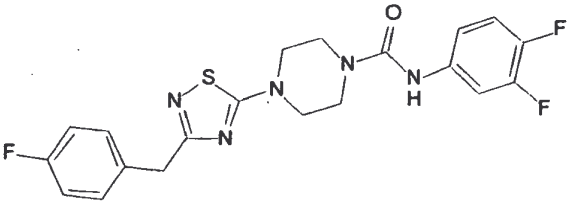
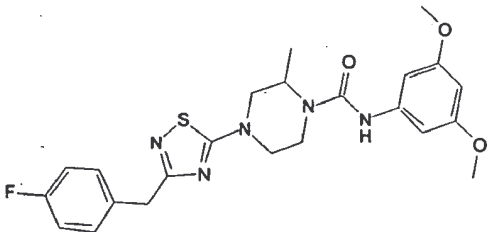
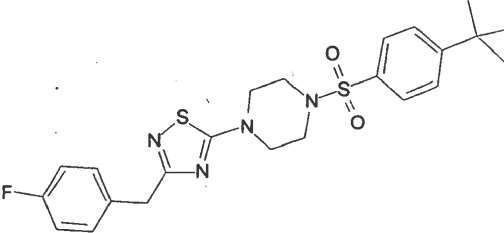
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
1	4-fenilacetil-1-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
2	4-(4-fluorofenilacetil),1-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
3	1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
4	1-(4-metoxifenilacetil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

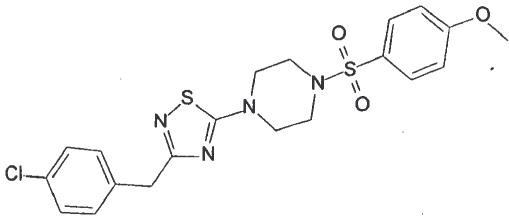
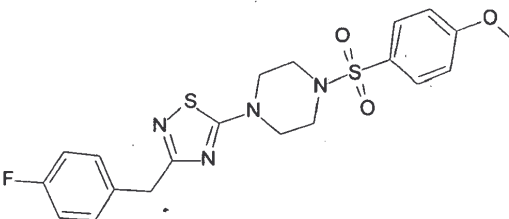
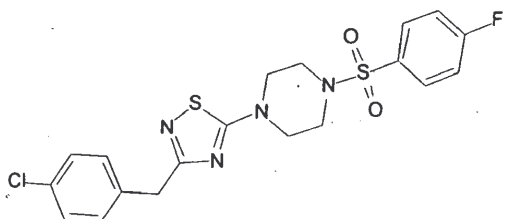
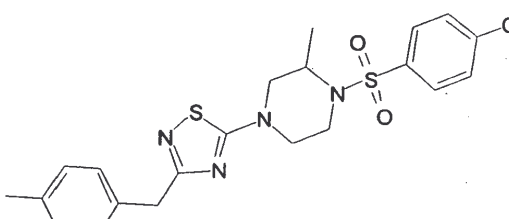
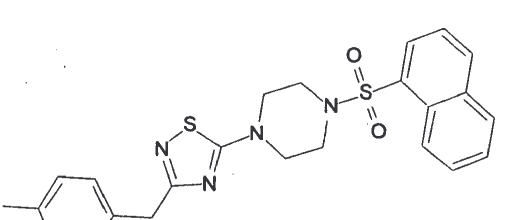
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
5	1-fenilacetil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
6	1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
7	1-[cloro(fenil)acetil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
8	1-(2-fenilbutanoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
9	N-(3-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	
10	N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	

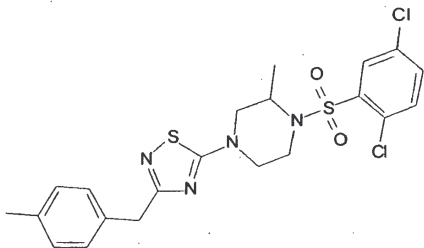
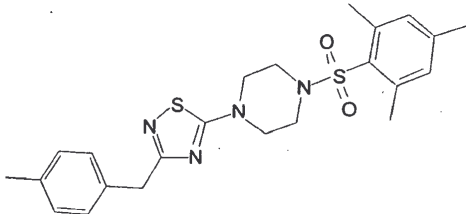
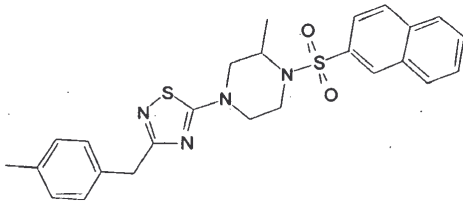
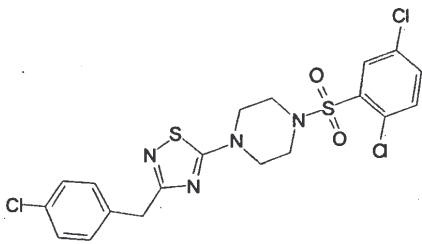
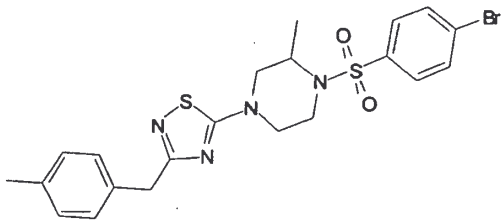
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
11	N-(4-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	
12	N-(2-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	
13	N-fenil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	
14	N-(4-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	
15	N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
16	N-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	
17	N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	
18	N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	
19	N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	
20	N-(2,4-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	

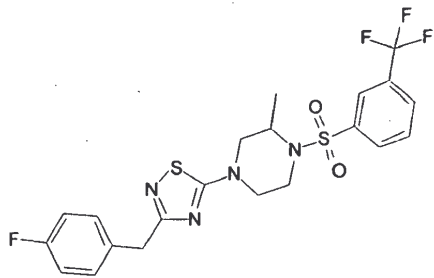
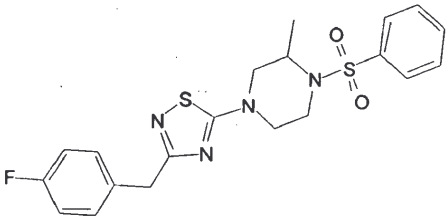
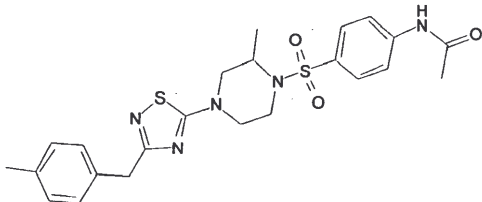
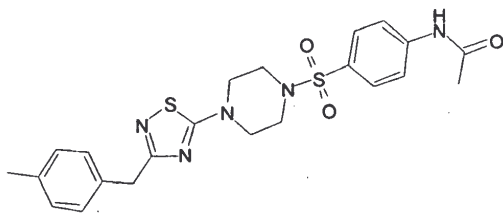
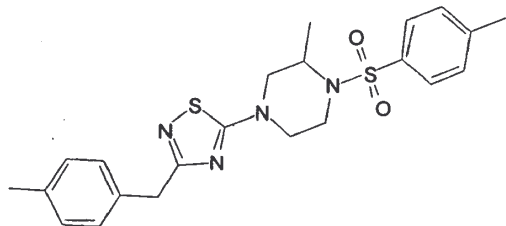
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
21	N-(2,6-diclorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	
22	N-(3-cianofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	
23	N-(2,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	
24	N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	
25	N-1-naftil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	

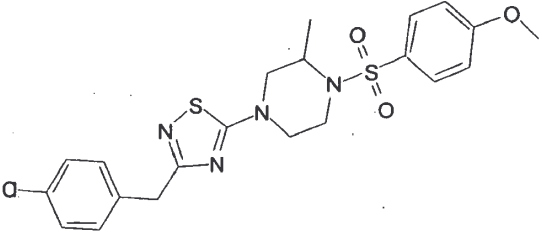
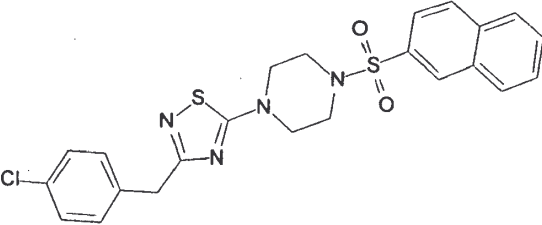
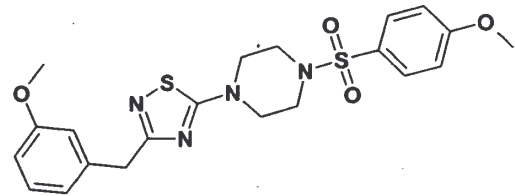
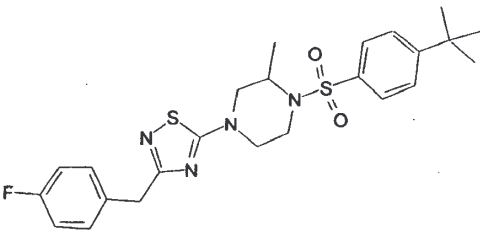
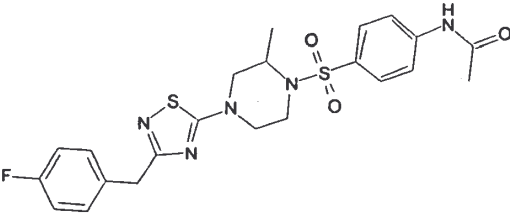
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
26	N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	
27	N-(2,4-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	
28	N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	
29	N-(3,5-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	
30	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

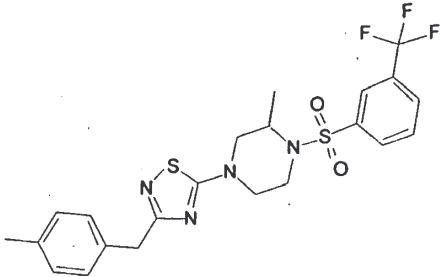
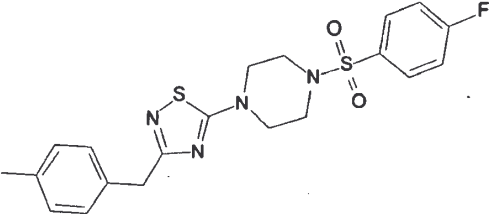
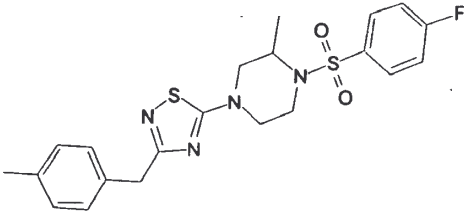
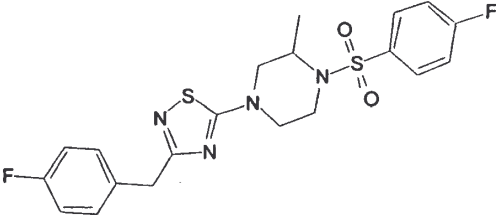
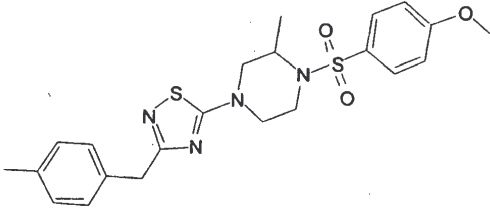
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
31	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
32	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
33	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
34	1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
35	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

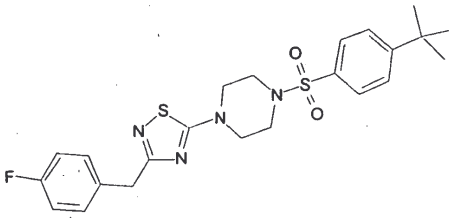
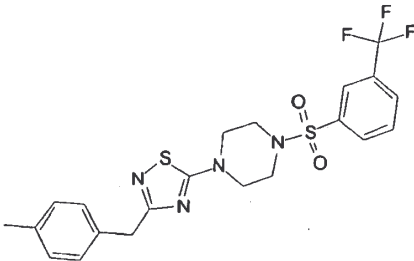
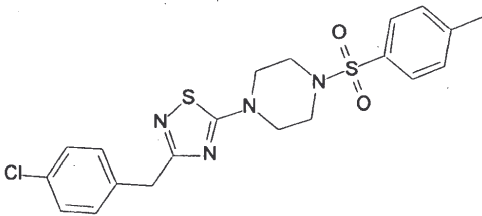
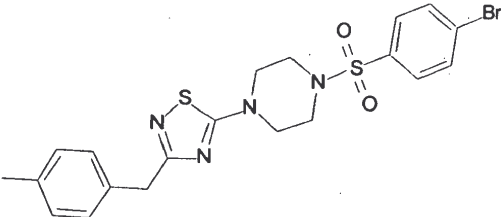
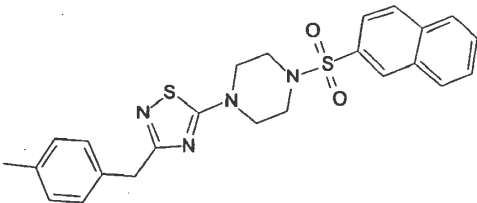
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
36	1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
37	1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
38	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
39	1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
40	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina	

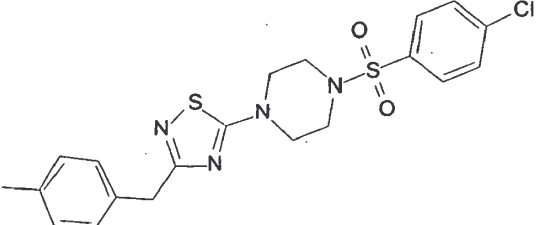
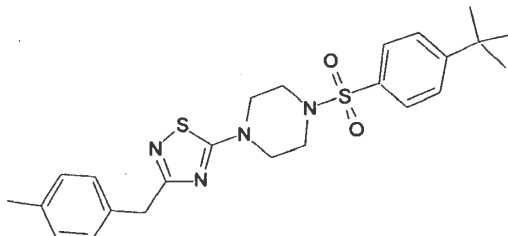
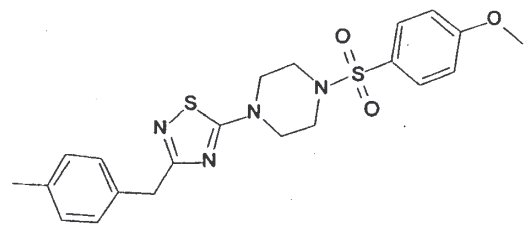
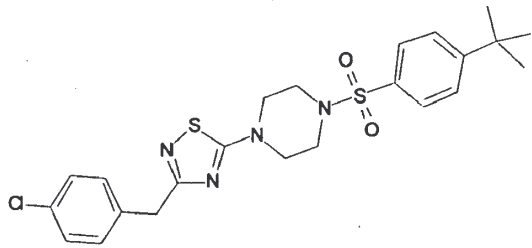
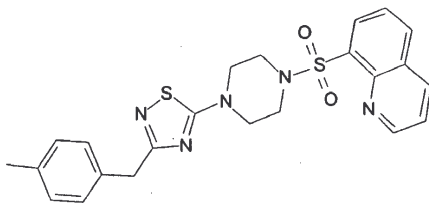
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
41	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina	
42	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
43	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
44	1-[3-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
45	1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

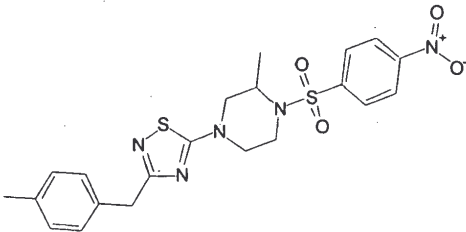
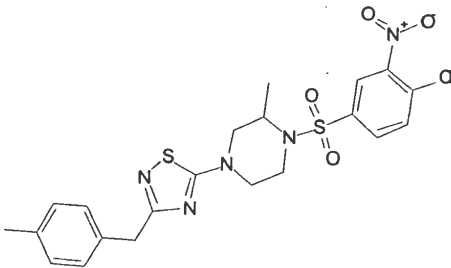
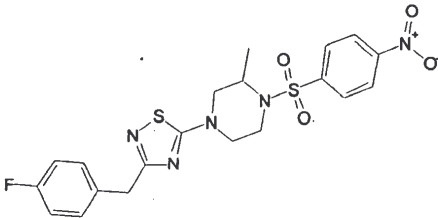
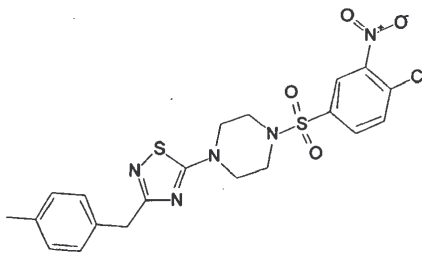
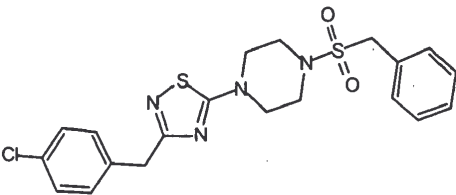
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
46	1-[3-trifluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
47	1-fenilsulfonil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
48	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
49	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
50	1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

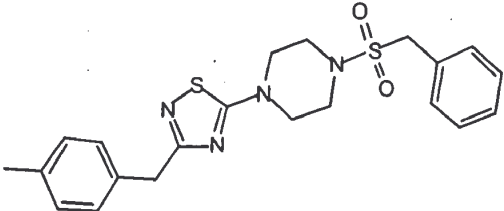
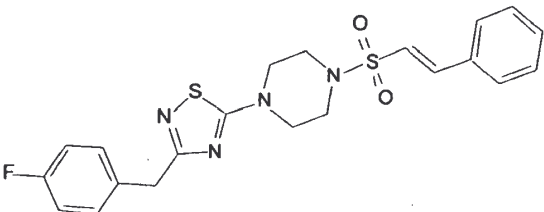
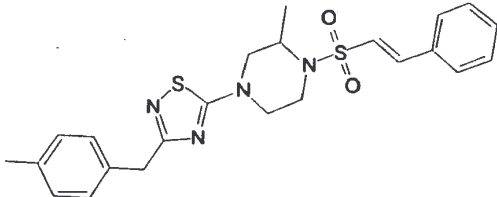
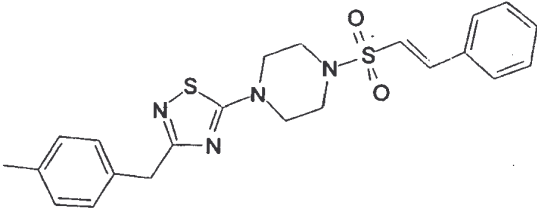
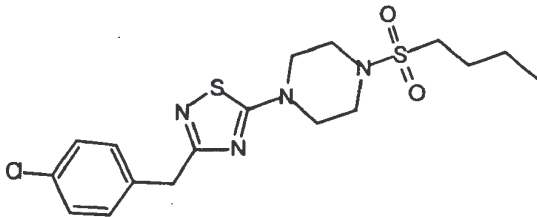
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
51	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
52	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
53	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
54	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
55	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

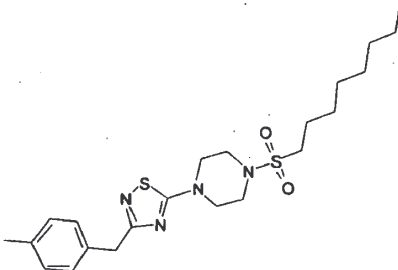
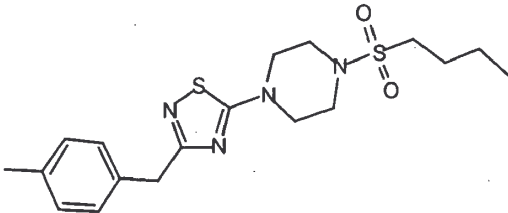
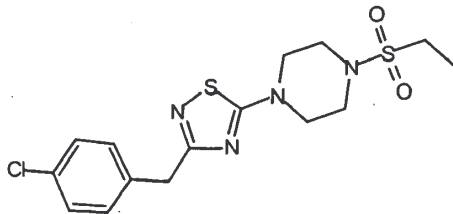
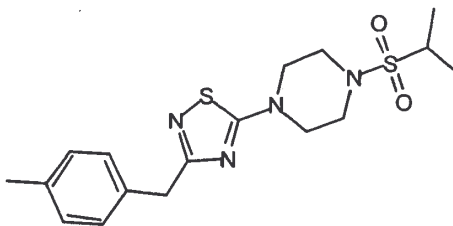
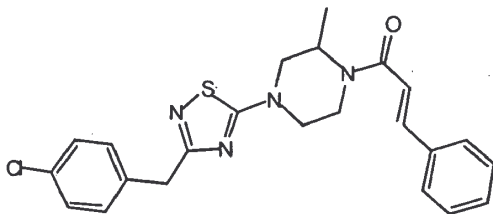
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
56	1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
57	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
58	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
59	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
60	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

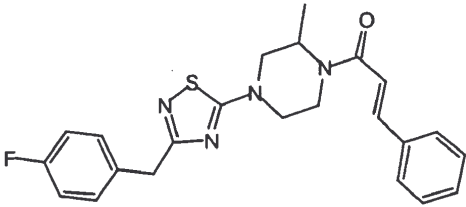
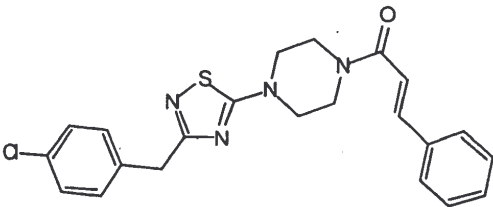
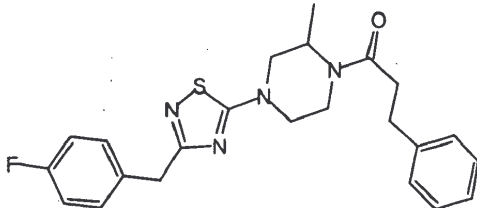
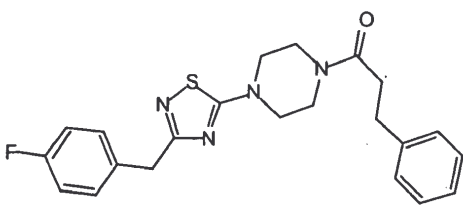
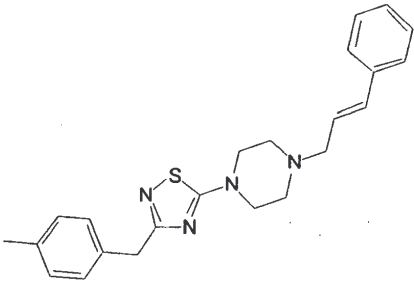
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
61	1-[4-ter-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
62	1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
63	1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
64	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
65	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

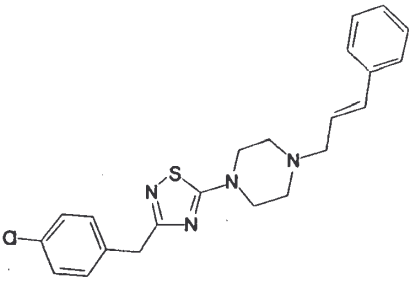
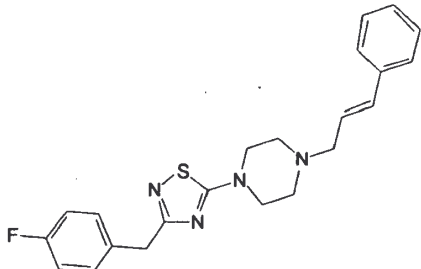
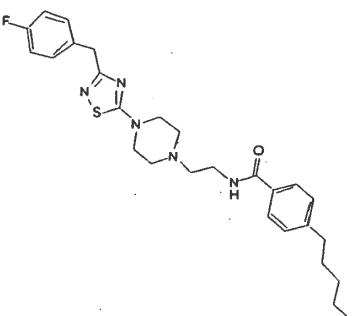
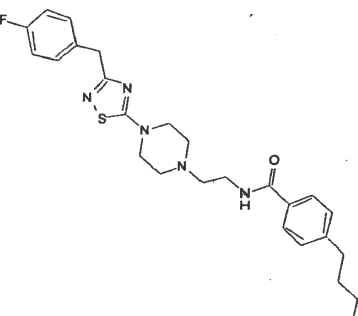
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
66	1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
67	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
68	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
69	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
70	1-[quinolin-8-sulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

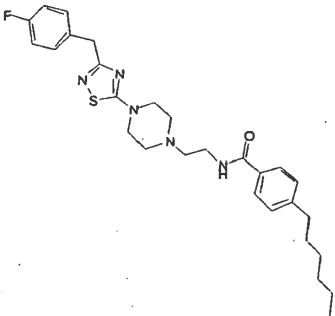
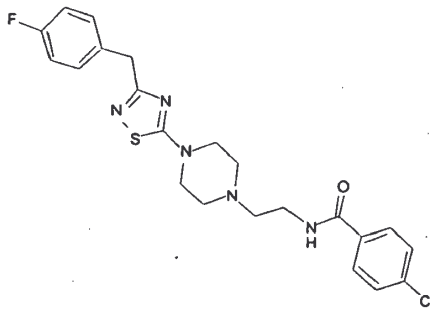
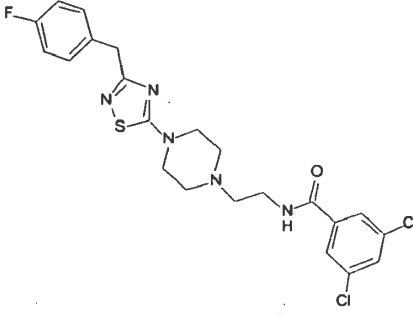
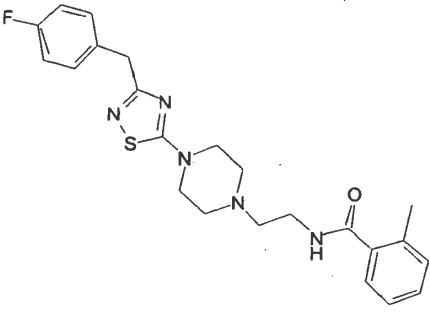
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
71	1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
72	1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
73	1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
75	1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
76	1-(bencilsulfonil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

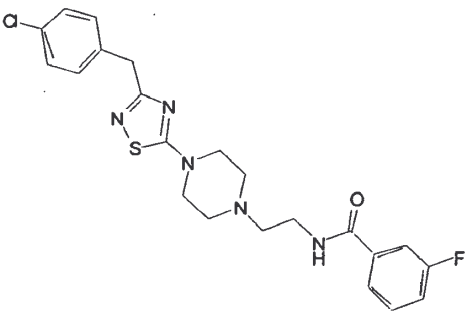
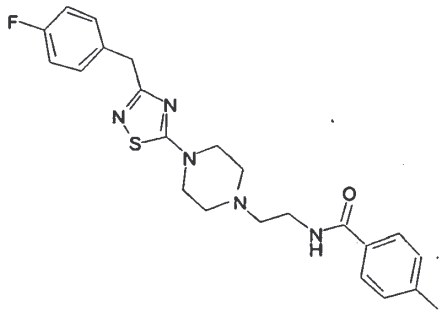
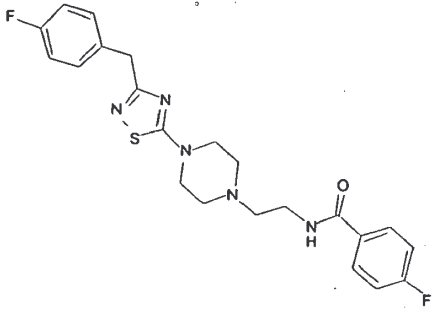
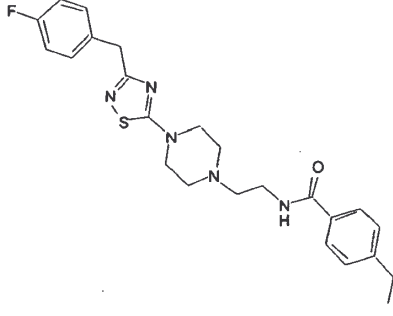
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
77	1-(bencilsulfonyl)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
78	1-(fenilprop-2-ensulfonyl)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
79	1-(fenilprop-2-ensulfonyl)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
80	1-(fenilprop-2-ensulfonyl)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
81	1-(butilsulfonyl)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

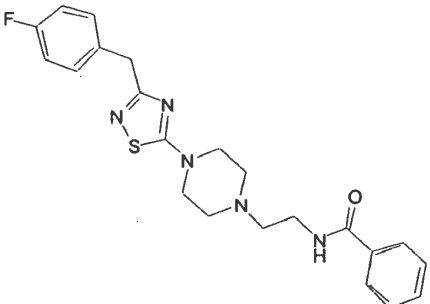
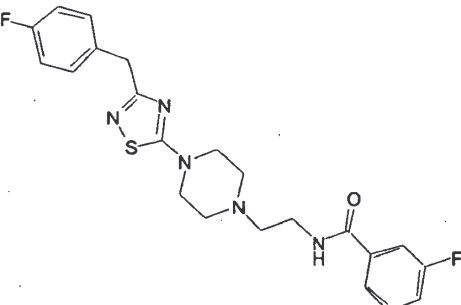
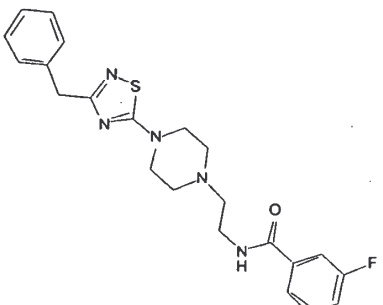
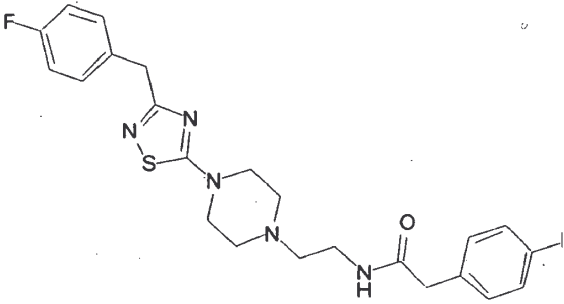
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
82	1-(octilsulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
83	1-(butilsulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
84	1-(etilsulfonil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
85	1-(isopropilsulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
86	1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
87	1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-B103-2-metilpiperazina	
88	1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
89	1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
90	1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
91	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

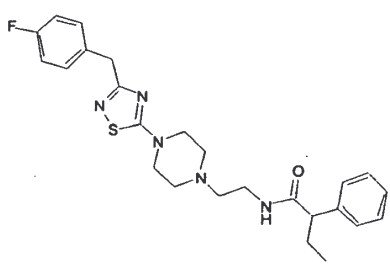
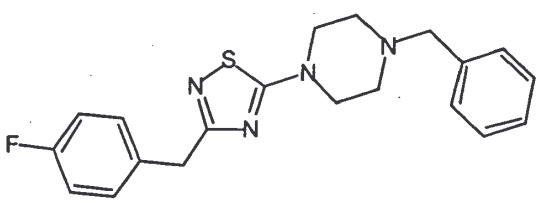
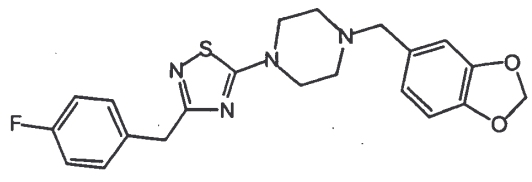
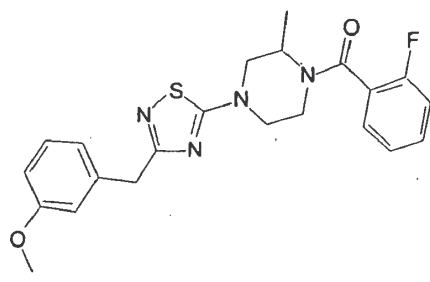
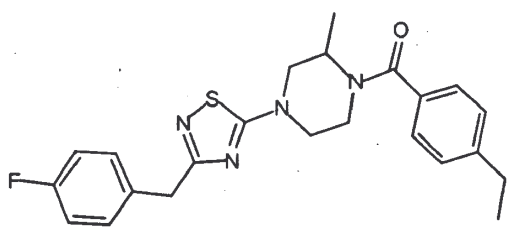
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
92	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
93	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
94	4-pentil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
95	4-butil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
96	4-hexil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
97	4-cloro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
98	3,5-dicloro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
99	2-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	

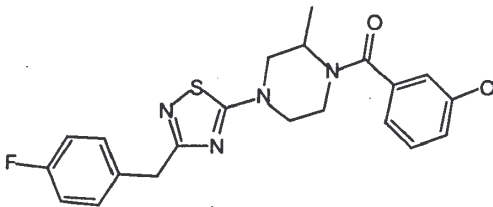
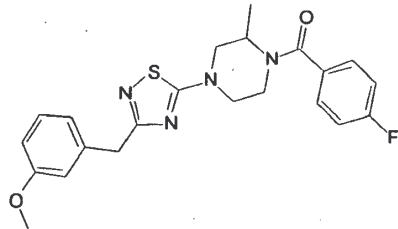
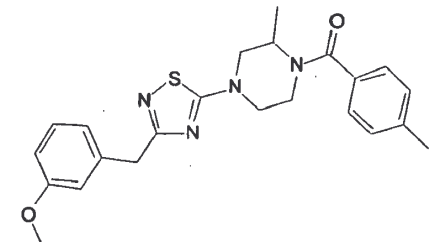
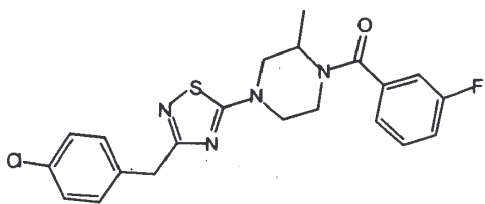
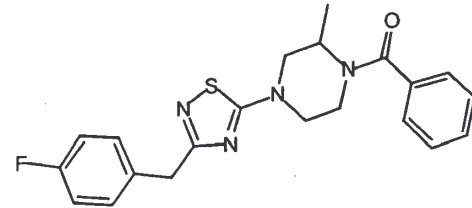
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
100	3-fluoro-N-(2-[4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil)benzamida	
101	4-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
102	4-fluoro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
103	4-etil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	

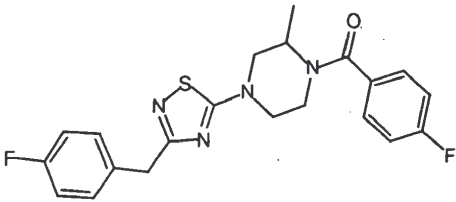
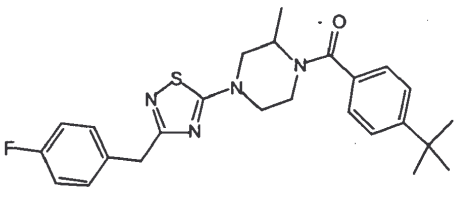
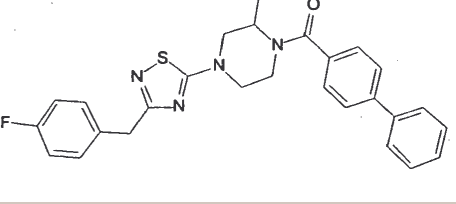
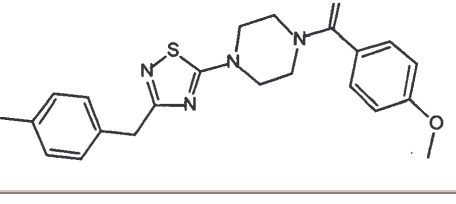
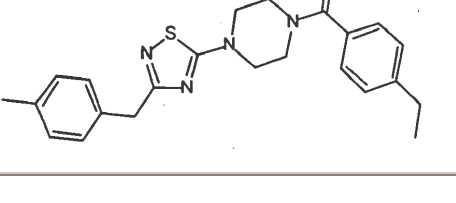
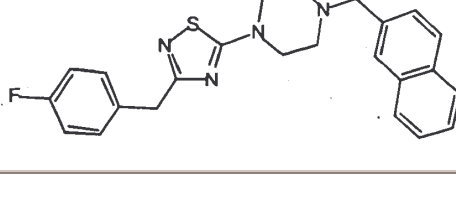
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
104	N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
105	3-fluoro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
106	3-fluoro-N-{2-[4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
107	2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
108	2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	
109	2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	
110	N-bencil-N'-(2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}urea	
111	2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}butanamida	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
112	3-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}propanamida	
113	1-bencil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
114	1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
115	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
116	1-(4-etilbenzoi)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
117	1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
118	1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
119	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
120	1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
121	1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

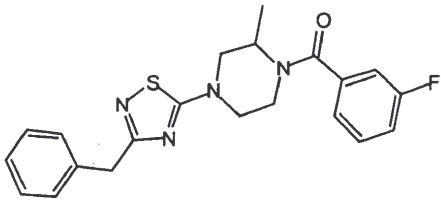
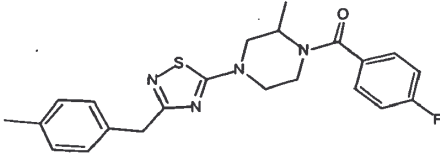
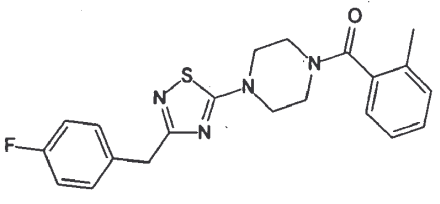
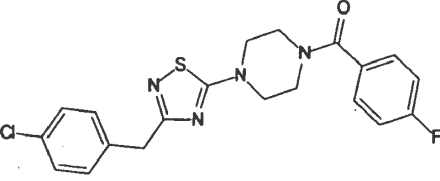
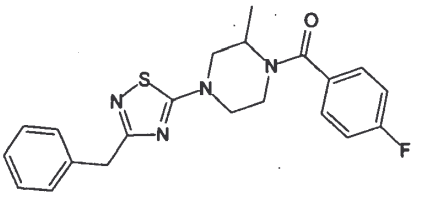
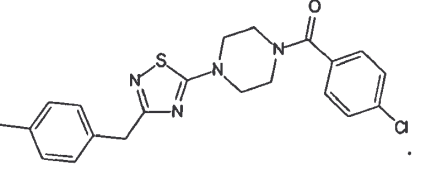
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
122	1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
123	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
124	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
125	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
126	1-benzoil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
127	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
128	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
129	1-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
130	1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
131	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
132	1-(2-naftoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
133	1-(2-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
134	1-(4-pentilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
135	1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
136	1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
137	1-(3,5-diclorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
138	1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
139	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
140	1-(2-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
141	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
142	1-(3-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
143	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
144	1-(3-metilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
145	1-(3-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
146	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
147	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
148	1-(2-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
149	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
150	1-(3-fluorobenzoyl)-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
151	1-(4-fluorobenzoyl)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
152	1-(2-metilbenzoyl)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
153	1-(4-fluorobenzoyl)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
154	1-(4-fluorobenzoyl)-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
155	1-(4-clorobenzoyl)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

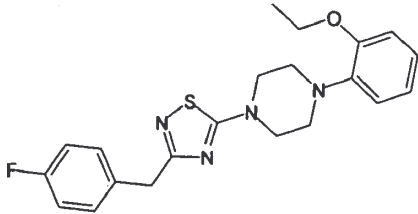
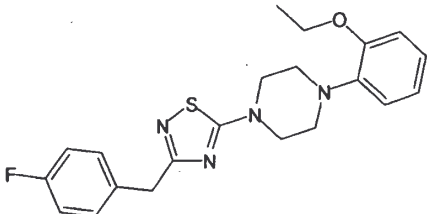
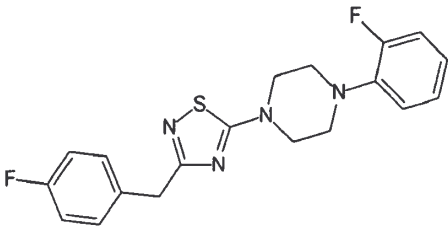
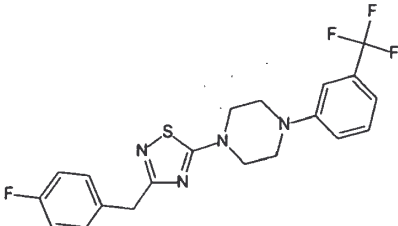
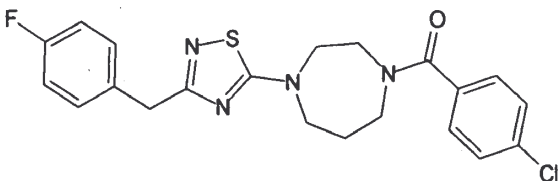
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
156	1-(3-fluorobenzoyl)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
157	1-(3-fluorobenzoyl)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
158	1-benzoyl-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
159	1-(2-fluorobenzoyl)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
160	1-(4-fluorobenzoyl)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
161	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonyl)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metil+B176piperazina	

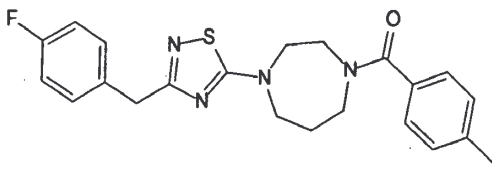
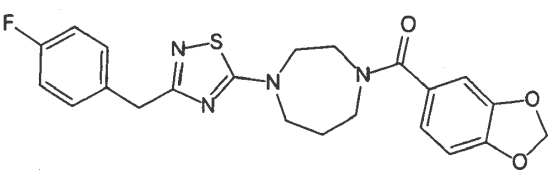
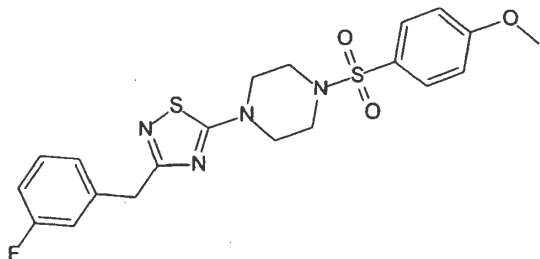
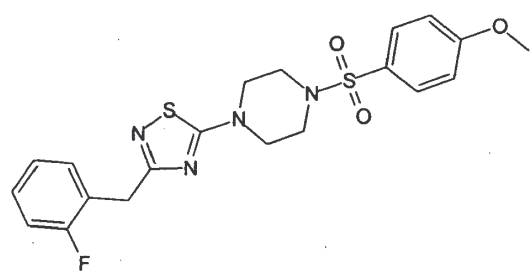
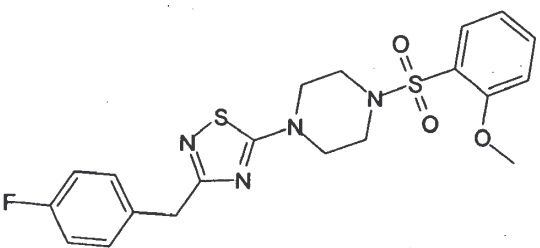
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
162	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
163	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
164	1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
165	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
166	1-(2-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
167	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

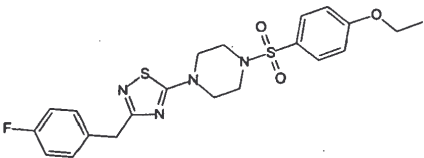
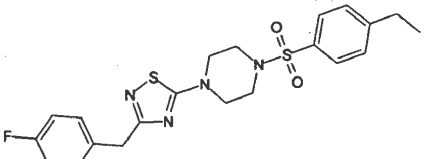
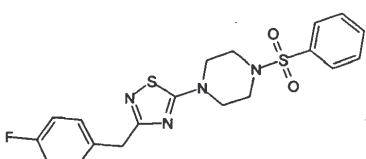
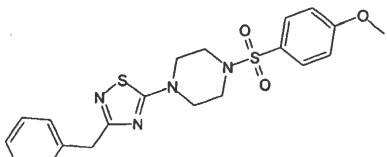
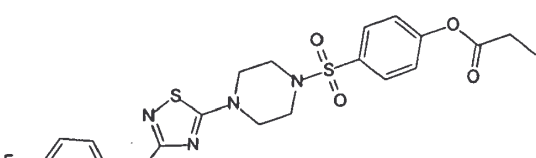
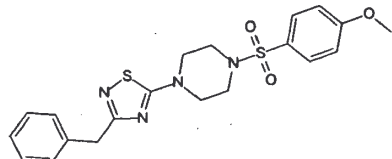
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
168	1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
169	1-benzoil-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
170	1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
171	1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
172	1-(3-nitro-4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
173	1-benzoil-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

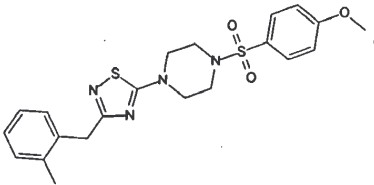
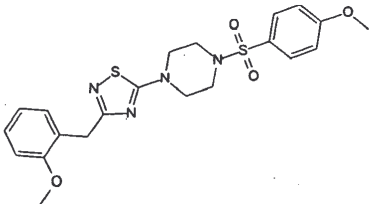
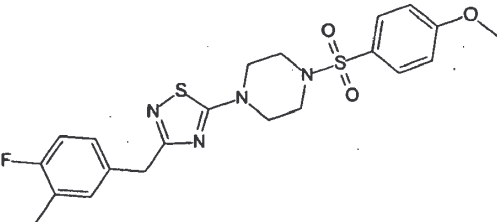
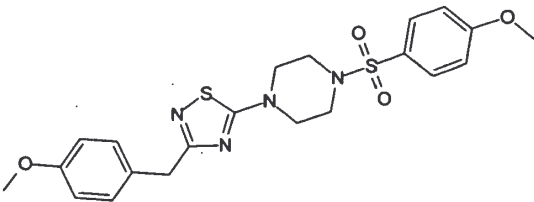
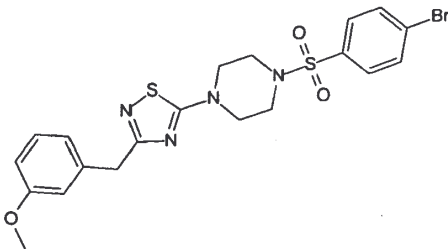
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
174	1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
175	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
176	1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
177	1-(2-cloro-4-nitrobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
178	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
179	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
180	1-(4-terc-butilbenzoi)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
181	1-benzoi-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
182	1-(4-butilbenzoi)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
183	1-(4-terc-butilbenzoi)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
184	1-(4-nitrobenzoi)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
185	1-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
186	1-(2-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
187	1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
188	1-(3-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
189	1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
190	1-(4-metilbenzoi)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano	
191	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonyl)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano	
193	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
194	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
195	1-[2-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
196	1-[4-etoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
197	1-[4-etilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
198	1-fenilsulfonil-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
199	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
200	1-(4-propioniloxi)benceno-sulfonil-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
201	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
202	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metil-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina	
203	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina	
204	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina	
205	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina	
207	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina	

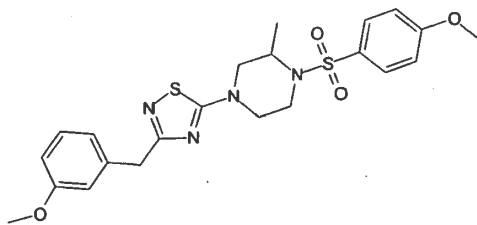
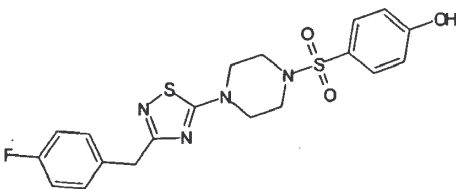
Núm.	Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto
208	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metil-piperazina	
217	1-(4-hidroxibencenosulfonil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

Tabla 2 - actividad biológica de los compuestos ilustrativos

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
60	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	93	0,0013
49	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	77	0,000106
31	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	59	0,000169
68	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	53	0,000255
51	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	94	0,001346
33	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	53	0,002818

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
48	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	91	0,008439
57	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	88	0,010360
115	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	75	0,036080
65	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	78	0,039270
35	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	47	0,047235
116	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	71	0,052160
80	1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	70	0,056880
58	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	58	0,061030
34	1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	66	0,065695
37	1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	48	0,073110
55	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	114	0,078150
63	1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	83	0,080740
117	1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	82	0,084110
118	1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	64	0,091145

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
	il]-2-metilpiperazina		
119	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	72	0,095050
120	1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	120	0,098730
40	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina	77	0,099855
36	1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	52	0,10
52	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	104	0,10
121	1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	64	0,12
78	1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	75	0,13
38	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	78	0,13
122	1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	92	0,14
123	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	95	0,14
124	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	57	0,14
1	4-fenilacetil-1-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	75	0,15
39	1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	25	0,16

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
125	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	68	0,16
189	1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano	85	0,17
79	1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	53	0,17
19	N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	95	0,20
126	126 1-benzoil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	63	0,21
127	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	108	0,23
128	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	95	0,24
129	1-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	61	0,24
2	4-(4-fluorofenilacetil),1-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	54	0,25
130	1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	118	0,25
131	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	91	0,25
107	2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	80	0,26
132	1-(2-naftoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	74	0,26
133	1-(2-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	118	0,29

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
	il]-2-metilpiperazina		
134	1-(4-pentilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	75	0,30
135	1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	73	0,31
136	1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	83	0,34
137	1-(3,5-diclorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	68	0,35
94	4-pentil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	90	0,35
81	1-(butil sulfonil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	80	0,35
138	1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	81	0,36
185	1-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	114	0,38
95	4-butil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	78	0,38
139	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	87	0,40
140	1-(2-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	56	0,45
141	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	75	0,49
142	1-(3-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	72	0,50

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
9	N-(3-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	53	0,52
41	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina	54	0,53
112	3-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}propanamida	91	0,55
143	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	89	0,56
144	1-(3-metilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	64	0,56
89	1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	86	0,60
10	N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	72	0,60
145	1-(3-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	60	0,62
11	N-(4-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	73	0,69
91	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	90	0,71
146	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	94	0,72
92	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	69	0,75
20	N-(2,4-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	106	0,76
21	N-(2,6-diclorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	70	0,79

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
	il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida		
96	4-hexil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	72	0,80
4	1-(4-metoxifenilacetil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	56	0,82
147	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	88	0,84
148	1-(2-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	56	0,86
42	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	33	0,87
22	N-(3-cianofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	59	0,88
43	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	35	0,89
12	N-(2-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	92	0,89
23	N-(2,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	66	0,94
149	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	105	0,98
86	1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	81	1,13
150	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	99	1,14
151	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	73	1,14

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
152	1-(2-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	66	1,15
45	1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	56	1,20
24	N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	124	1,20
13	N-fenil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	71	1,23
97	4-cloro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	68	1,29
46	1-[3-trifluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	64	1,34
90	1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	73	1,41
98	3,5-dicloro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	102	1,42
153	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	53	1,44
8	1-(2-fenilbutanoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	71	1,49
113	1-bencil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	65	1,54
99	2-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	97	1,58
154	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	75	1,58
82	1-(octilsulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	50	1,58

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
155	1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	76	1,64
156	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	86	1,67
25	N-1-naftil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	97	1,69
157	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	70	1,70
14	N-(4-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	70	1,73
111	2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}butanamida	79	1,79
100	3-fluoro-N-{2-[4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	75	1,79
101	4-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	68	1,94
102	4-fluoro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	80	1,99
93	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	91	1,99
186	1-(2-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	94	2,05
108	2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	63	2,06
158	1-benzoil-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	57	2,10
3	1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	76	2,20

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
103	4-etil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	139	2,32
87	1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-B103-2-metilpiperazina	94	2,49
83	1-(butil sulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	36	2,64
190	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano	87	2,77
187	1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	83	2,81
159	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	48	2,85.
160	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	88	2,87
161	1-(1,3-benzodioxol-5-il carbonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metil+B 176piperazina	101	3,36
162	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	101	3,40
84	1-(etilsulfonil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	53	3,48
109	2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	93	3,52
163	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	67	3,61
85	1-(isopropilsulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	69	3,65
104	N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	65	3,82

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
164	1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	60	3,86
15	N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	65	5,01
16	N-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	72	5,68
30	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	51	
77	1-(bencilsulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	81	
5	1-fenilacetil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	83	
6	1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	75	
7	1-[cloro(fenil)acetil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	69	
17	N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	46	
18	N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	41	
26	N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida	70	
27	N-(2;4-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	67	
28	N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	64	
29	N-(3,5-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida	51	

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
	il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida		
47	1-Fenilsulfonil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	129	
50	1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	105	
54	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	60	
56	1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	87	
59	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	42	
61	1-[4-ter-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	47	
62	1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	45	
64	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	58	
66	1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	81	
67	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	41	
69	1-[4-fert-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	31	
70	1-[quinolin-8-sulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	44	
71	1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	33	

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
72	1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina		
73	1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	33	
75	1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina		
76	1-(bencilsulfonil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	40	
88	1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	72	
105	3-fluoro-N-(2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil)benzamida	115	
106	3-fluoro-N-{2-[4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	49	
110	N-bencil-N'-(2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil)urea	77	
114	1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	86	
165	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	133	
166	1-(2-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	123	
167	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	117	
168	1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	91	
169	1-benzoil-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-	91	

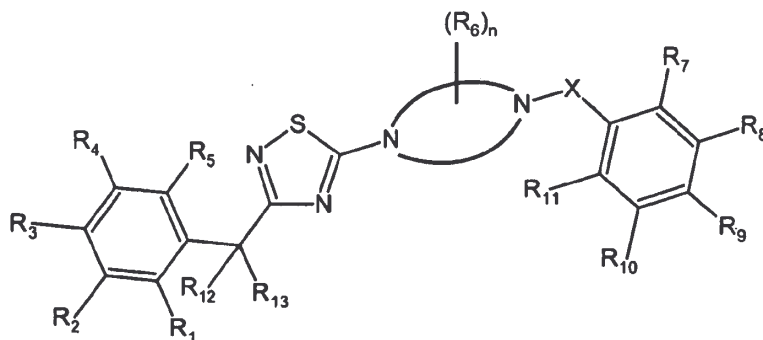
Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
	metilpiperazina		
170	1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	89	
171	1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	86	
172	1-(3-nitro-4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	86	
173	1-benzoil-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	85	
174	1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	83	
175	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	78	
176	1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	77	
177	1-(2-cloro-4-nitrobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	77	
178	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	68	
179	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	68	
180	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	62	
181	1-benzoil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	60	
182	1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	57	

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
183	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	52	
184	1-(4-nitrobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	52	
188	1-(3-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	96	
191	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano	63	
44	1-[3-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	99	0,0571
53	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	83	0,00066
32	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	78	0,0024
193	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	68	0,0048
194	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	102	0,0012
195	1-[2-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	99	0,025
196	1-[4-etoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	42	0,0081
197	1-[4-etilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	84	0,239
198	1-fenilsulfonil-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	25	0,146
199	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-	38	0,0016

Núm.	Nombre	%I	CE50 (µg/mL)
	il]piperazina		
200	1-(4-propioniloxi)benceno-sulfonil-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	80	0,051
201	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	97	0,0021
202	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metil-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	63	0,0075
203	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	61	0,0062
204	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	90	0,0010
205	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	53	0,0011
207	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	83	0,028
208	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metil-piperazina	92	0,0034
217	1-(4-hidroxibencenosulfonil)-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	77	0,033

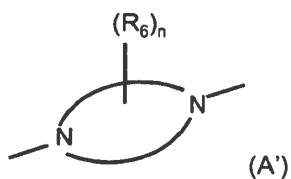
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de 1,2,4-tiadiazol de acuerdo con la fórmula estructural (A)



(A)

donde el grupo divalente representado esquemáticamente por la fórmula estructural (A')



(A')

incluye un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado, opcionalmente monosustituido o poli-sustituido con al menos dos átomos de nitrógeno en el anillo mencionado y con un total de 5 a 7 átomos en el anillo mencionado, y adicionalmente donde:

- R₆ es un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en oxo y alquilo C₁-C₄;
- n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;
- R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, arilo, ariloxi, aril-alquiloxi C₁-C₄, heteroariloxi, bencenosulfonato, amino, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi y halógeno, o dos sustituyentes adyacentes cualesquiera seleccionados del grupo que consiste en R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono del anillo de fenilo a los que están unidos, un anillo saturado o insaturado fusionado a dicho anillo de fenilo y

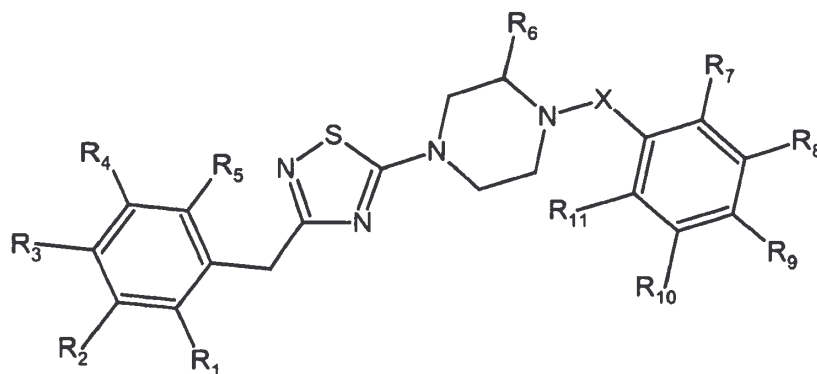
que tiene de 5 a 7 miembros anulares, comprendiendo opcionalmente dicho anillo saturado o insaturado uno o dos átomos de oxígeno y estando sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

- 5 - R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₆, arilo, hidroxilo, acetilo, nitro, trifluorometilo y halógeno; o dos sustituyentes adyacentes cualesquiera seleccionados del grupo que consiste en R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ forman, junto con los átomos de carbono del anillo de fenilo a los que están
- 10 unidos, un anillo saturado o insaturado fusionado a dicho anillo de fenilo y que tiene de 5 a 7 miembros anulares, comprendiendo opcionalmente dicho anillo saturado o insaturado uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno; y cada uno de dichos alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo o anillo fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;
- 15 - R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, aril-alquilo C₁-C₄, arilo y anillos heterocíclicos que contienen N, o R₁₂ y R₁₃ juntos forman un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocíclico; y
- 20 - X es un radical conector seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo; - C(=O)-; -S(=O)₂-; grupos hidrocarbonados no cíclicos saturados divalentes que comprenden de 1 a 6 átomos en la cadena principal, estando seleccionados independientemente cada uno de dichos átomos de la cadena principal del grupo que consiste en carbono, nitrógeno y azufre, y estando sustituido opcionalmente cada uno de dichos átomos de carbono de
- 25 la cadena principal con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo C₁-C₄ y halógeno, siempre que el número de heteroátomos en la cadena principal de dicho grupo hidrocarbonado no cíclico saturado o insaturado divalente sea 0, 1 o 2; y grupos heterocíclicos saturados o insaturados divalentes que
- 30 comprenden de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno en dicho grupo heterocíclico; o X junto con uno de R₇ y R₁₁ forma un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 miembros anulares y estando fusionado al anillo de fenilo que porta dichos uno de R₇ y

R₁₁, comprendiendo opcionalmente dicho anillo saturado o insaturado uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, y comprendiendo opcionalmente dicho anillo saturado o insaturado uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y trifluorometilo o se selecciona del grupo que consiste en -CO-CH=CH-,
 -CH₂-CH=CH- y -SO₂-CH=CH-;

o uno de sus estereoisómeros o solvatos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinados con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de 1,2,4-tiadiazol tiene la fórmula estructural (B)



(B)

donde X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ se definen como en la reivindicación 1, o uno de sus estereoisómeros o solvatos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde X es un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado divalente que comprende de 1 a 3 átomos de carbono pero no un heteroátomo en la cadena principal, y donde cada uno de dichos átomos de carbono en la cadena principal está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo C₁-C₄ y halógeno.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde X se selecciona del grupo que consiste en -CO-CH₂-,

-CO-(CH₂)₂-, -CO-CHR₁₄-, y -CO-CHX'-, donde R₁₄ es alquilo C₁-C₄ y donde X' es halógeno.

5 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde X es un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado divalente que comprende de 1 a 5 átomos de carbono y un solo átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en la cadena principal, y donde cada uno de dichos átomos de carbono en la cadena principal está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
10 oxo, tioxo y alquilo C₁-C₄.

 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde tres de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno, y donde dos sustituyentes adyacentes seleccionados del grupo que consiste en R₁, R₂, R₃, R₄ y
15 R₅ forman, junto con los átomos de carbono del anillo de fenilo a los que están unidos, un anillo de fenilo o metilenodioxo fusionado a dicho anillo de fenilo.

 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde cuatro de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno, y donde uno de
20 R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, arilo, ariloxi, arilalquiloxi C₁-C₄, heteroariloxi, bencenosulfonato, amino, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi y halógeno.

 8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R₁₂ es hidrógeno y R₁₃ se selecciona del grupo que
25 consiste en piperidinilo y morfolinilo.

 9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dos sustituyentes adyacentes seleccionados del grupo que consiste en R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ forman, junto con los átomos de carbono del anillo de fenilo a los que están unidos, un grupo metilendioxo fusionado a dicho
30 anillo de fenilo.

 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde

dicho derivado de 1,2,4-tiadiazol se selecciona del grupo que consiste en:

- 4-fenilacetil-1-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 4-(4-fluorofenilacetil),1-[3-(4-fluorobencil)-1,2, 4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-
- 5 metilpiperazina
- 1-(4-metoxifenilacetil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-
- metilpiperazina
- 1-fenilacetil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-
- 10 metilpiperazina
- 1-[cloro(fenil)acetil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(2-fenilbutanoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- N-(3-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-
- carboxamida
- 15 N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-
- carboxamida
- N-(4-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-
- carboxamida
- N-(2-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-
- 20 carboxamida
- N-fenil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida
- N-(4-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-
- carboxamida
- N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-
- 25 carboxamida
- N-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-
- carboxamida
- N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-
- carboxamida
- 30 N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-
- metilpiperazin-1-carboxamida
- N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-
- 1-carboxamida
- N-(2,4-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-

- 1-carboxamida
N-(2,6-diclorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida
- 5 N-(3-cianofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida
- N-(2,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida
- N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida
- 10 N-1-naftil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida
- N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida
- N-(2,4-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida
- 15 N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-carboxamida
- N-(3,5-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazin-1-carboxamida
- 20 1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 25 1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 30 1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina
- 1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina

	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
5	1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
	1-[3-trifluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
	1-fenilsulfonil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
10	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
	1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
15	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
20	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
	1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
25	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
30	1-[4-ter-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
	1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
	1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

- 1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 5 1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[quinolin-8-sulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 10 1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 15 1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(bencilsulfonil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(bencilsulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 20 1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(butilsulfonil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(octilsulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(butilsulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 25 1-(etilsulfonil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(isopropilsulfonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-B103-2-metilpiperazina
- 30 1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

- 1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 4-pentil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 4-butil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 5 4-hexil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 4-cloro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 10 3,5-dicloro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 2-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 3-fluoro-N-{2-[4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 15 4-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 4-fluoro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 20 4-etil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 3-fluoro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 25 3-fluoro-N-{2-[4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
 2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida
 2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida
 30 2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida
 N-bencil-N'-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}urea
 2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}butanamida

- 3-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}propanamida
- 1-bencil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 5 1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 10 1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 15 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-benzoil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 20 1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 25 1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(2-naftoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(2-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-pentilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 30 1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(3,5-diclorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

- 1-(2-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(3-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 5 1-(3-metilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(3-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 10 1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(2-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metytbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 15 1-(2-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 20 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-benzoil-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 25 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 30 1-(2-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-benzoil-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

- 1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(3-nitro-4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-benzoil-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(2-cloro-4-nitrobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-benzoil-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(4-nitrobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(2-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(3-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano
- 1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano
- 1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano,
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[2-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[4-etoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[4-etilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-fenilsulfonil-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;

- 1-(4-propioniloxi)benceno-sulfonil-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metil-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 5 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 10 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]-2-metil-piperazina; y
- 1-(4-hidroxibencenosulfonil)-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina.
- 15 11. Un derivado de 1,2,4-tiadiazol seleccionado del grupo que consiste en:
- 1-[3-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 20 - 1-[2-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-etoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-etilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-fenilsulfonil-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 25 - 1-(4-propioniloxi)benceno-sulfonil-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metil-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 30 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-4-fluoro-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxi-bencil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibencil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]-2-metil-

piperazina; y

- 1-(4-hidroxibencenosulfonil)-4-[3-(4-fluoro-bencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina.

5 12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende adicionalmente una cantidad terapéutica de uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en agentes neuro-protectores e inhibidores del depósito de α -sinucleína.

10 13. Un derivado de 1,2,4-tiadiazol como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de una α -sinucleopatía.

15 14. El derivado de 1,2,4-tiadiazol de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicha α -sinucleopatía se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de cuerpos de Lewi difusos, la lesión traumática del cerebro, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Niemann-Pick, el síndrome de Hallervorden-Spatz, el síndrome de Down, la distrofia neuroaxonal, la atrofia de múltiples sistemas y la enfermedad de Alzheimer.

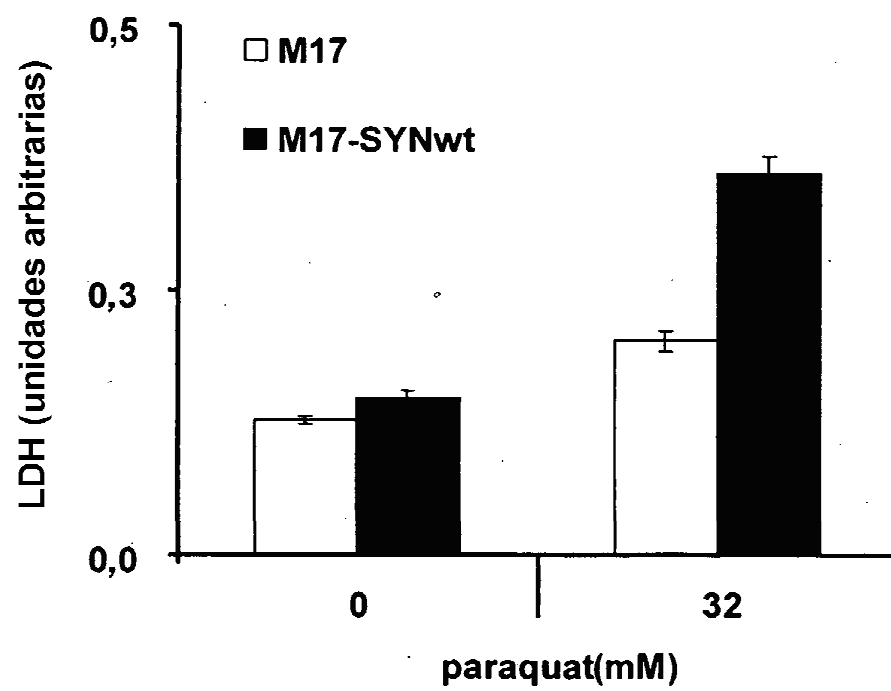


Figura 1

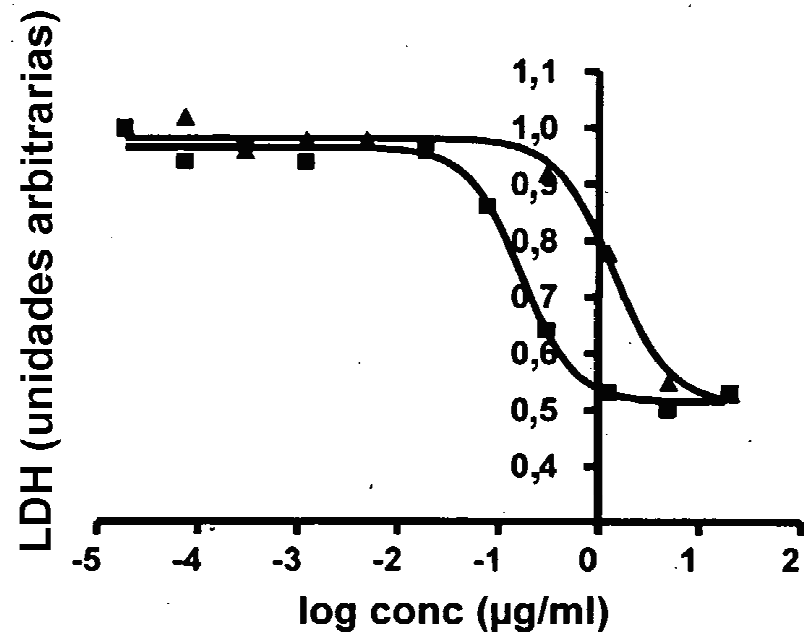


Figura 2

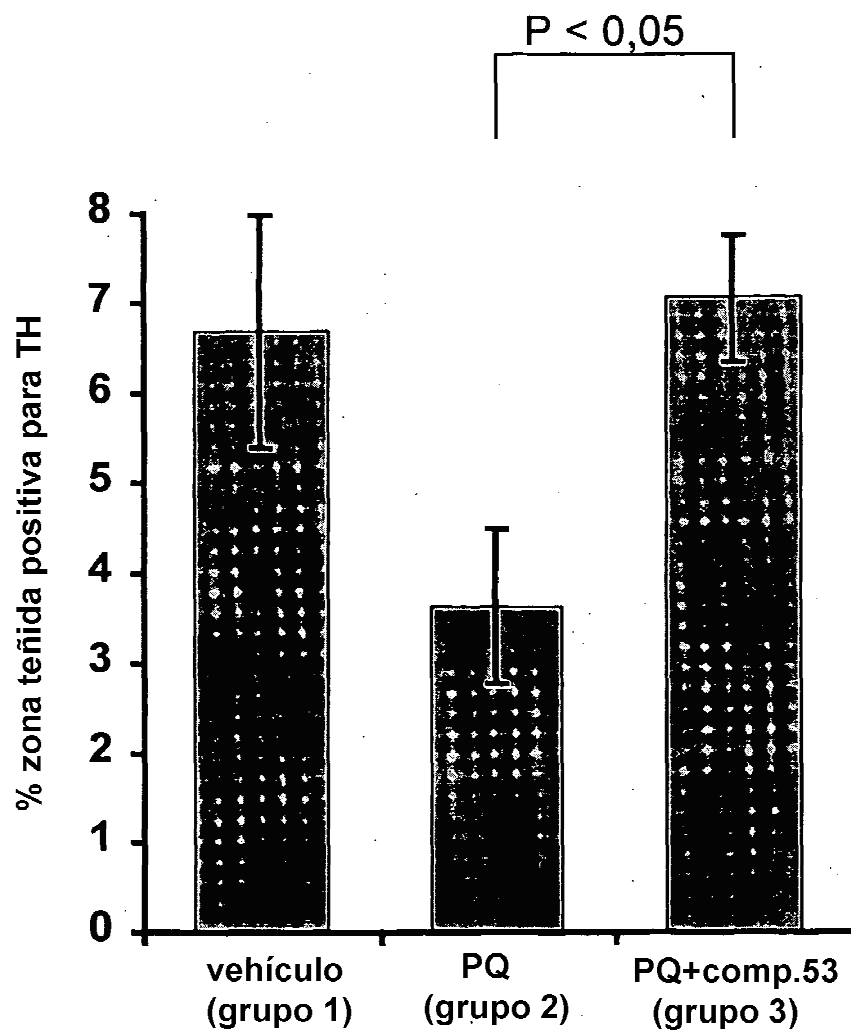


Figura 3