

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0707700-9 A2**

(22) Data de Depósito: 07/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/496
C07D 285/12
C07C 257/14
A61P 25/00

(54) Título: **DERIVADOS DE TIADIAZOL PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

(30) Prioridade Unionista: 07/02/2006 GB 06 02335.2

(73) Titular(es): NV Remynd

(72) Inventor(es): Ellen Gomme, Gerard Griffioen, Hein Roger Duhamel, Ingrid Van Der Auwera, Kristel Marie Edith Coupet, Marleen Lox, Nele Van Damme, Stefaan Wera, Tine Decruy, Tom Van Dooren

(74) Procurador(es): DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007001022 de 07/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/090617 de 16/08/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE TIADIAZOL PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS. A presente invenção refere-se a derivados de 1,2,4-tiadiazol especificamente substituído para uso no tratamento de uma a-sinucleopatia, tal como mal de Parkinson, doença difusa dos corpúsculos de Lewy, lesão cerebral traumática, esclerose amiotrófica lateral, doença de Niemann-Pick, síndrome Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia de sistemas múltiplos e mal de Alzheimer.



PI0707700-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE TIADIAZOL PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos derivados de tiadiazol
5 úteis para tratar certos distúrbios neurológicos caracterizados por amiloido-
gênese de α -sinucleína citotóxica. A invenção também refere-se a métodos
de tratamento ou prevenção de tais distúrbios neurológicos pela administra-
ção de uma composição farmacêutica, compreendendo um ou mais deriva-
dos de tiadiazol em uma quantidade que alivia ou previne as propriedades
10 citotóxicas de α -sinucleína. A presente invenção também refere-se a méto-
dos de preparar novos derivados de tiadiazol, bem como certas classes de
intermediários úteis em tal preparação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

α -Sinucleína é uma proteína neuronal que originalmente foi as-
15 sociada com plasticidade neuronal durante o aprendizado do Mandarin.
Embora seu papel no nível molecular seja no momento largamente evasivo,
parece ter bicamada (ou membrana) de lipídio com propriedades de ligação
importantes para preservar o próprio transporte de vesículas neurotransmis-
soras às extremidades axonais dos neurônios presumivelmente para garantir
20 a própria sinalização na sinapse. À parte de seu papel fisiológico em células
do cérebro, α -sinucleína humana da mesma forma possui características
patológicas que sustena uma pletora de doenças neurodegenerativas inclu-
indo mal de Parkinson, doença difusa dos corpúsculos de Lewy, lesão cere-
bral traumática, esclerose amiotrófica lateral, doença de Niemann-Pick, sín-
25 drome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, a-
trofia de sistemas múltiplos e mal de Alzheimer. Estes distúrbios neurológi-
cos são caracterizados pela presença de polímeros de α -sinucleína insolú-
veis ou agregados que normalmente residem dentro das células neuronais,
embora no caso da mal de Alzheimer, α -sinucleína (ou fragmentos proteolíti-
cos destes) constitua o componente não-amilóide de " β -placas amilóides"
30 extracelulares. Acredita-se amplamente que nas propriedades amiloidogêni-
cas, α -sinucleína rompe a integridade celular levando à disfunção ou morte

de neurônios afetados resultando no declínio motor e/ou cognitivo como é constatado em pacientes que sofrem de tais doenças. A agregação de α -sinucleína é no momento muito mal definido, porém constitui muito provavelmente um processo de múltiplas etapas em que a autopolimerização de α -sinucleína nos agregados insolúveis é precedida pela formação de protofibrilas solúveis de monômeros de α -sinucleína. Auto-associação pode ser ativada pela formação de conformações alternativas de monômeros de α -sinucleína com tendência alta de polimerizar-se. Vários estudos utilizando linhagens de células neuronais ou animais inteiros mostraram que a formação de espécies de oxigênio reativo (em seguida abreviado como ROS) parece estimular amiloidogênese de α -sinucleína nociva. Por exemplo, paraquat (um agente que estimula a formação de ROS dentro da célula) foi reconhecido como um estimulador da agregação de α -sinucleína. Como nos animais, acredita-se que a exposição ao paraquat induz a formação de inclusões de sinucleína, e por conseguinte, a neurodegeneração, especialmente de neurônios dopaminérgicos em seres humanos. Neurônios dopaminérgicos parecem ser particularmente sensíveis porque o metabolismo de dopamina simultâneo pode por um lado contribuir significativamente à carga de tensão oxidativa, porém, pode por outro lado resultar na estabilização cinética de espécies de α -sinucleína protofibrilares altamente tóxicas por dopamina (ou seus derivados metabólicos). Mal de Parkinson é caracterizado por uma perda seletiva de células de substância negra dopaminérgicas e, portanto, o tratamento de animais (ou células neuronais) com paraquat é uma estrutura experimental bem-aceita comum para estudar sinucleopatias, em particular, mal de Parkinson.

À parte de ROS, mutações na região de codificação do gene de α -sinucleína foram da mesma forma identificados como estimuladores de autopolimerização que resulta no começo de doença precoce como é observado em famílias afligidas por tais mutações. Finalmente, expressão aumentada de α -sinucleína da mesma forma promove o começo de doença precoce como comprovado por uma duplicação ou triplicação do gene de α -sinucleína no genoma de alguns indivíduos. O mecanismo molecular por

qual a auto-associação de sinucleína ativa a degeneração celular é no momento largamente desconhecido. Embora tenha sido especulado que agregados insolúveis afetam a integridade celular, foi recentemente sugerido que intermediários protofibrilares solúveis a do processo de agregação são particularmente tóxicos para a célula ao invés de fibrilas insolúveis maduras que podem ser produtos finais inertes ou podem ainda servir como reservatórios citoprotetores de espécies solúveis de outra maneira prejudiciais. Tentativas terapêuticas de inibir a formação de agregados insolúveis podem, portanto, de forma conceitual ser erradas, possivelmente promovendo ainda o progresso de doença.

Ao mesmo tempo que a identificação de mutações de α -sinucleína patológicas inequivocamente revelou um fator causador de uma pleto- ra de distúrbios neurodegenerativos, tratamentos que garantem a supres- são de amiloidogênese de α -sinucleína tóxica não estão atualmente disponí- veis. Apenas os tratamentos sintomáticos de mal de Parkinson existem, os quais apontam por exemplo, níveis de dopamina crescentes para reabaste- cer seu nível diminuído devido à degeneração de neurônios dopaminérgicos, por exemplo, administrando-se L-DOPA ou inibidores de decomposição de dopamina. Embora tais tratamentos suprimam os sintomas da doença até certo ponto, eles são apenas temporariamente eficazes e certamente não reduzem a degeneração neuronal contínua.

Desse modo, há uma necessidade na técnica quanto a projetar novos fármacos para tratamentos terapêuticos que direcionam o mecanismo molecular subjacente de patologias relacionadas à α -sinucleína para reduzir a morte celular neuronal e/ou degeneração.

WO 99/51584 descreve 5-piperazinil-1,2,4-tiadiazóis como inibi- dores de bomba de próton H^+/K^+ -ATPase e, portanto, útil no tratamento de úlcera péptica. Entretanto, estes compostos não são sugeridos para uso na prevenção ou tratamento de distúrbios neurodegenerativos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma classe de derivadoS de 1,2,4-tiadiazol que mostraram contrariar eficazmente ou inibir as proprieda-

des tóxicas de α -sinucleína. A administração destes compostos a pacientes que sofrem de uma doença neurodegenerativa caracterizada por amiloidogênese de α -sinucleína nociva, portanto, constitui um método terapêutico e/ou profilático de tratamento.

- 5 De acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção fornece uma classe de novos derivados de 1,2,4-tiadiazol que têm a fórmula estrutural da reivindicação 1, que são capazes de inibir ou significativamente reduzir a perda instigada por α -sinucleína da integridade da célula neuronal. De acordo com um segundo aspecto, a presente invenção fornece estes
- 10 compostos para uso como medicamentos, mais particularmente para uso no tratamento de α -sinucleopatias. De acordo com este aspecto, a invenção da mesma forma fornece composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz de um ou mais tais derivados de 1,2,4-tiadiazol, as referidas composições sendo úteis para a prevenção e/ou tratamento de uma α -sinucleopatia tal como, porém não limitada a, mal de Parkinson, doença difusa dos corpúsculos de Lewy, atrofia de sistemas múltiplos e mal de Alzheimer. Conseqüentemente, a presente invenção da mesma forma refere-se ao uso dos derivado de 1,2,4-tiadiazol da presente invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção α -sinucleopatias,
- 20 tal como, porém não limitadas a mal de Parkinson, doença difusa dos corpúsculos de Lewy, atrofia de sistemas múltiplos e mal de Alzheimer. Em um terceiro aspecto, a presente invenção fornece um método para preparar tais novos derivados de 1,2,4-tiadiazol em um número limitado de etapas e começar de materiais comercialmente disponíveis ou análogos facilmente obt
- 25 eníveis destes.

DEFINIÇÕES

- Quando utilizado aqui com relação a um grupo de substituição, e a menos que de outra maneira declarado, o termo " C_{1-4} alquila" significa grupos monovalentes de hidrocarboneto acíclico saturado de cadeia linear e ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila,
- 30 propila, n-butila, 1-metiletila (isopropila), 2-metilpropila (isobutila) e 1,1-dimetiletila (terc-butila). Por analogia, o termo " C_{1-6} alquila" refere-se a tais radi-

cais que têm de 1 a 6 átomos de carbono, incluindo 2-metilbutila, n-pentila, dimetilpropila, n-hexila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, e similares.

Quando utilizado aqui com relação a um grupo ligante, e a menos que de outra maneira declarado, o termo " C_{1-6} alquilenos" significa um hidrocarboneto divalente correspondendo ao radical acima definido C_{1-6} alquila, tais como metileno, bis(metileno), tris(metileno), tetrametileno, hexametileno e similares.

Quando utilizado aqui com relação a um grupo de substituição, e a menos que de outra maneira declarado, o termo " C_{3-6} cicloalquila" significa um grupo monovalente de hidrocarboneto saturado mono ou policíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono, tal como por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e similares.

Quando utilizado aqui com relação a um grupo de substituição, e a menos que de outra maneira declarado, o termo "arila" designa qualquer grupo hidrocarboneto monovalente aromático mono ou policíclico tendo de 6 até 30 átomos de carbono tal como, porém, não-limitado a fenila, naftila, antracenila, fenantracila, fluorantenila, crisenila, pirenila, bifenilila, terfenila, picenila, indenila, bifenila, indacenila, benzociclobutenila, benzociclooctenila e similares, incluindo grupos benzo- C_{4-8} cicloalquila fundidos tal como, por exemplo, indanila, tetraidronaftila, fluorenila e similares, todos os referidos radicais sendo opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, amino, trifluorometila, hidroxila, sulfidril e nitro, tal como por exemplo, 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 3,4-diclorofenila, 4-cianofenila, 2,6-diclorofenila, 2-fluorofenila, 3-clorofenila, 3,5-diclorofenila e similares.

Quando utilizado aqui com relação a um grupo de substituição, e a menos que de outra maneira declarado, os termos " C_{1-4} alcóxi", " C_{1-6} alcóxi" e "arilóxi", referem-se a substituintes em que um átomo de carbono de uma C_{1-4} alquila, respectivamente uma C_{1-6} alquila ou um grupo arila (cada deles tal como definido aqui), é ligado a um átomo de oxigênio através de uma ligação simples tal como, porém não-limitado a, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, pentóxi, isopropóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, isopentóxi, fenilóxi, e simi-

lares.

Quando utilizado aqui e a menos que de outra maneira declarado, o termo "estereoisômero" refere-se a todos os isômeros diferentes possíveis bem como formas conformacionais que os compostos de fórmula estrutural (A) podem possuir, em particular todas as formas estereoquimicamente e conformacionalmente possíveis, todos os diastereômeros, enantiômeros e/ou configuradores da estrutura molecular básica. Alguns compostos da presente invenção podem existir em formas tautoméricas diferentes, todos os últimos sendo incluídos dentro do escopo da presente invenção.

10 Quando utilizado aqui e a menos que de outra maneira declarado, o termo "enantiômero" significa cada forma opticamente ativa individual de um composto da invenção, tendo uma pureza óptica ou excesso enantiomérico (como determinado por métodos-padrão na técnica) de pelo menos 80% (isto é, pelo menos 90% de um enantiômero e no máximo 10% do outro enantiômero), preferivelmente pelo menos 90% e mais preferivelmente pelo menos 98%.

Quando utilizado aqui e a menos que de outra maneira declarado, o termo "solvato" inclui qualquer combinação que pode ser formada por um derivado desta invenção com um solvente inorgânico adequado (por exemplo, hidratos) ou solvente orgânico, tal como porém não-limitados a álcoois, cetonas, ésteres, éteres, nitrilas e similares.

O termo " α -sinucleopatia" quando utilizado aqui, a menos que de outra maneira declarado, refere-se a uma doença caracterizada pela presença de deposição patológica de polímeros de α -sinucleína insolúveis ou agregados intracelularmente e/ou extracelularmente. Tais doenças incluem, porém não são limitadas a, mal de Parkinson, doença difusa dos corpúsculos de Lewy, lesão cerebral traumática, esclerose amiotrófica lateral, doença de Niemann-Pick, síndrome de Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia de sistemas múltiplos e mal de Alzheimer.

30 Quando utilizado aqui, o termo "mal de Parkinson" refere-se a uma doença nervosa progressiva crônica caracterizada por neurodegeneração, especialmente degeneração de neurônios dopaminérgicos. Sintomas

incluem postura curvada, tremor em repouso, fraqueza de músculos em repouso, um andar arrastando os pés, impedimentos de articulação, dificuldade de movimento e uma redução eventual de processos mentais e demência.

- 5 O termo agente "neuroprotetor", quando utilizado aqui, refere-se a fármacos ou agentes químicos destinados a prevenir a neurodegeneração, incluindo fármacos que reduzem ou interrompem o progressão da degeneração neuronal.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

- 10 A presente invenção refere-se, em um primeiro aspecto, a um novo grupo, derivados de 1,2,4-tiadiazol nos quais têm propriedades biológicas desejáveis tal como um efeito inibidor sobre a toxicidade mediada por α -sinucleína. Com base nesta atividade inibidora, e o fato que estes compostos não são tóxicos às células neurais, estes compostos são úteis na prevenção e/ou tratamento de α -sinucleopatias. Na expressão mais ampla, a
- 15 classe de novos derivados de 1,2,4-tiadiazol desta invenção pode ser representada pela fórmula estrutural (A) da reivindicação 1, incluindo estereoisômeros, solvatos e sais destes. Esta ampla classe pode ser subdividida em várias subclasses em que cada substituinte R_1 a R_{13} , o grupo divalente (A'),
- 20 e a porção ligante X pode ser definida de uma maneira mais restrita, e independentemente uma da outra. Modalidades exemplares, porém não limitantes de tais subclasses são definidas nas reivindicações 2 a 27.

- A capacidade dos compostos da invenção de inibir a toxicidade mediada por α -sinucleína é baseada em sua atividade no teste de citotoxicidade de α -sinucleína descrito na seção de exemplos aqui. O tratamento de
- 25 camundongos com inibidores do complexo mitocondrial tal como paraquat ou MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina) é uma estrutura experimental bem aceita e geralmente utilizada para estudar a degeneração neuronal. Paraquat ativa a agregação de sinucleína, que supostamente ativa
- 30 uma perda específica de neurônios dopaminérgicos e finalmente um declínio na função de locomoção. Brevemente, um ou mais compostos são administrados aos camundongos que recebem paraquat e o começo da disfunção

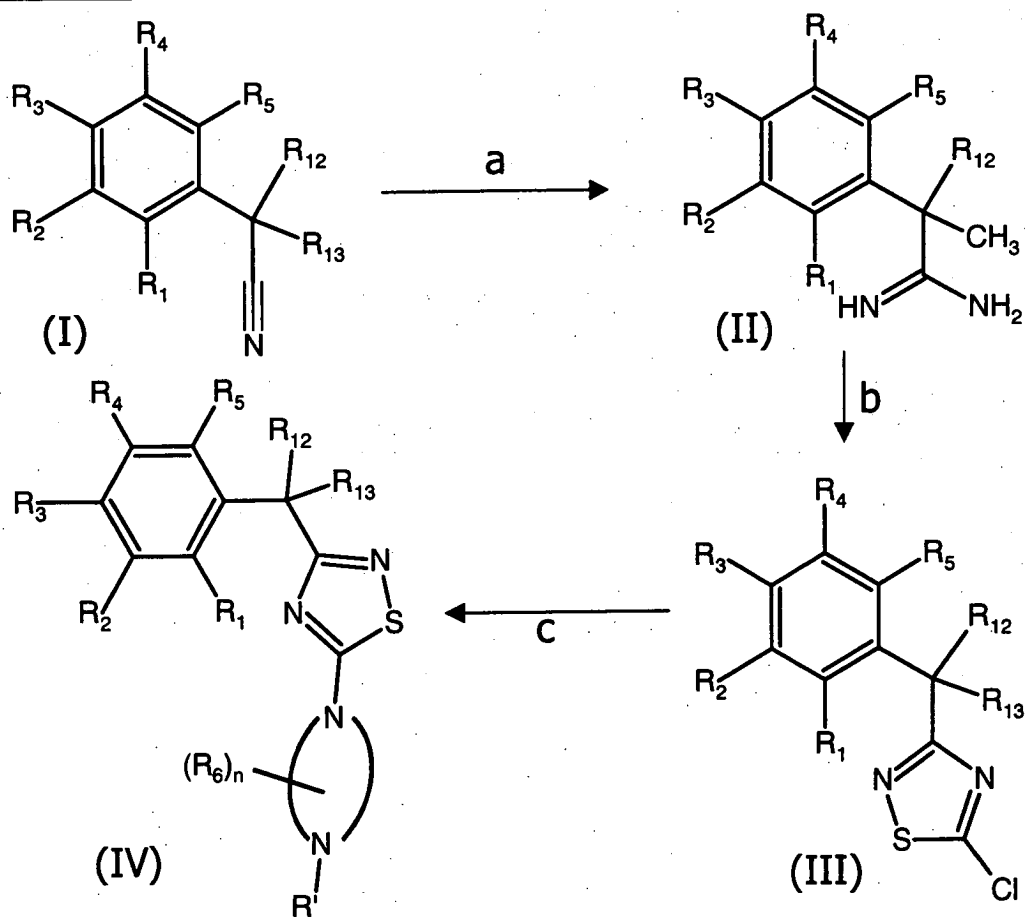
motórica é avaliado utilizando um dispositivo de bastão rotativo. Uma demonstração ou ausência na ocorrência de problemas motores em camundongos tratados com composto (comparado aos camundongos de controle tratados apenas com veículo) indica que o(s) composto(s) inibe(m) a degeneração dependente de sinucleína de células dopaminérgicas.

Nos ensaios utilizados aqui, os compostos foram considerados ser ativos quando inibindo a citotoxicidade de α -sinucleína por mais que 25% relativo aos controles em uma concentração de 20 $\mu\text{g/mL}$ ou mais baixa. Respostas de dose foram realizadas em todos os compostos constatados ser ativos (10 curvas pontuais em duplicata). Embora as propriedades farmacológicas dos compostos descritos nesta invenção variem com mudança estrutural, compostos ativos possuem particularmente EC_{50} 's em um ensaio com base em célula de citotoxicidade de sinucleína em uma faixa de cerca de 0,0001 a 10 μM . Com base nestes resultados, métodos para tratar e prevenir distúrbios ou doenças provocadas por α -sinucleína intracelular citotóxica são fornecidos aqui. Estes métodos compreendem administrar a um indivíduo que sofre de ou está suscetível a uma tal doença ou distúrbio, uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de citotoxicidade de α -sinucleína como definido pela ampla fórmula estrutural (A) da invenção, ou subclasses desta. Quando utilizado aqui, o termo "quantidade eficaz" designa uma quantidade suficiente para realizar resultados bioquímicos ou clínicos desejados ou benéficos. Uma quantidade eficaz pode ser administrada um ou mais vezes. Para propósitos desta invenção, uma quantidade eficaz de um inibidor de citotoxicidade de α -sinucleína é uma quantidade que é suficiente para mitigar, melhorar, estabilizar, reverter, reduzir ou atrasar o progresso de um estado de doença ou condição. Em uma modalidade particular, a "quantidade eficaz" é definida como uma quantidade de composto capaz de prevenir a deposição de agregados ou polímeros de α -sinucleína insolúveis e/ou capazes de prevenir os efeitos citotóxicos ativados por agregação ou polimerização de α -sinucleína, e é uma quantidade que substancialmente reduz os sintomas uma α -sinucleopatia, tal como mal de Parkinson. Outras formas de quantidade eficaz podem ser para o tratamento ou prevenção do

comprometimento do aprendizado ou memória relacionado ao mal de Alzheimer. Quando aqui utilizado, os termos "mamífero", "indivíduo" ou "paciente" com a finalidade de um tratamento terapêutico ou profilático referem-se a qualquer animal classificado como um mamífero, incluindo humanos, animais domésticos e de fazenda, tal como porém não-limitados a cachorros, gatos, porcos, cavalos, ovelha, e similares. Mais particularmente, o mamífero é um ser humano.

Os vários compostos de 1,2,4-tiadiazol da presente invenção podem ser sintetizados de uma maneira eficaz de acordo com os métodos descritos nos exemplos seguintes. Estes métodos compreendem um número limitado de etapas e começam de materiais comercialmente disponíveis, ou facilmente acessíveis. Geralmente, compostos de 1,2,4-tiadiazol que têm a fórmula estrutural (A) podem ser sintetizados de acordo com os esquemas 1 e 2 descritos a seguir:

15 Esquema 1



Na etapa (a) do esquema 1, o derivado de benzonitrila tendo a

fórmula estrutural (I), opcionalmente substituído no anel aromático e/ou na posição alfa ao grupo ciano, pode ser reagido com amônia produzindo a amidina correspondente (II).

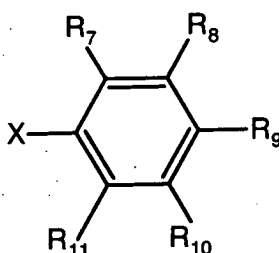
A síntese direta de amidinas de nitrilas e amônio pode ser grandemente facilitada pela presença de grupos de retirada de elétron no derivado de benzonitrila (I). Opcionalmente, esta reação pode ser realizada na presença de uma quantidade eficaz de um ou mais ácidos de Lewis tal como, porém, não limitados a $AlCl_3$ ou $ZnCl_2$ em temperaturas que variam de 20°C até um máximo de 150-200°C. Nitrilas ou cianetos que podem ser utilizados na etapa (a) incluem, porém não são limitados a, 4-Aminobenzilcianeto, 4-bromo-2,2-difenilbutironitrila, 3-clorobenzil-cianeto, 4-clorobenzil-cianeto, cicloexilfenil-acetonitrila, 4-hidroxibenzil-cianeto, α -metilbenzilcianeto, 2-metilbenzil-cianeto, 3-metilbenzil-cianeto, 4-metil-benzilcianeto, 4-ciano-4-fenilcicloexanona, 1-(2,4-diclorofenil)-1-ciclopropilcianeto, 4-fluorofenilacetoneitrila, difenilacetoneitrila, 3,4,5-trimetóxi-fenilacetoneitrila, 2,2-difenilpropionitrila, 4-bromofenilacetoneitrila, 1-fenil-ciclobutanocarbonitrila, 2,6-diclorofenilacetoneitrila, (3,4-dimetoxifenil)-acetoneitrila, 4-nitrofenilacetoneitrila, 1-fenil-1-ciclopropanocarbonitrila, 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarbonitrila, 1-(4-metilfenil)-1-ciclopropano-carbonitrila, 1-fenil-1-cicloexanocarbonitrila, 1-(4-clorofenil)-1-cicloexano-carbonitrila, 1-(4-metilfenil)-1-cicloexanocarbonitrila, 1-(4-metoxifenil)-1-cicloexanocarbonitrila, 2-nitrofenilacetoneitrila, (4-metoxifenil)acetoneitrila, 2,4-diclorofenil-acetoneitrila, (2-metoxifenil)acetoneitrila, cianeto de benzila, 2-cloro-benzilcianeto, 3-fenoxibenzaldeído-cianoidrina, 3-(trifluorometil)-fenilacetoneitrila, (3-metoxifenil)-acetoneitrila, 2-cloro-6-fluorofenilacetoneitrila, 3,4-diclorofenilacetoneitrila, 4-amino-2-clorodifenilacetoneitrila, 2-fluorofenil-acetoneitrila, 3-fluorofenilacetoneitrila, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilacetoneitrila, 3,4-difluorofenilacetoneitrila, 3-bromofenilacetoneitrila, cianeto de 2-cloro-4-fluorobenzila, 1-(2-fluorofenil)-ciclopentanocarbonitrila, 1-(2-fluorofenil)-cicloexano-carbonitrila, 1-(3-fluorofenil)-ciclopentanocarbonitrila, 1-(3-fluorofenil)-cicloexanocarbonitrila, 1-(4-fluorofenil)-ciclopentanocarbonitrila, 1-(4-fluorofenil)-cicloexanocarbonitrila, 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-ciclopentano-carbonitrila, 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-cicloexanocarbonitrila, 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-ciclo-

pentanocarbonitrila, 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-cicloexano-carbonitrila, 2,4-difluorofenilacetonitrila, 2,5-difluorofenilacetonitrila, 2,6-difluorofenilacetonitrila, 4-(trifluorometil)fenilacetonitrila, 2-(trifluorometil)-fenilacetonitrila, 3,5-bis-(trifluorometil)fenilacetonitrila, 2,5-dimetilfenil-acetonitrila, 2-bromofenilacetonitrila,
 5 2,4,6-trimetilbenzilcianeto, 2,3-dicloro-fenilacetonitrila, 3,4-(metilenodióxi)fenilacetonitrila, 1-(4-metoxifenil)-1-ciclopentanocarbonitrila, 1-(4-clorofenil)-1-ciclobutanocarbonitrila, 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetonitrila, 2-(3,5-difluorofenil)-acetonitrila, 2-(4-isobutilfenil)-propanonitrila, 2-[-4[(4-Metilbenzil)-óxi]fenil]acetonitrila, 1-(3-clorofenil)-1-cicloexanocarbonitrila, 3-cloro-5-fluorofenilcetonitrila, 4-(trifluorometóxi)-fenilacetonitrila, 2-fenil-2-piperidinoacetoni-
 10 trila, 4-bromo-2-fluorobenzilcianeto, 2-(4-clorofenil)-2-morfolinoacetonitrila, 1-(4-metoxifenil)-1-ciclopropano-carbonitrila, 2-(4-aminofenil)-3-[4-(dimetilamino)fenil]propanonitrila e 2-(4-hidroxifenil)-2-morfolinoacetonitrila.

De acordo com uma modalidade particular da invenção, os mate-
 15 riais de partida são selecionados a partir do grupo que compreende cianeto de 4-fluorobenzila, cianeto de 4-clorobenzila, cianeto de 4-metilbenzila, cianeto de 3-metoxibenzila e cianeto de benzila.

Alternativamente, uma amidina tendo a fórmula estrutural (II) po-
 20 de ser comercialmente disponível, por exemplo, 2-(2,6-diclorofenil) etanimidamida em sua forma de sal de cloridrato, e pode ser utilizada em seguida como o ponto de partida do esquema 1.

Subseqüentemente, o núcleo de tiadiazol dos compostos desta
 invenção é sintetizado na etapa (b) de uma maneira similar como descrito
 em WO 99/51584. Por exemplo, o composto de amidina tendo a fórmula es-
 25 trutural (II) pode ser reagido com CCl_3SCl para formar o 5-cloro-tiadiazol, 3-substituído correspondente (III) (etapa (b) do esquema 1) que pode, em seguida, ser reagido com um derivado de piperazina para obter um composto final da invenção tendo a fórmula estrutural (IV) em que R' está de acordo com a fórmula



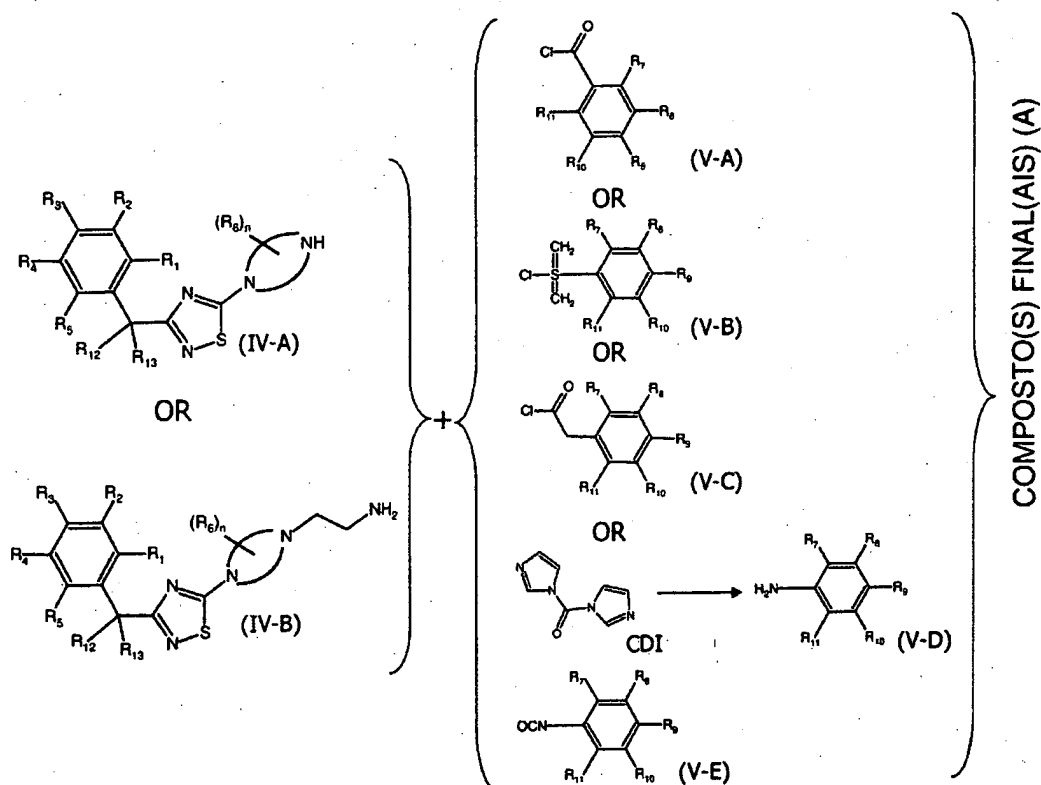
(em que X, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ são como definidos acima), incluindo intermediários que têm a fórmula estrutural (IV-A) (isto é, em que R' é H) e intermediários tendo a fórmula estrutural (IV-B) (isto é, em que R' é aminoetila) mostrada abaixo.

Compostos de piperazina quando utilizados para a reação de deslocamento na etapa (c) diretamente produzindo os compostos da presente invenção incluem, porém não são limitados a, 1-(4-nitrofenil)piperazina, 1-(2-metoxifenil)piperazina, dicloridrato 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, cloridrato de 1-(2-metoxifenil)piperazina, 1-(4-metoxifenil)piperazina, 1-(2-fluorofenil)piperazina, 1-(3-metilfenil) z piperazina, 1-(4-metoxifenil)-2-metilpiperazina, 1-(2,4-difluorofenil)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-oxopiperazina-1-carboxilato de benzila, 1-(2-clorofenil)piperazina, 1-(2-metilfenil)-piperazina, 1-cinamilpiperazina, trans-1-cinamilpiperazina, 1-(4-fluorobenzil)piperazina e 2-metil-4-piperazinoquinolina.

Alternativamente, utilizando o mesmo caminho sintético, outro anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado tendo a fórmula estrutural (A') com pelo menos dois átomos de nitrogênio no referido anel heterocíclico e com um total de 5 a 7 átomos tal como, porém não-limitado a, homopiperazinila, pode ser introduzido no núcleo de tiadiazol. Reagentes comercialmente disponíveis para tal síntese, produzindo os compostos finais da presente invenção com homopiperazinila conectada ao núcleo de tiadiazol, incluem porém não são limitados a 1-(4-bromo-2-fluorobenzil)-1,4-

diazepano, 1-(4-bromo-2-fluorobenzil)-1,4-diazepano, 1-(mesitilmetil)-1,4-diazepano, 1-(4-bromobenzil)-1,4-diazepano, 6-cloro-2-(1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzotiazol, 1-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1,4-diazepano, 1-(4-fluorobenzil)-1,4-diazepano, e 5-(1,4-diazepan-1-il)-3-fenil-1,2,4-tiadiazol.

5 Esquema 2



- Esquema 2 esquematicamente ilustra métodos para preparar compostos de acordo com a fórmula estrutural (A) em que a etapa (c) compreende duas subetapas de reação subsequentes. Em uma primeira subetapa, um composto de tiadiazol tendo a fórmula estrutural (III) pode ser primeiro derivada com o anel heterocíclico opcionalmente substituído por R_6 com pelo menos dois átomos de nitrogênio no referido anel heterocíclico e com um total de 5 a 7 átomos. Exemplos de tais compostos heterocíclicos para uso na etapa (c) para a síntese de intermediários apropriados compreendem, porém não são limitados a, piperazina, 2-metilpiperazina ((R)- (-)-2-metilpiperazina ou (S)-(+)-2-metilpiperazina), trans-2,5-dimetilpiperazina, homopiperazina, 1-(2-aminoetil)piperazina. Desta maneira, os compostos como ilustrado pelas fórmulas estruturais (IV-A) e (IV-B) no esquema 2 po-

dem ser obtidos.

Em uma segunda subetapa de reação compreendida dentro da etapa (c) (esquema 2), estes compostos intermediário tendo as fórmulas estruturais (IV-A) e (IV-B) podem ser reagidos com um reagente suscetível ao ataque nucleofílico por um grupo amino não-terciário, por exemplo, o grupo NH presente nos compostos de acordo com a fórmula estrutural (IVA), ou o grupo amino terminal presente nos compostos de acordo com a fórmula estrutural (IVB). Tais reagentes adequados incluem, porém não são limitados a, cloretos ácidos tal como cloreto de carbonila ou cloreto de sulfonila, ou ácidos ativados tais como anidridos de ácido carboxílico. Cloretos de carbonila particulares para uso nesta subetapa de reação incluem cloreto de benzoíla (como mostrado na fórmula V-A) e cloreto de fenil acetila (como mostrado na fórmula V-C). Cloretos de sulfonila particulares para uso nesta subetapa de reação incluem cloreto de fenilsulfonila (como mostrado na fórmula V-B).

Cloretos de benzoíla (como mostrado na fórmula V-A) adequados para uso na síntese dos compostos da presente invenção incluem, porém não são limitados a, cloreto de benzoíla, cloreto de p-anisoíla, cloreto de 2-bromobenzoíla, cloreto de 4-bromobenzoíla, cloreto de 3-clorobenzoíla, cloreto de pentafluorobenzoíla, cloreto de 2-clorobenzoíla, cloreto de p-toluoíla, cloreto de 4-clorobenzoíla, cloreto de 2,4-diclorobenzoíla, cloreto de 3,4-diclorobenzoíla, cloreto de 4-nitrobenzoíla, cloreto de 4-fluorobenzoíla, cloreto de 2-fluorobenzoíla, cloreto de o-toluoíla, cloreto de m-toluoíla, cloreto de 4-cianobenzoíla, cloreto de 3-nitrobenzoíla, cloreto de 4-terc-butilbenzoíla, cloreto de 4-bifenilcarbonila, cloreto de 3,5-dimetoxibenzoíla, cloreto de 3-fluorobenzoíla, cloreto de 2,6-diclorobenzoíla, cloreto de 4-butilbenzoíla, cloreto de 4-heptiloxibenzoíla, cloreto de 4-hexilbenzoíla, cloreto de 4-hexiloxibenzoíla, cloreto de 4-pentilbenzoíla, cloreto de m-anisoíla, cloreto de 2,6-difluorobenzoíla, cloreto de 2-nitrobenzoíla, cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla, cloreto de 3,4-difluorobenzoíla, cloreto de 2-iodobenzoíla, cloreto de 1-naftoíla, cloreto de o-anisoíla, cloreto de 2,4-difluorobenzoíla, cloreto de 4-(trifluorometil)benzoíla, cloreto de m-anisoíla, cloreto de 2,6-difluoroben-

- zoíla, cloreto de 2-nitrobenzoíla, cloreto de 4-cloro-3-nitro-benzoíla, cloreto de 3,4-difluorobenzoíla, cloreto de 2-iodobenzoíla, cloreto de 1-naftoíla, cloreto de o-anisoíla, cloreto de 2,4-difluorobenzoíla, cloreto de 4-(trifluorometil)benzoíla, cloreto de 3-(clorometil)-benzoíla, cloreto de 4-(clorometil)-benzoíla, cloreto de 3-(diclorometil)-benzoíla, cloreto de 2,3,4,5-tetrafluorobenzoíla, cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla, cloreto de 2,3,4-trifluorobenzoíla, cloreto de 2,4,6-trifluorobenzoíla, cloreto de 4-bromo-2-fluorobenzoíla, cloreto de 2,3,5,6-tetrafluorobenzoíla, cloreto de 3,5-dinitrobenzoíla, cloreto de 4-heptilbenzoíla, cloreto de 4-iodobenzoíla, cloreto de 4-octilbenzoíla, cloreto de 4-pentiloxibenzoíla, cloreto de 4-fenilazobenzoíla, cloreto de 4-propilbenzoíla, 4-clorocarbonilbenzoato de metila, cloreto de 3,5-diclorobenzoíla, cloreto de 3-flúor-4-(trifluorometil)benzoíla, cloreto de 2,6-dimetoxibenzoíla, cloreto de piperoniloíla, cloreto de 2,4-dimetoxibenzoíla, cloreto de 3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepina-6-carbonila, cloreto de 2,3-diidro-1,4-benzodioxina-6-carbonila, cloreto de 2,3-diidro-1,4-benzodioxina-5-carbonila, cloreto de 1-benzofuran-5-carbonila, cloreto de 2,1,3-benzotiadiazol-4-carbonila, cloreto de 2,1,3-Benzotiadiazol-5-carbonila, cloreto de 1,2,3-benzotiadiazol-5-carbonila, cloreto de 2,1,3-benzoxadiazol-5-carbonila, cloreto de 6-quinoxalinecarbonila, cloreto de 4-(2-tienil)-benzoíla, cloreto de 4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazina-7-carbonila, cloreto de 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzoíla, cloreto de 4-(1H-pirazol-1-il)benzoíla, cloreto de 1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonila, cloreto de 1-benzotiofeno-5-carbonila, cloreto de 2,2-dimetil-2,3-diidro-1-benzofuran-7-carbonila, cloreto de 4-[(dipropilamino)sulfonil] benzeno-1-carbonila, cloreto de 4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-benzoíla, cloreto de 2-bromo-5-metoxibenzeno-1-carbonila, cloreto de 5-bromo-2,3,4-trimetilbenzoíla, cloreto de 2-cloro-6-fluorobenzeno-1-carbonila, cloreto de 2,3-dimetilbenzeno-1-carbonila, cloreto de 3,4-dimetilbenzeno-1-carbonila, cloreto de 2-cloro-4-fluorobenzoíla, cloreto de 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalenocarbonila, cloreto de 2-(4-metoxifenóxi)-5-nitrobenzeno-1-carbonila, cloreto de 2,3-difluorobenzoíla, cloreto de 2-flúor-5-(trifluorometil)benzoíla, cloreto de 2,3,6-trifluorobenzoíla, cloreto de 1-isopropil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonila, cloreto de 1-isopropil-1H-1,2,3-benzo-triazol-5-carbonila, cloreto

de 3-flúor-4-metilbenzoíla, cloreto de 3-(ciclopentilóxi)-4-metoxibenzoíla, cloreto de 4-flúor-3-(trifluorometil)benzoíla, cloreto de 2,3-diidro-1-benzofuran-7-carbonila, cloreto de 3-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoíla, cloreto de 1-isopropil-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-carbonila, cloreto de 5-bromo-2,3-diidro-benzo[b]furan-7-carbonila, cloreto de 2,4,6-trimetilbenzoíla, cloreto de 2-(2-tienil)-benzoíla, cloreto de 3-cianobenzoíla, cloreto de acetilsaliciloíla, cloreto 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoíla e cloreto de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoíla.

De acordo com uma modalidade particular, o reagente de cloreto de benzoíla pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em cloreto de 2-fluorobenzoíla, cloreto de 4-etilbenzoíla, cloreto de 4-butilbenzoíla, cloreto de 4-metoxibenzoíla, cloreto de piperoniloíla, cloreto de 4-hexilbenzoíla, cloreto de 3-clorobenzoíla, cloreto de 4-fluorobenzoíla, cloreto de p-toluoíla, cloreto de 3-fluorobenzoíla, cloreto de 4-clorobenzoíla, cloreto de benzoíla, cloreto de 4-terc-butilbenzoíla, cloreto de 4-bifenilcarbonila, cloreto de o-anisoíla, cloreto de 1-naftoíla, cloreto de 2-naftoíla, cloreto de 4-pentilbenzoíla, cloreto de 4-bromobenzoíla, cloreto de 2,4-dimetoxibenzoíla, cloreto de 3,5-diclorobenzoíla, cloreto de 3-bromobenzoíla, cloreto de 2-bromobenzoíla, cloreto de 3-trifluorometilbenzoíla, cloreto de 4-trifluoro-metilbenzoíla e cloreto de 2-etilbenzoíla.

Outros numerosos outros cloretos de carbonila são conhecidos pela pessoa versada na técnica e comercialmente disponíveis para uso como reagente de acilação para uso na etapa de reação ilustrada no esquema 2. Cloretos de carbonila particulares para uso no método da invenção incluem, porém não são limitados a, cloreto de cinamoíla, cloreto de hidrocina-moíla, cloreto de 2-fenilbutirila, cloreto de fenilacetila e cloreto de 4-fluorofenila-cetila.

Cloretos de fenilsulfonila (fórmula estrutural V-B) adequados para uso na síntese dos compostos da presente invenção incluem, porém não estão limitados a, cloreto de 4-fluorobenzenossulfonila, cloreto de 2-mesitile-nossulfonila, cloreto de 4-metoxibenzeno-sulfonila, cloreto de p-toluenossul-fonila, cloreto de pentafluorobenzenossulfonila, cloreto de benzenossulfonila,

cloreto de 4-bromobenzenossulfonila, cloreto de N-acetilsulfanilila, cloreto de
 2,4,6-triisopropil-benzenossulfonila, cloreto de 2-naftalenossulfonila, cloreto
 de 4-cloro-benzenossulfonila, cloreto de 3,5-dicloro-2-hidróxi-benzenossul-
 fonilcloreto; cloreto de 2,5-diclorobenzenossulfonila, cloreto de pipsila, clore-
 5 to de 1-naftalenossulfonila, 2-(clorossulfonil)-benzoato de metila, cloreto de
 4-terc-butilbenzenossulfonila, cloreto de 3-(trifluorometil)benzenossulfonila,
 cloreto de 2-bromobenzenossulfonila, cloreto de 4-acetilbenzenossulfonila,
 cloreto de 2-(trifluorometil)-benzenossulfonila, cloreto de 3,4-diclorobenze-
 nossulfonila, cloreto de 3,4-dimetoxibenzenossulfonila, cloreto de 3-cloroben-
 10 zenossulfonila, cloreto de 2-cloro-4-fluorobenzenossulfonila, cloreto de 3,5-
 diclorobenzenossulfonila, cloreto de 3-cloro-4-fluorobenzenossulfonila, clore-
 to de 2,4-diclorobenzenossulfonila, cloreto de 2,5-dimetoxibenzenossulfonila,
 cloreto de 3-bromobenzenossulfonila, cloreto de 2,3-diclorobenzenossul-
 fonila, cloreto de 5-flúor-2-metilbenzenossulfonila, cloreto de 3-fluorobenze-
 15 nossulfonila, cloreto de 2,3,5,6-tetrametilbenzenossulfonila, cloreto de 3-
 cloro-2-metilbenzenossulfonila, cloreto de 2,5-dibromo-3,6-difluorobenzenos-
 sulfonila, cloreto de 2,6-difluorobenzenossulfonila, cloreto de 2-clorobenze-
 nossulfonila, cloreto de 5-bromo-2-metoxibenzenossulfonila, cloreto de 5-
 cloro-2-metoxibenzenossulfonila, cloreto de 2,4-difluorobenzenossulfonila,
 20 cloreto de 2-cianobenzenossulfonila, cloreto de 2-cloro-5-(trifluorometil)-
 benzenossulfonila, cloreto de 4-bromometilbenzenossulfonila, cloreto de 2,4-
 dimetoxibenzenossulfonila, cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonila, ácido
 4-(clorossulfonil)-benzóico, cloreto de 3-nitrobenzenossulfonila, cloreto de 4-
 nitrobenzenossulfonila, cloreto de 2-(metilsulfonil)-benzenossulfonila, cloreto
 25 de 4-(metilsulfonil)-benzenossulfonila, ácido 3-(clorossulfonil)-benzóico, clo-
 reto de 2,4-dicloro-5-metilbenzenossulfonila, cloreto de 4-(trifluorometóxi)-
 benzenossulfonila, cloreto de 2-metóxi-4-nitrobenzenossulfonila, cloreto de
 4-bromo-2-clorobenzenossulfonila, cloreto de 2,3-diidro-1-benzofuran-5-sul-
 fonila, cloreto de 2,3-diidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonila, cloreto de 1,3-ben-
 30 zotiazol-6-sulfonila, cloreto de 2,1,3-benzotiadiazol4sulfonila, cloreto de
 2,1,3-benzotiadiazol-5-sulfonila, cloreto de 2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonila,
 cloreto 3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepina-7-sulfonila, cloreto de 4-metil-3,4-

- diidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonila, cloreto de 4-(1,3-oxazol-5-il) benzenossulfonila, cloreto de 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzenossulfonila, cloreto de 4-(1H-pirazol-1-il)benzenossulfonila, cloreto de 4-(3-cloro-2-cianofenóxi) benzeno-1-sulfonila, ácido 5-clorossulfonil-2-hidroxibenzóico, cloreto de 4-bromo-2,5-difluorobenzeno-1-sulfonila, cloreto de 4-(acetilamino)-3-clorobenzeno-1-sulfonila, cloreto de 3,5-di-(trifluorometil)-benzeno-1-sulfonila, cloreto de 2-fluorobenzenossulfonila, cloreto de 4-metil-3-nitrobenzeno-1-sulfonila, cloreto de 5-cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonila, cloreto de 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzenossulfonila, 3-(clorossulfonil)-4-metóxi-benzoato de metila, cloreto de 4-bromo-2-(trifluorometil)-benzenossulfonila, cloreto de 2,2-dimetil-6-cromanossulfonila, cloreto de 4-(morfolina-4-sulfonil) benzenossulfonila, cloreto de 4-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzenossulfonila, cloreto de 3-(2-metil-4-pirimidinil)benzeno-sulfonila, cloreto de 2-ciano-5-metilbenzenossulfonila, cloreto de 2,5-dimetilbenzeno-sulfonila, cloreto de 4-cloro-3-(trifluorometil)-benzenossulfonila, cloreto de 4-bromo-2-metilbenzeno-1-sulfonila, cloreto de 2-cloro-4-(trifluorometil)-benzeno-1-sulfonila, cloreto de 2-cloro-4-cianobenzeno-1-sulfonila, cloreto de 2,6-dicloro-4-(trifluoro-metil)benzeno-1-sulfonila, cloreto de 3,4-difluorobenzeno-1-sulfonila, cloreto de 2-iodobenzeno-1-sulfonila, cloreto de 4-metil-1-naftalenossulfonila, cloreto de 4-(trifluorometil)benzeno-1-sulfonila, cloreto de 2,6-diclorobenzeno-1-sulfonila, cloreto de 2-(trifluorometóxi)benzeno-1-sulfonila, cloreto de 4-cianobenzeno-1-sulfonila, cloreto de 4-butoxibenzeno-1-sulfonila, cloreto de 2,3,4-trifluorobenzeno-1-sulfonila, cloreto de 4-bromo-2-(trifluorometóxi)benzeno-1-sulfonila, cloreto de 3-cianobenzeno-1-sulfonila, cloreto de 3-cloro-4-metilbenzeno-1-sulfonila, cloreto de 4-bromo-2-etilbenzeno-1-sulfonila, cloreto de 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalenossulfonila, cloreto de 4-(2-Cloro-6-nitrofenóxi)benzeno-1-sulfonila, cloreto de 3,5-dicloro-4-(2-cloro-4-nitrofenóxi)benzeno-1-sulfonila, cloreto de 4-pentilbenzeno-1-sulfonila, cloreto de 4-etilbenzeno-1-sulfonila, cloreto de 4-propilbenzeno-1-sulfonila, cloreto de 4-butilbenzeno-1-sulfonila, cloreto de 3-toluenossulfonila, cloreto de 4-isopropilbenzeno-sulfonila, cloreto de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzeno sulfonila, cloreto de 4-(2-Metoxifenóxi)benzenossulfonila, cloreto de 4-(2-clorofenóxi)

benzenossulfonila, cloreto de 4-(2-Metilfenóxi)benzenossulfonila, cloreto de 4'-cloro(1,1'-bifenil)-4-sulfonila, cloreto de 4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-sulfonila, cloreto de 4'-metóxi-(1,1'-bifenil)-4-sulfonila, cloreto de 3',4'-dicloro-(1,1'-bifenil)-4-sulfonila, cloreto de 4-fenoxibenzenossulfonila, cloreto de 4'-metil-(1,1'-bifenil)-4-sulfonila, cloreto de 5-bromo-2,3-diidrobenzo[b]furan-7-sulfonila, cloreto de 3,4,5-trifluorobenzenossulfonila, cloreto de 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzenossulfonila, cloreto de 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)benzenossulfonila, cloreto de 1-acetil-5-indolinesulfonila, cloreto de 3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)benzenossulfonila e cloreto de 1,3-benzodioxol-5-sulfonila.

10 Cloretos de fenilacetila (fórmula estrutural V-C) adequados para uso na síntese dos compostos da presente invenção incluem, porém não são limitados, cloreto de fenilacetila, cloreto de 4-metoxifenilacetila, cloreto de 2-(2-naftil)acetila, cloreto de 2-(3,5-difluorofenil)etanoíla, cloreto de 2-(1-naftil)etanoíla, cloreto de 4-clorofenilacetila, cloreto de 3-metoxifenilacetila, e
15 cloreto de 4-fluorofenilacetila.

Os compostos intermediários tendo as fórmulas estruturais (IV-A) e (IV-B) podem da mesma forma ser reagidos com um isocianato (fórmula estrutural V-E mostrada acima) para produzir os compostos finais em que X compreende uma ligação de uréia.

20 Isocianatos adequados para uso na síntese dos compostos da presente invenção incluem, porém não são limitados a, Isocianato de 4-fluorofenila, Isocianato de fenila, Isocianato de m-tolila, Isocianato de p-tolila, Isocianato de 4-clorofenila, 4-isocianatobenzoato de etila, Isocianato de 2-fluorofenila, Isocianato de 3-fluorofenila, Isocianato de alfa,alfa,alfa-trifluoro-
25 otolila, Tolileno-2,4-diisocianato, Tolileno 2,6-diisocianato, Isocianato de 4-metoxifenila, Isocianato de 4-bromofenila, Isocianato de 2-metoxifenila, Isocianato de 3-metoxifenila, Isocianato de 2,4-diclorofenila, Isocianato de o-tolila, Isocianato de 3,4-diclorofenila, Isocianato de 2-nitrofenila, Isocianato de 4-nitrofenila, Isocianato de 2,4-difluorofenila, Isocianato de 2-bromofenila, Isocianato de 2,6-difluorofenila, Isocianato de 2-(trifluorometóxi)fenila, Isocianato de
30 2-cloro-5-(trifluorometil)fenila, Isocianato de 4-cloro-2-(trifluorometil)fenila, Isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenila, Isocianato de 2,5-difluorofenila, Iso-

cianato de 4-(trifluorometóxi)fenila, Isocianato de 2-etoxifenila, Isocianato de 4-etoxifenila, Isocianato de 4-isopropilfenila, Isocianato de 3-acetilfenila, Isocianato de 2,6-diisopropilfenila, Isocianato de 3-bromofenila, Isocianato de 3,5-diclorofenila, Isocianato de 4-flúor-3-nitrofenila, Isocianato de 3,5-dimetilfenila, Isocianato de 3,5-bis(trifluorometil)fenila, Isocianato 3-cianofenila, Isocianato de 4-(metiltio)-fenila, Isocianato de 2-etilfenila, Isocianato de 2,6-dimetilfenila, Isocianato de alfa,alfa,alfa-trifluoro-p-tolila, Isocianato de 2,3-diclorofenila, Isocianato de 4-metil-3-nitrofenila, Isocianato de 2,4-dimetoxifenila, Isocianato de 4-(clorometil)-fenila, Isocianato de 4-Bromo-2-clorofenila, Isocianato de 2-bromo-4,6-difluorofenila, Isocianato de 4-bromo-2-fluorofenila, Isocianato de 4-(dimetilamino)fenila, Isocianato de 2-flúor-5-metilfenila, Isocianato de 4-flúor-2-nitrofenila, Isocianato de 2-flúor-3-(trifluorometil)fenila, Isocianato de 2-flúor-5-(trifluorometil)fenila, Isocianato de 2-flúor-6-(trifluorometil)fenila, Isocianato de 4-flúor-2-(trifluorometil)-fenila, Isocianato de 4-flúor-3-(trifluorometil)fenila, Isocianato de 4-(heptilóxi)fenila, Isocianato de 2-iodofenila, Isocianato de 2-naftila, Isocianato de 2-n-propilfenila, Isocianato de 4-(trifluorometiltio)fenila, Isocianato de 2,3,4-trifluorofenila, Isocianato de 2,6-diclorofenila, Isocianato de 3-nitrofenila, Isocianato de 3-clorofenila, Isocianato de 2-clorofenila, Isocianato de 1-naftila, Isocianato de 2,3-dimetilfenila, Isocianato de 3-cloro-4-fluorofenila, Isocianato de 2,5-dimetilfenila, Isocianato de 3,4-difluorofenila, Isocianato de 2,3-diidro-1-benzofuran-5-ila, Isocianato de 2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ila, Isocianato de 6-flúor-4H-1,3-benzodioxin-8-ila, Isocianato de 2,1,3-benzotiadiazol-4-ila, Isocianato de 3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ila, Isocianato de 3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenila, Isocianato de 2-(metiltio)fenila, Isocianato de 2-(terc-butil)fenila, Isocianato de 4-(terc-butil)fenila, Isocianato de 3-cloro-2-metilfenila, Isocianato de 4-butil-2-metilfenila, Isocianato de 2-etil-6-metilfenila, Isocianato de 4-cloro-3-nitrofenila, Isocianato de 4-bromo-2-metilfenila, Isocianato de 3-(metiltio)fenila, Isocianato de 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalenila, Isocianato de 5-flúor-2-metilfenila, Isocianato de 4-fenoxifenila, Isocianato de 4-metóxi-2-metilfenila, Isocianato de alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolila, Isocianato de 2,6-dibromo-4-isopropilfenila, Iso-

cianato de 2,6-dimetoxifenila, 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-ila, 1-(3-isocianatofenil)-1h-pirrol, 1-(4-isocianatofenil)-1H-pirrol, Isocianato de 3,5-dimetoxifenila e Isocianato de 2,4,6-triclorofenila.

Alternativamente, intermediários que têm a fórmula estrutural (IV-A) ou (IV-B) podem ser derivados com um agente de carbonilação tal como, porém não-limitado a, trisfosgênio, carbonil diimidazol (em seguida abreviado como CDI) ou carbonil ditriazol. O composto de imidazo-carbonila resultante pode em seguida ser reagido com um composto de amino, particularmente um derivado de anilina em que R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} são como definidos acima, desse modo fornecendo outros compostos da invenção. A carbonilação e também a formação de uréia com uma amina podem ser mais particularmente realizadas em um procedimento de um pote. Compostos de aminos adequados para a reação posterior incluem arilaminas, arilalquilaminas, arilalquenilaminas, arilalquinilaminas em que o referido um ou mais dos átomos de carbono na porção de alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado a partir do grupo que compreende O, N e S, e em que cada um dentre os referidos compostos de amino é opcionalmente substituído.

Derivados de anilina adequados para a etapa de reação acima incluem, porém não estão limitados à, 2,6-dimetilanilina, 2-metilanilina, 3-fluoroanilina, 4-etilanilina, 2, 4-dimetoxianilina, 2,6-dicloroanilina, 3-cianoanilina e 2,4-fluoroanilina.

Quando a etapa (c) compreender duas subetapa como descrito aqui acima, a ordem de realizar as reações diferentes não é crítica para a invenção e, portanto, pode ser mudada. Por exemplo, o anel heterocíclicos opcionalmente substituído com pelo menos dois átomos de nitrogênio no referido anel heterocíclico e com um total de 5 a 7 átomos pode ser reagido primeiro com um dos reagentes que tem a fórmula estrutural (V-A), (V-B), ou (V-C), ou CDI seguido por reação com um composto tendo a fórmula estrutural (V-D). O composto resultante pode em seguida ser utilizado para reação

com o 5-cloro-tiadiazol 3-substituído tendo a fórmula estrutural (III) para produzir um composto final de acordo com a invenção.

A descrição anterior fornece um esquema de síntese geral para preparar os compostos de 1,2,4-tiadiazol da presente invenção. Uma lista de
5 compostos, exemplares, porém não-limitados, que foram sintetizados de acordo com os métodos descritos é fornecida na Tabela 1 aqui.

Os derivados de 1,2,4-tiadiazol tendo a fórmula estrutural anterior (A) podem ser na forma de um sal farmaceuticamente aceitável. O último inclui qualquer sal de adição não-tóxico terapeuticamente ativo em que com-
10 postos de 1,2,4-tiadiazol que têm a fórmula geral (A) podem formar-se com um agente de formação de sal. Tais sais de adição podem convenientemente ser obtidos tratando-se o referido derivado da invenção com uma base ou ácido de formação de sal apropriado. Por exemplo, derivados tendo propriedades básicas podem ser convertidos na forma de sal de adição de ácido
15 não tóxico, terapeuticamente ativo correspondente tratando-se a forma de base livre com uma quantidade adequada de um ácido apropriado seguindo os procedimentos convencionais. Exemplos de tais ácidos de formação de sal apropriados incluem, por exemplo, ácidos inorgânicos que resultam na formação de sais tais como, porém não-limitados a hidroaleto (por exemplo,
20 cloridrato e bromidrato), sulfato, nitrato, fosfato, difosfato, carbonato, bicarbonato, e similares; e ácidos monocarboxílicos ou dicarboxílicos orgânicos resultando na formação de sais tais como, por exemplo, acetato, propanoato, hidroxiacetato, 2-hidroxipropanoato, 2-oxopropanoato, lactato, piruvato, oxalato, malonato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzoato, 2-hidróxi-benzoato, 4-amino-2-
25 hidroxibenzoato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, salicilato, p-amino-salicilato, pamoato, bitartarato, canforsulfonato, edetato, 1,2-etanodissulfonato, fumarato, glicoeptonato, gliconato, glutamato, hexilresorcinato, hidroxinaftoato, hidroxietanossulfonato, mandelato, metilsulfato, pantotenato, estearato, bem como sais derivados de ácidos etanodióico, propanodióico, butanodióico, (Z)-2-butenodióico, (E)-2-butenodióico, 2-hidroxibutanodióico, 2,3-diidroxibutano-dióico, 2-hidróxi-1,2,3-propanotricarboxílico e cicloexanossul-

fâmico e similares.

Os derivados de 1,2,4-tiadiazol da fórmula geral (A) tendo propriedades ácidas podem ser convertidos de uma maneira similar na forma de sal de adição de base não-tóxico, terapeuticamente ativo correspondente.

- 5 Exemplos de bases de formação de sal apropriadas incluem, por exemplo, bases inorgânicas como hidróxidos metálicos tal como, porém, não-limitados àqueles dentre metais de álcali e alcalino-terrosos como cálcio, lítio, magnésio, potássio e sódio, ou zinco, resultante no sal de metal correspondente; bases orgânicas tal como, porém, não limitadas à amônia, alquilaminas, 10 benzatina, hidrabamina, arginina, lisina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etileno-diamina, N-metilglicamina, procaína e similares.

- Condições de reação para tratar os derivados de 1,2,4-tiadiazol que têm a fórmula estrutural (A) desta invenção com uma base ou ácido de 15 formação de sal apropriado são similares às condições-padrão que envolvem o mesmo ácido ou base, porém, compostos orgânicos diferentes com propriedades básicas ou ácidas, respectivamente. Preferivelmente, devido a seu uso em uma composição farmacêutica ou na fabricação de um medicamento para tratar doenças específicas, o sal farmaceuticamente aceitável 20 será determinado, isto é, a base ou ácido de formação de sal será selecionado para dar maior solubilidade em água, toxicidade mais baixa, maior estabilidade e/ou taxa de dissolução mais lenta ao derivado desta invenção.

- Para adequadamente utilizar um composto de 1,2,4-tiadiazol descrito nesta invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável, pró-fármaco 25 ou solvato deste, para o tratamento terapêutico (incluindo tratamento profilático) de mamíferos incluindo humanos, é formulado normalmente de acordo com a prática farmacêutica-padrão como uma composição farmacêutica incluindo um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis apropriados.

- Em outra modalidade, esta invenção fornece combinações, 30 preferivelmente combinações sinérgicas, de um ou mais derivados representados pela fórmula geral (A) com um ou mais fármacos biologicamente ativos preferivelmente selecionados a partir do grupo que consiste em agentes

neuroprotetores e inibidores de deposição de α -sinucleína. Como é convencional na técnica, a avaliação de um efeito sinérgico em uma combinação de fármaco pode ser feita analisando-se a quantificação das interações entre fármacos individuais, utilizando o princípio de efeito

5 mediano descrito por Chou e outros, *Adv. Enzyme Reg.* (1984) 22:27. Brevemente, este princípio declara que interações (sinérgismo, aditividade, antagonismo) entre dois fármacos podem ser quantificadas utilizando o índice de combinação (em seguida referido como CI) definido pela seguinte equação:

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

- 10 em que ED_x é a dose do primeiro ou respectivamente segundo fármaco utilizado sozinho (1a, 2a), ou em combinação com o segundo ou respectivamente primeiro fármaco (1c, 2c), que é necessário para produzir um determinado efeito. Os referidos primeiro e segundo fármacos têm efeitos sinérgicos ou aditivos ou antagônicos que dependem de $CI < 1$, $CI = 1$, ou $CI > 1$, respectivamente. Como será explicado em mais detalhes aqui abaixo, este princípio
- 15 pode ser aplicado em vários efeitos desejáveis tal como, porém não-limitado a, uma atividade contra distúrbios neurodegenerativos.

O termo "excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável" quando aqui utilizado em relação às composições farmacêuticas e preparações combinadas significa qualquer material ou substância com que o princípio ativo, isto é, o derivado de 1,2,4-tiadiazol da fórmula geral (A), e opcionalmente o agente neuroprotetor ou inibidor de deposição de α -sinucleína, pode ser formulado para facilitar sua aplicação ou disseminação ao lugar a ser tratado, por exemplo, dissolvendo-se, dispersando-se ou difundindo-se a

20 referida composição, e / ou facilitar seu armazenamento, transporte ou manipulação sem prejudicar sua eficácia. O veículo farmacêuticamente aceitável pode ser um sólido ou um líquido ou um gás que foi prensado para formar um líquido, isto é, as composições desta invenção podem adequadamente ser utilizadas como concentrados, emulsões, soluções, granulados,

25 pós, *sprays*, aerossóis, péletes ou pós.

Veículos farmacêuticos adequados para uso nas referidas composições farmacêuticas e sua formulação são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica. Não há restrição particular à sua seleção dentro da presente invenção embora, devido à solubilidade a água normalmente inferior ou muito inferior dos derivados desta invenção, atenção especial será prestada à seleção de combinações de veículo adequadas que podem ajudar corretamente a formulá-las em vista do perfil de liberação de tempo esperado. Veículos farmacêuticos adequados incluem aditivos tais como agentes umectantes, agentes dispersantes, etiquetas, adesivos, agentes emulsificantes ou tensoativos, agentes espessantes, agentes de complexação, agentes de gelificação, solventes, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos (por exemplo, fenol, ácido sórbico, clorobutanol), agentes isotônicos (tais como açúcares ou cloreto de sódio) e similares, contanto que os mesmos sejam consistentes com prática farmacêutica, isto é, os veículos e aditivos que não criam dano permanente a mamíferos.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas de qualquer maneira conhecida, por exemplo, homogeneamente misturando, dissolvendo, secando por *atomização*, revestindo e/ou moendo os ingredientes ativos, em um procedimento de uma etapa ou um de múltiplas etapas, com o material-veículo selecionado e, onde apropriado, os outros aditivos tais como agentes tensoativos. Pode da mesma forma ser preparadas por micronização, por exemplo, em vista de obtê-las na forma de microesferas normalmente tendo um diâmetro de cerca de 1 a 10 μm , isto é, para a fabricação de microcápsulas para liberação controlada ou contínua do(s) ingrediente(s) biologicamente ativo(s).

Agentes tensoativos adequados a ser utilizados nas composições farmacêuticas da presente invenção são tensoativos não-iônicos, catiônicos e/ou aniônicos tendo boas propriedades de emulsificação, dispersão e/ou umectação. Tensoativos aniônicos adequados incluem igualmente sabões solúvel em água e agentes tensoativos sintéticos solúveis em água. Sabões adequados são sais de metal alcalino ou alcalino-terroso, sais de amônio não substituídos ou substituídos de ácidos graxo superiores (C_{10} -

- C₂₂), por exemplo, os sais de sódio ou potássio de ácido oléico ou esteárico, ou de misturas de ácido graxo natural obteníveis a partir de óleo de coco ou óleo de sebo. Tensoativos sintéticos incluem sais de sódio ou cálcio de ácidos poliacrílicos; sulfonatos graxos e sulfatos; derivados de benzimidazol sulfonados e alquilarilsulfonatos. Sulfonatos graxos ou sulfatos estão normalmente na forma de sais de metal alcalino ou alcalino-terroso, sais de amônio não substituídos ou sais de amônio substituídos com um radical de alquila ou acila tendo de 8 a 22 átomos de carbono, por exemplo, o sal de sódio ou cálcio de ácido lignossulfônico ou ácido dodecilsulfônico ou uma
- 5 mistura de sulfatos de álcool graxo obtidos a partir de ácidos graxos naturais, sais de metal alcalino ou alcalino-terroso de ésteres de ácido sulfúrico ou sulfônico (tal como, lauril sulfato de sódio) e ácidos sulfônicos de adutos de álcool graxo / óxido de etileno. Derivados de benzimidazol sulfonados adequados preferivelmente contêm 8 a 22 átomos de carbono. Exemplos de
- 10 alquilarilsulfonatos são os sais de sódio, cálcio ou alcanolamina de ácido dodecilbenzeno sulfônico ou ácido dibutil-naftalenossulfônico ou um produto de condensação de ácido naftaleno-sulfônico / formaldeído. Da mesma forma adequados são os fosfatos correspondentes, por exemplo, sais de éster de ácido fosfórico e um aduto de p-nonilfenol com óxido de etileno e/ou pro-
- 15 pileno, ou fosfolipídeos. Fosfolipídeos adequados para este propósito são os fosfolipídeos naturais (originando de células de animal ou planta) ou sintéticos do tipo cefalina ou lecitina tal como, por exemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardiolipina, dioctanil-fosfatidilcolina, dipalmitoilfosatidilcolina e suas misturas.
- 20
- 25 Tensoativo não-iônicos adequados incluem derivados polietoxilados e polipropoxilados de alquilfenóis, álcoois graxos, ácidos graxos, aminas alifáticas ou amidas contendo pelo menos 12 átomos de carbono na molécula, alquilarenossulfonatos e dialquilsulfossuccinatos, tais como derivados de éter de poliglicol de álcoois alifáticos e cicloalifáticos, ácidos graxos saturados ou insaturados e alquilfenóis, os referidos derivados preferivelmente
- 30 contendo 3 a 10 grupos glicol éter e 8 a 20 átomos de carbono na porção de hidrocarboneto (alifático) e 6 a 18 átomos de carbono na porção de alquila

do alquilfenol. Outros tensoativos não-iônicos adequados são adutos solúveis em água de óxido de polietileno com polipropileno glicol, etilenodiaminopolipropileno glicol contendo 1 a 10 átomos de carbono na cadeia de alquila, cujos adutos contêm 20 a 250 grupos etilenoglicol éter e/ou 10 a 100 grupos de propilenoglicol éter. Tais compostos normalmente contêm de 1 a 5 unidades de etilenoglicol por unidade de propilenoglicol. Exemplos representativos de tensoativos não-iônicos são nonilfenol-polietoxietanol, éteres poliglicólicos de óleo de rícino, adutos de óxido de polipropileno / polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenoglicol e octilfenoxipolietoxietanol. Ésteres de ácido graxo de sorbitano de polietileno (tal como trioleato de sorbitano de polioxi-
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995
 1000
 1005
 1010
 1015
 1020
 1025
 1030
 1035
 1040
 1045
 1050
 1055
 1060
 1065
 1070
 1075
 1080
 1085
 1090
 1095
 1100
 1105
 1110
 1115
 1120
 1125
 1130
 1135
 1140
 1145
 1150
 1155
 1160
 1165
 1170
 1175
 1180
 1185
 1190
 1195
 1200
 1205
 1210
 1215
 1220
 1225
 1230
 1235
 1240
 1245
 1250
 1255
 1260
 1265
 1270
 1275
 1280
 1285
 1290
 1295
 1300
 1305
 1310
 1315
 1320
 1325
 1330
 1335
 1340
 1345
 1350
 1355
 1360
 1365
 1370
 1375
 1380
 1385
 1390
 1395
 1400
 1405
 1410
 1415
 1420
 1425
 1430
 1435
 1440
 1445
 1450
 1455
 1460
 1465
 1470
 1475
 1480
 1485
 1490
 1495
 1500
 1505
 1510
 1515
 1520
 1525
 1530
 1535
 1540
 1545
 1550
 1555
 1560
 1565
 1570
 1575
 1580
 1585
 1590
 1595
 1600
 1605
 1610
 1615
 1620
 1625
 1630
 1635
 1640
 1645
 1650
 1655
 1660
 1665
 1670
 1675
 1680
 1685
 1690
 1695
 1700
 1705
 1710
 1715
 1720
 1725
 1730
 1735
 1740
 1745
 1750
 1755
 1760
 1765
 1770
 1775
 1780
 1785
 1790
 1795
 1800
 1805
 1810
 1815
 1820
 1825
 1830
 1835
 1840
 1845
 1850
 1855
 1860
 1865
 1870
 1875
 1880
 1885
 1890
 1895
 1900
 1905
 1910
 1915
 1920
 1925
 1930
 1935
 1940
 1945
 1950
 1955
 1960
 1965
 1970
 1975
 1980
 1985
 1990
 1995
 2000
 2005
 2010
 2015
 2020
 2025
 2030
 2035
 2040
 2045
 2050
 2055
 2060
 2065
 2070
 2075
 2080
 2085
 2090
 2095
 2100
 2105
 2110
 2115
 2120
 2125
 2130
 2135
 2140
 2145
 2150
 2155
 2160
 2165
 2170
 2175
 2180
 2185
 2190
 2195
 2200
 2205
 2210
 2215
 2220
 2225
 2230
 2235
 2240
 2245
 2250
 2255
 2260
 2265
 2270
 2275
 2280
 2285
 2290
 2295
 2300
 2305
 2310
 2315
 2320
 2325
 2330
 2335
 2340
 2345
 2350
 2355
 2360
 2365
 2370
 2375
 2380
 2385
 2390
 2395
 2400
 2405
 2410
 2415
 2420
 2425
 2430
 2435
 2440
 2445
 2450
 2455
 2460
 2465
 2470
 2475
 2480
 2485
 2490
 2495
 2500
 2505
 2510
 2515
 2520
 2525
 2530
 2535
 2540
 2545
 2550
 2555
 2560
 2565
 2570
 2575
 2580
 2585
 2590
 2595
 2600
 2605
 2610
 2615
 2620
 2625
 2630
 2635
 2640
 2645
 2650
 2655
 2660
 2665
 2670
 2675
 2680
 2685
 2690
 2695
 2700
 2705
 2710
 2715
 2720
 2725
 2730
 2735
 2740
 2745
 2750
 2755
 2760
 2765
 2770
 2775
 2780
 2785
 2790
 2795
 2800
 2805
 2810
 2815
 2820
 2825
 2830
 2835
 2840
 2845
 2850
 2855
 2860
 2865
 2870
 2875
 2880
 2885
 2890
 2895
 2900
 2905
 2910
 2915
 2920
 2925
 2930
 2935
 2940
 2945
 2950
 2955
 2960
 2965
 2970
 2975
 2980
 2985
 2990
 2995
 3000
 3005
 3010
 3015
 3020
 3025
 3030
 3035
 3040
 3045
 3050
 3055
 3060
 3065
 3070
 3075
 3080
 3085
 3090
 3095
 3100
 3105
 3110
 3115
 3120
 3125
 3130
 3135
 3140
 3145
 3150
 3155
 3160
 3165
 3170
 3175
 3180
 3185
 3190
 3195
 3200
 3205
 3210
 3215
 3220
 3225
 3230
 3235
 3240
 3245
 3250
 3255
 3260
 3265
 3270
 3275
 3280
 3285
 3290
 3295
 3300
 3305
 3310
 3315
 3320
 3325
 3330
 3335
 3340
 3345
 3350
 3355
 3360
 3365
 3370
 3375
 3380
 3385
 3390
 3395
 3400
 3405
 3410
 3415
 3420
 3425
 3430
 3435
 3440
 3445
 3450
 3455
 3460
 3465
 3470
 3475
 3480
 3485
 3490
 3495
 3500
 3505
 3510
 3515
 3520
 3525
 3530
 3535
 3540
 3545
 3550
 3555
 3560
 3565
 3570
 3575
 3580
 3585
 3590
 3595
 3600
 3605
 3610
 3615
 3620
 3625
 3630
 3635
 3640
 3645
 3650
 3655
 3660
 3665
 3670
 3675
 3680
 3685
 3690
 3695
 3700
 3705
 3710
 3715
 3720
 3725
 3730
 3735
 3740
 3745
 3750
 3755
 3760
 3765
 3770
 3775
 3780
 3785
 3790
 3795
 3800
 3805
 3810
 3815
 3820
 3825
 3830
 3835
 3840
 3845
 3850
 3855
 3860
 3865
 3870
 3875
 3880
 3885
 3890
 3895
 3900
 3905
 3910
 3915
 3920
 3925
 3930
 3935
 3940
 3945
 3950
 3955
 3960
 3965
 3970
 3975
 3980
 3985
 3990
 3995
 4000
 4005
 4010
 4015
 4020
 4025
 4030
 4035
 4040
 4045
 4050
 4055
 4060
 4065
 4070
 4075
 4080
 4085
 4090
 4095
 4100
 4105
 4110
 4115
 4120
 4125
 4130
 4135
 4140
 4145
 4150
 4155
 4160
 4165
 4170
 4175
 4180
 4185
 4190
 4195
 4200
 4205
 4210
 4215
 4220
 4225
 4230
 4235
 4240
 4245
 4250
 4255
 4260
 4265
 4270
 4275
 4280
 4285
 4290
 4295
 4300
 4305
 4310
 4315
 4320
 4325
 4330
 4335
 4340
 4345
 4350
 4355
 4360
 4365
 4370
 4375
 4380
 4385
 4390
 4395
 4400
 4405
 4410
 4415
 4420
 4425
 4430
 4435
 4440
 4445
 4450
 4455
 4460
 4465
 4470
 4475
 4480
 4485
 4490
 4495
 4500
 4505
 4510
 4515
 4520
 4525
 4530
 4535
 4540
 4545
 4550
 4555
 4560
 4565
 4570
 4575
 4580
 4585
 4590
 4595
 4600
 4605
 4610
 4615
 4620
 4625
 4630
 4635
 4640
 4645
 4650
 4655
 4660
 4665
 4670
 4675
 4680
 4685
 4690
 4695
 4700
 4705
 4710
 4715
 4720
 4725
 4730
 4735
 4740
 4745
 4750
 4755
 4760
 4765
 4770
 4775
 4780
 4785
 4790
 4795
 4800
 4805
 4810
 4815
 4820
 4825
 4830
 4835
 4840
 4845
 4850
 4855
 4860
 4865
 4870
 4875
 4880
 4885
 4890
 4895
 4900
 4905
 4910
 4915
 4920
 4925
 4930
 4935
 4940
 4945
 4950
 4955
 4960
 4965
 4970
 4975
 4980
 4985
 4990
 4995
 5000
 5005
 5010
 5015
 5020
 5025
 5030
 5035
 5040
 5045
 5050
 5055
 5060
 5065
 5070
 5075
 5080
 5085
 5090
 5095
 5100
 5105
 5110
 5115
 5120
 5125
 5130
 5135
 5140
 5145
 5150
 5155
 5160
 5165
 5170
 5175
 5180
 5185
 5190
 5195
 5200
 5205
 5210
 5215
 5220
 5225
 5230
 5235
 5240
 5245
 5250
 5255
 5260
 5265
 5270
 5275
 5280
 5285
 5290
 5295
 5300
 5305
 5310
 5315
 5320
 5325
 5330
 5335
 5340
 5345
 5350
 5355
 5360
 5365
 5370
 5375
 5380
 5385
 5390
 5395
 5400
 5405
 5410
 5415
 5420
 5425
 5430
 5435
 5440
 5445
 5450
 5455
 5460
 5465
 5470
 5475
 5480
 5485
 5490
 5495
 5500
 5505
 5510
 5515
 5520
 5525
 5530
 5535
 5540
 5545
 5550
 5555
 5560
 5565
 5570
 5575
 5580
 5585
 5590
 5595
 5600
 5605
 5610
 5615
 5620
 5625
 5630
 5635
 5640
 5645
 5650
 5655
 5660
 5665
 5670
 5675
 5680
 5685
 5690
 5695
 5700
 5705
 5710
 5715
 5720
 5725
 5730
 5735
 5740
 5745
 5750
 5755
 5760
 5765
 5770
 5775
 5780
 5785
 5790
 5795
 5800
 5805
 5810
 5815
 5820
 5825
 5830
 5835
 5840
 5845
 5850
 5855
 5860
 5865
 5870
 5875
 5880
 5885
 5890
 5895
 5900
 5905
 5910
 5915
 5920
 5925
 5930
 5935
 5940
 5945
 5950
 5955
 5960
 5965
 5970
 5975
 5980
 5985
 5990
 5995
 6000
 6005
 6010
 6015
 6020
 6025
 6030
 6035
 6040
 6045
 6050
 6055
 6060
 6065
 6070
 6075
 6080
 6085
 6090
 6095
 6100
 6105
 6110
 6115
 6120
 6125
 6130
 6135
 6140
 6145
 6150
 6155
 6160
 6165
 6170
 6175
 6180
 6185
 6190
 6195
 6200
 6205
 6210
 6215
 6220
 6225
 6230
 6235
 6240
 6245
 6250
 6255
 6260
 6265
 6270
 6275
 6280
 6285
 6290
 6295
 6300
 6305
 6310
 6315
 6320
 6325
 6330
 6335
 6340
 6345
 6350
 6355
 6360
 6365
 6370
 6375
 6380
 6385
 6390
 6395
 6400
 6405
 6410
 6415
 6420
 6425
 6430
 6435
 6440
 6445
 6450
 6455
 6460
 6465
 6470
 6475
 6480
 6485
 6490
 6495
 6500
 6505
 6510
 6515
 6520
 6525
 6530
 6535
 6540
 6545
 6550
 6555
 6560
 6565
 6570
 6575
 6580
 6585
 6590
 6595
 6600
 6605
 6610
 6615
 6620
 6625
 6630
 6635
 6640
 6645
 6650
 6655
 6660
 6665
 6670
 6675
 6680
 6685
 6690
 6695
 6700
 6705
 6710
 6715
 6720
 6725
 6730
 6735
 6740
 6745
 6750
 6755
 6760
 6765
 6770
 6775
 6780
 6785
 6790
 6795
 6800
 6805
 6810
 6815
 6820

de rícino modificados (por exemplo, o produto comercialmente disponível sob o nome comercial Antisettle).

Agentes de gelificação que podem ser incluídos nas composições farmacêuticas e preparações combinadas da presente invenção incluem, porém não são limitados a, derivados de celulose tais como carboximetilcelulose, acetato de celulose e similares; gomas naturais tais como goma arábica, goma xantana, goma tragacanto, goma guar e similares; gelatina; dióxido de silício; polímeros sintéticos tais como carbômeros, e misturas destes. Gelatina e celulosas modificadas representam uma classe preferida de agentes de gelificação.

Outros excipientes opcionais que podem ser incluídos nas composições farmacêuticas e preparações combinadas da presente invenção incluem aditivos tal como óxido de magnésio; tinturas de azo; pigmentos orgânicos e inorgânicos tal como dióxido de titânio; absorvedores de UV; estabilizadores; agentes de mascaramento de odor; realçadores de viscosidade; antioxidantes tais como, por exemplo, palmitato de ascorbila, bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio e similares, e misturas destes; preservativos tal como, por exemplo, sorbato de potássio, benzoato de sódio, ácido sórbico, galato de propila, álcool benzílico, metil parabeno, propil parabeno e similares; agentes seqüestrantes tal como ácido etileno-diamina tetraacético; agentes flavorizantes tal como vanilina natural; tampões tais como ácido cítrico e ácido acético; agentes extensores ou de volume tais como silicatos, terra diatomácea, óxido de magnésio ou óxido de alumínio; agentes de densificação tais como sais de magnésio; e misturas destes.

Ingredientes adicionais podem ser incluídos para controlar a duração de ação do ingrediente biologicamente ativo nas composições e preparações combinadas da invenção. Composições de liberação controlada podem desse modo ser obtidas selecionando-se veículos de polímero apropriados tais como, por exemplo, poliésteres, poliamino-ácidos, polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de etileno-vinila, metilcelulose, carboximetilcelulose, sulfato de protamina e similares. A taxa de liberação de fármaco e duração de ação podem da mesma forma ser controladas incorpo-

rando-se o ingrediente ativo em partículas, por exemplo, micro-cápsulas, de uma substância polimérica tais como hidrogéis, ácido polilático, hidroximetilcelulose, metacrilato de polimetila e os polímeros descritos acima. Tais métodos incluem sistemas de liberação de fármaco de colóide como lipossomas, microesferas, microemulsões, nanopartículas, nanocápsulas e assim por diante. Dependendo da rotina de administração, a composição farmacêutica ou preparação combinada da invenção pode da mesma forma requerer revestimentos protetores.

10 Formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem dispersões ou soluções aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação extemporânea destes. Veículos típicos para este propósito, portanto, incluem tampões aquosos biocompatíveis, etanol, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, agentes de complexação tais como ciclodextrinas e similares, e misturas destes.

15 Para adequadamente utilizar os compostos descritos nesta invenção para propósito terapêutico ou profilático, tais compostos são preferivelmente administrados para que uma dose diária na faixa de, por exemplo, 0,1 mg a 75 mg por kg de peso corporal seja recebida, a referida dose diária sendo dada se requerido em subdoses divididas. Em geral, doses inferiores
20 serão administradas quando uma rotina parenteral for empregada. Desse modo, por exemplo, para administração intravenosa, uma dose na faixa de, por exemplo, 0,5 mg a 30 mg kg de peso corporal serão preferivelmente utilizadas. Similarmente, para administração por inalação, uma dose na faixa de, por exemplo, 0,5 mg a 25 mg por kg de peso corporal será preferivel-
25 mente utilizada. De acordo com uma modalidade particular, a rotina de administração considerada para os compostos da invenção é administração oral, particularmente na forma de comprimido. Tipicamente, formas de dosagem unitária conterão cerca de 1 mg a 500 mg de um composto desta invenção.

30 Outra modalidade desta invenção inclui os vários precursores ou formas de "pró-fármaco" dos compostos da presente invenção. Pode ser desejável formular os compostos da presente invenção na forma de uma

espécie química que por si própria não é significativamente biologicamente ativa, porém, que quando liberada ao corpo de um ser humano ou mamífero superior se submeterá a uma reação química catalisada pela função normal do corpo, entre outros, enzimas presentes no estômago ou em soro de sangue, a referida reação química tendo o efeito de liberar um composto como definida aqui. O termo "pró-fármaco" desse modo refere-se a estas espécies que são convertidas *in vivo* no ingrediente farmacêutico ativo. Os pró-fármacos da presente invenção podem ter qualquer forma adequada para o formulador, por exemplo, ésteres. No presente caso, entretanto, o pró-fármaco pode necessariamente existir em uma forma em que uma ligação covalente é clivada pela ação de uma enzima presente no lugar-alvo. Por exemplo, uma ligação covalente de C-C pode ser seletivamente clivada por um ou mais enzimas no referido lugar-alvo e, portanto, um pró-fármaco em uma forma diferente de um precursor facilmente hidrolisável, entre outros um éster, uma amida, e similares, pode ser utilizado.

Para propósitos da presente invenção, o termo "pró-fármaco terapeuticamente adequado" é definido aqui como um composto modificado de uma tal maneira a ser transformado *in vivo* à forma terapeuticamente ativa, seja por meio de uma única ou por múltiplas transformações biológicas, quando em contato com os tecidos de seres humanos ou mamíferos aos quais o pró-fármaco foi administrado, e sem toxicidade indevida, irritação, ou resposta alérgica, e obtendo o resultado terapêutico pretendido.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 mostra a sensibilidade de uma α -sinucleína expressando linhagem celular de neuroblastoma ao paraquat de acordo com uma modalidade da invenção.

A Figura 2 mostra a inibição de toxicidade mediada por α -sinucleína por dois compostos exemplares desta invenção, sendo N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida (composto 19, quadrados) e 2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}butanamida (composto 111, triângulos).

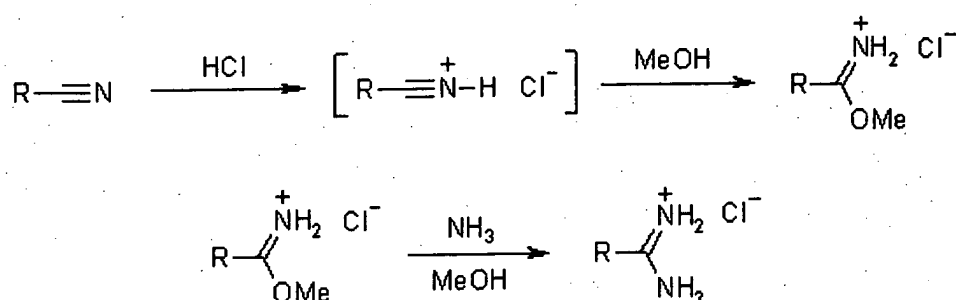
A Figura 3 mostra a inibição da degeneração ativada por para-

quat de células de substância negra, utilizando 1-[4-metoxifenilsulfonyl]-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]piperazina (composto 53), *in vivo*.

Exemplo 1 - formação de amidina

Compostos ilustrativos da presente invenção foram preparados de acordo com a série de reação sintética ilustrada nos esquemas 1 e 2 descritos aqui.

Formação de amidina de acordo com etapa (a) do esquema 1, é esquematicamente mostrada abaixo:



O composto de nitrila é tratada com HCl gasoso em uma mistura de clorofórmio anidro e metanol para produzir o cloridrato de imino éter. Subseqüentemente, a mistura é tratada com amônia seca para produzir o composto de amidina.

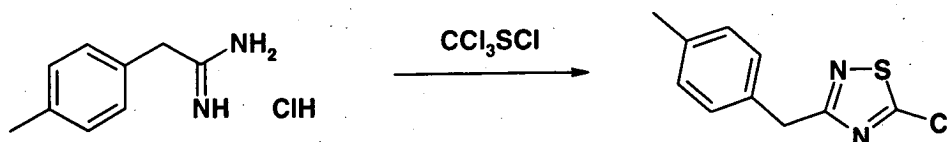
Exemplo 2 - síntese de derivados de 3-benzil-5-cloro-1,2,4-tiadiazol intermediário

Os derivados de 3-benzil-5-cloro-1,2,4-tiadiazol intermediário na etapa (b) do esquema 1 foram obtidos de acordo com o seguinte procedimento. Em um frasco de 500 mL de três gargalos equipado com um agitador mecânico, um funil gotejador e um termômetro, diclorometano (DCM) (130 ml) foi carregado e o cloridrato de amidina apropriado (0,1 mol) foi suspenso sob agitação eficiente. Em seguida, perclorometil mercaptano (16,73 g) foi adicionado à suspensão. A solução agitada foi resfriada a -14°C utilizando-se cloreto de amônio - banho de resfriamento em gelo. Em seguida, a solução de NaOH aquosa (0,5 mol dissolvida em 30 ml de água destilada) foi adicionada gota a gota à solução sob agitação eficiente enquanto mantendo a temperatura interna exatamente abaixo de -8°C. Quando a adição foi acabada, a mistura de reação foi agitada durante mais uma hora enquanto a

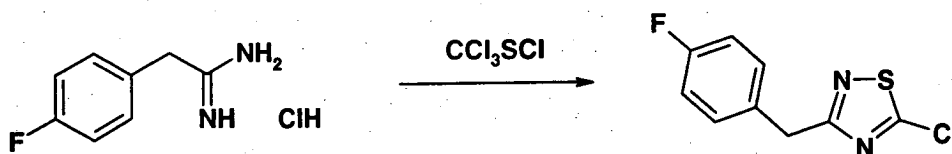
temperatura foi deixada subir até a temperatura ambiente. O NaCl precipitado foi filtrado e lavado com DCM. A fase orgânica do filtrado foi separada e guardada. A fase aquosa foi lavada com 3x20 ml de DCM. As fases orgânicas coletadas incluindo a solução previamente guardada foram lavadas com água (4 x 20 ml). A fase orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro e evaporada até a secura. O resíduo foi destilado no alto vácuo do motor utilizando uma coluna Vigreux encamisada por vácuo.

Para espécies de intermediário diferentes, os seguintes dados foram obtidos:

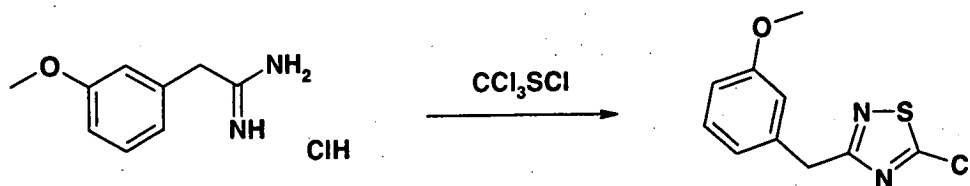
- 10 - 5-Cloro-3-(4-metilbenzil)-[1,2,4]tiadiazol: começando com 31,8 g de cloridrato de 4-metilbenzil amidina, 16,7 g do composto do título foi obtido (rendimento: 48%); ponto de ebulição (b.p.): 130 - 135 °C/1 Hg mm



- 15 - 5-Cloro-3-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]tiadiazol: começando com 18,4 g (97,5 mmol) de cloridrato de 4-fluorobenzil amidina, 13,45 g do composto do título foram obtidos (rendimento: 67%); b.p.: 120-125 °C/1 Hg mm.

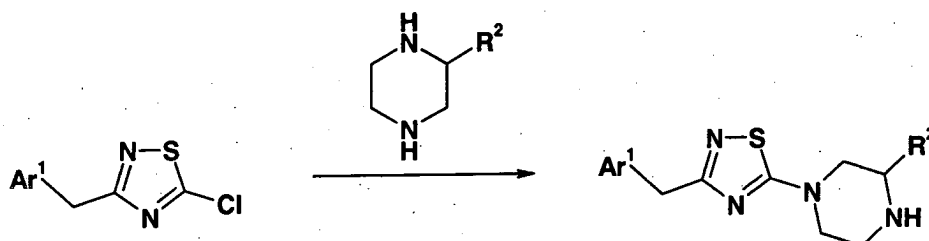


- 5-Cloro-3-(3-metoxibenzil)-[1,2,4]tiadiazol: começando com 84,8 g de cloridrato de 3-metoxibenzil amidina, foi obtido 68,7 g do composto do título (rendimento: 75%); b.p.: 132 - 135 °C/1 Hg mm.



- 20 - 5-cloro-3-(4-clorobenzil)-[1,2,4] tiadiazol e 5-cloro-3-benzil-[1,2,4] tiadiazol foram da mesma forma sintetizados utilizando-se estas condições experimentais.

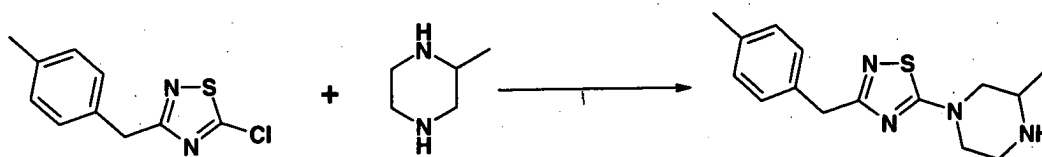
Exemplo 3 - substituição nucleofílica de derivados de 5-cloro-3-(benzila substituída)-tiadiazol com diaminas cíclicas



Um derivado de piperazina (50 mmols) foi dissolvido em etanol (EtOH) (10 - 20 ml) e um derivado de clorotiadiazol (10 mmols) do exemplo 2
 5 foi adicionado em porções. A mistura de reação foi refluxada até que a reação fosse concluída. O curso da reação foi monitorado por cromatografia em camada fina (TLC) em uma mistura de eluente de DCM-EtOH 5 : 1. Quando reação foi concluída (normalmente depois de 3 a 6 horas), a mistura de reação foi evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em água e o produto
 10 foi extraído com DCM. A fase orgânica foi lavada com água para remover os traços da diamina, em seguida, foi secada em MgSO₄ e evaporada até a secura. A pureza do produto foi conferida por TLC em uma mistura de eluente de DCM: EtOH 5 : 1 contendo algumas gotas de 25% de solução de hidróxido de amônio aquosa. Se a TLC mostrou impurezas apolares, o produto foi
 15 dissolvido em 5% de solução de HCl aquosa e as impurezas foram lavadas com acetato de etila. A fase aquosa foi tornada alcalina (pH: 10 - 11) com 10% de solução de NaOH aquosa e o produto foi extraído com DCM.

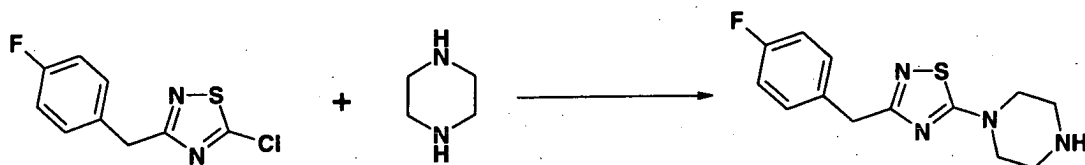
Os seguintes dados foram obtidos para certas espécies:

- 3-metil-1-[3-(4-metil-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina: começando com
 20 3,37 g de 5-cloro-3-(4-metilbenzil)-[1,2,4]tiadiazol (15 mmols) e um excesso de 5 vezes de 2-metil-piperazina, 4,05 g do composto do título foram obtidos depois de 3 horas de tempo de reação (94% de rendimento).

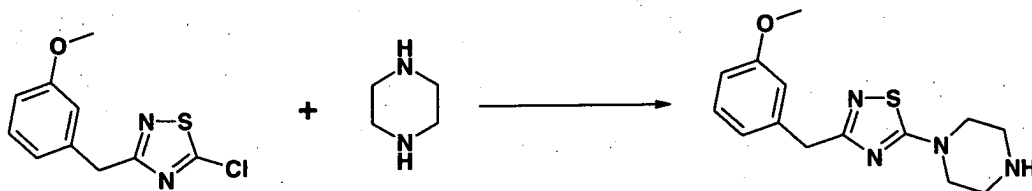


- 1-[3-(4-flúor-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina: começando com 3,43 g

de 5-cloro-3-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]tiadiazol (15 mmols), 3,73 g do composto do título foram obtidos depois da reação de 6 horas na presença de um excesso de 5 vezes de piperazina (89% de rendimento).



- 5 - 1-[3-(3-metóxi-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina: começando com 2,41 g de 5-cloro-3-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]tiadiazol (10 mmols) e um excesso de 5 vezes de piperazina (4,31 g), 2,65 g do composto do título foram obtidos depois de 5 horas de tempo de reação (91% de rendimento).



Os seguintes compostos intermediários foram da mesma forma sintetizados utilizando-se estas condições experimentais:

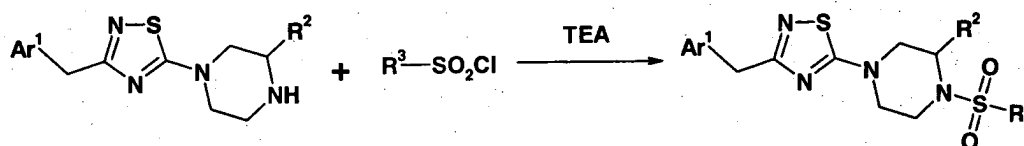
- 10 1-[3-(4-flúor-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-1,4-diazepina
 3-metil-1-[3-(4-metil-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[3-(3-Metóxi-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[3-(4-flúor-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 3-metil-1-[3-(4-flúor-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 15 3-metil-1-[3-(4-Cloro-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[3-(4-Cloro-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]piperazina
 1-[3-(4-metil-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 3-metil-1-[3-benzil-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 1-[3-benzil-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina
 20 2-{4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il}etanamina
 2-{4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il}etanamina
 2-{4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il}etanamina, e
 2-{4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il}etanamina.

Além disso, os compostos **113**, **114** e **185** a **188** foram sintetiza-

dos de acordo com estas condições experimentais utilizando-se reagentes de piperazina N-substituída (N-benzilpiperazina, N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-piperazina, N-(2-metilfenil)-piperazina, N-(2-etoxifenil)-piperazina, N-(2-fluorofenil)-piperazina e N-(3-trifluorometilfenil)-piperazina, respectivamente).

- 5 Entretanto, para o isolamento do produto final, a fase orgânica (DCM) foi primeiro lavada com uma solução de ácido cítrico aquosa a 5%, água, uma solução de Na_2CO_3 aquosa a 5%, e água, respectivamente. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 , filtrada e, evaporada até a secura. O resíduo foi cristalizado por dietil éter para produzir o composto desejado.

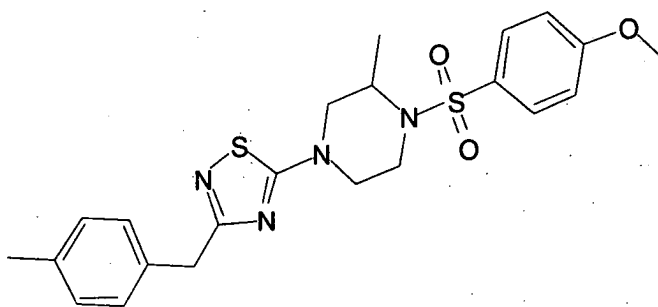
10 Exemplo 4 -N-sulfonilação



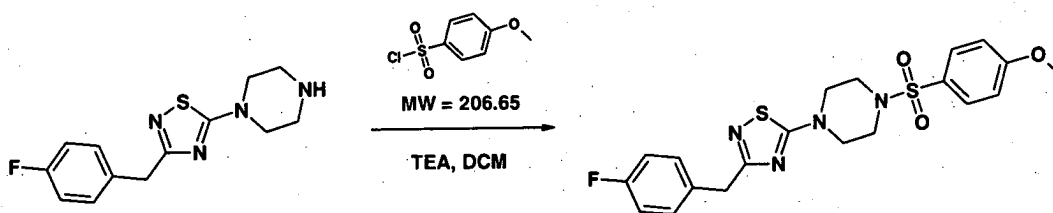
- Ao derivado de piperazina substituída (250 μmols) dissolvido em DCM (2-3 ml) TEA (500 μmols) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente e, em seguida, o derivado de cloreto de sulfonila apropriado (250 μmols) foi adicionado. A mistura de reação foi também agitada em temperatura ambiente até o consumo total dos produtos de partida. O curso da reação foi monitorado por TLC utilizando-se dicloroetano (DCE)-EtOH 10 : 1 como uma mistura de eluente. O tempo de reação variou entre 3 e 5 horas. Quando a reação foi concluída, DCM (2-3 ml) foi adicionado e a solução resultante foi lavada com uma solução de ácido cítrico aquosa a 5% (5 ml), água (5 ml), uma solução de Na_2CO_3 aquosa a 5%, e água (5 ml), respectivamente. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 , filtrada e, evaporada até a secura. O resíduo foi cristalizado por dietil éter para produzir o composto desejado.

Os seguintes dados foram obtidos para as espécies sintetizadas:

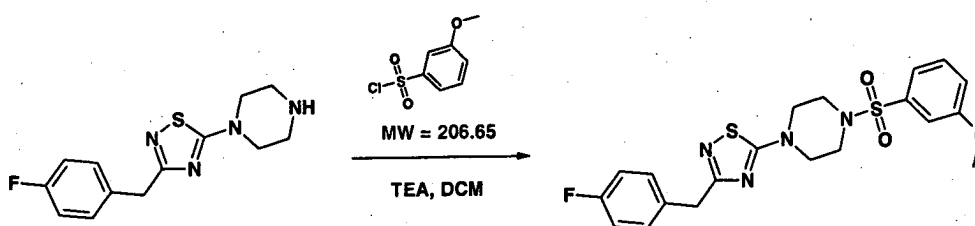
- 25 - composto **60**: 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina: começando com 3-metil-1-[3-(4-metil-benzil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-piperazina (1,25 mmols) e 1 equivalente molar de cloreto de 4-metóxi-fenilsulfonila, depois de 4 horas de tempo de reação o composto do título foi obtido em 99% de rendimento:



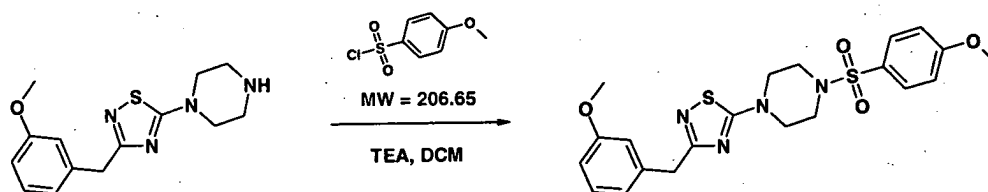
- composto **32**: 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina: começando com 400 mg 1-[3-(4-flúor-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina (1,237 mmol) e 1 equivalente molar de cloreto de 4-metóxi-fenilsulfonila, 453 mg do composto do título foram obtidos depois de 3 horas de reação (70% de rendimento).



- composto **44**: 1-[3-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina: começando com 80 mg de 1-[3-(4-flúor-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina (0,287 mmol) e 1 equivalente molar de cloreto de 3-metoxife-nilsulfonila, 102 mg do composto do título foram obtidos depois de 4 horas de reação em 79% de rendimento.



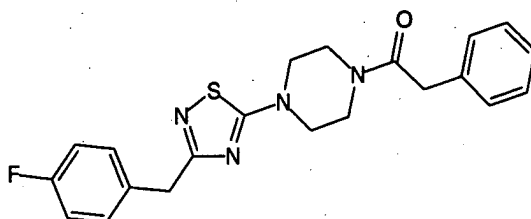
- composto **53**: 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina: começando com 150 mg de 1-[3-(3-metoxibenzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-piperazina (0,517 mmol) e 1 equivalente molar de cloreto de 4-metoxifenilsulfonila, 156 mg do composto do título foram obtidos depois de 5 horas de reação em 66% de rendimento.



Compostos **30 a 85** foram da mesma forma sintetizados utilizando-se estas condições experimentais.

Exemplo 5 - N-acilação

- Em um derivado de piperazina substituída (aproximadamente 250 μmols) dissolvido em DCM (2-3 ml), TEA (2,0 equivalente) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente e, em seguida, o derivado de cloreto de acila apropriado (1,0 equivalente) foi adicionado. A mistura de reação foi também agitada em temperatura ambiente até o consumo total dos produtos de partida. O curso da reação foi monitorado por TLC utilizando-se dicloroetano (DCE)-EtOH 10 : 1 como uma mistura de eluente. O tempo de reação variou entre 3-5 horas em nossa prática. Quando a reação foi concluída, DCM (2-3 ml) foi adicionado a esta e a solução resultante foi lavada com uma solução de ácido cítrico aquosa a 5% (5 ml), água (5 ml), uma solução de Na_2CO_3 aquosa a 5%, e água (5 ml), respectivamente. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 , filtrada e, evaporada até secura. O resíduo foi cristalizado por dietil éter para produzir o composto desejado.
- 4-fenilacetil-1-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina (composto **1**): começando com 1-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il] piperazina e 1 equivalente de cloreto de fenilacetila, o composto do título foi obtido e caracterizado por espectrometria de massa: EM (m/z) : 397,18 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).



Compostos **1-8, 86-90, 94-112, 115-184 e 189-191** foram sintetizados utilizando-se estas condições experimentais. **1**

Exemplo 6 - N-alkilação

Em um derivado de piperazina substituída (aproximadamente 250 μ mols) dissolvida em DCM (2-3 ml), TEA (2,0 equivalente) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente e, em seguida, o derivado de cloreto de alquila apropriado (1,0 equivalente) foi adicionado. A mistura de reação foi também agitada em temperatura ambiente até o consumo total dos produtos de partida. O curso da reação foi monitorado por TLC utilizando-se dicloroetano(DCE)-EtOH 10:1 como uma mistura de eluente. O tempo de reação variou entre 3 e 5 horas. Quando a reação foi concluída, DCM (2-3 ml) foi adicionado a esta e a solução resultante foi lavada com solução de ácido cítrico aquosa a 5% (5 ml), água (5 ml), solução de Na_2CO_3 aquosa a 5%, e água (5 ml), respectivamente. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 , filtrada e, evaporada até a secura. O resíduo foi cristalizado por dietil éter para produzir o composto desejado. Os compostos finais **91-93** foram sintetizados utilizando-se estas condições experimentais e a partir de cloreto de cinamila.

Exemplo 7 - Formação de ligação de uréia

Em uma solução de derivado de isocianato (aproximadamente 250 μ mols) em tetraidrofurano com um traço de DMF (2-3 ml), diisopropiletil amina (2,2 equivalente) foi adicionada. Subseqüentemente, 1 equivalente de um derivado de piperazina substituída foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até o consumo total dos produtos de partida. O curso da reação foi monitorado por TLC utilizando-se dicloroetano (DCE)-EtOH 10:1 como uma mistura de eluente. Tempos de reação adequados estavam entre 3 e 5 horas. Quando reação foi concluída, a mistura de reação foi evaporada até quase seca. DCM (2-3 ml) foi adicionado a esta e a mistura resultante foi lavada com uma solução de ácido cítrico aquosa a 5% (5 ml), água (5 ml), uma solução de Na_2CO_3 aquosa a 5%, e água (5 ml), respectivamente. A fase orgânica foi separada, secada em MgSO_4 , filtrada e, evaporada até a secura. O resíduo foi cristalizado por dietil éter para produzir o composto desejado. Os seguintes compostos finais da invenção foram sintetizados utilizando estas condições experimentais.

Exemplo 8 - Controle da estrutura dos compostos sintetizados

Um conjunto de compostos que incluem-se no escopo da fórmula estrutural (A) foi sintetizado. Uma avaliação destes compostos exemplares e sua estrutura química é fornecida na Tabela 1. A estrutura dos compostos
5 foi conferida utilizando-se igualmente espectros de massa (em seguida referido como EM) e cromatografia líquida de alto desempenho (em seguida referida como HPLC).

Análise por HPLC foi realizada em um sistema de HPLC LaChrom® (Merck-Hitachi, utilizando uma coluna de 3 µm LiChroCART™ 30-4
10 Purospher STAR RP-18, tamponada na extremidade, (Merck) e uma eluição de gradiente de eluante A (Acetonitrila-H₂O=5:95 com 20 mM, tampão de formato de amônio, pH 7,4) e eluante B (Acetonitrila-H₂O=80:20 20 mM, tampão de formato de amônio, pH 7,4, programado como segue:

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

Eluição foi realizada em temperatura ambiente com uma taxa de
15 fluxo de 2,0 mL/min. Amostras foram aplicadas como 2,5 µl de uma solução de cerca de 2mg/mL. Detecção foi realizada em 220 nm. Parâmetros dos programas de gradiente foram ocasionalmente ajustados às propriedades do composto analisado para alcançar a força de separação ideal.

Espectrometria de massa foi realizada em uma interface Mariner®
20 (Perspective Biosystems) ES/APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization) ou um instrumento Micromass® ZQ2000 EM (Waters Corp.) com interface de electrovaporização (ESI) integrado com tecnologia de MUX® (Waters Corp.). O modo de ionização utilizou Electrovaporização em um modo positivo, com análise de dados centróide e massa na faixa de 120-700 µ.

Exemplo 9 - Construção de uma linhagem celular superexpressando α -sinucleína

Um plasmídeo de expressão de α -sinucleína foi construído subclonando-se o fragmento *NcoI/XhoI* de 212T-SYN(WT) (Griffioen e outro, Biochem Biophys Acta (2006) 1762(3):312-318) contendo o cDNA de α -sinucleína tipo selvagem humano correspondentemente em um vetor de expressão de mamífero padrão pcDNA3.1 resultando em plasmídeo pcDNA3.1-SYNwt. Plasmídeos pcDNA3.1 e pcDNA3.1-SYNwt foram transfectados em células de neuroblastoma humanas (ATCC No. CRL-2267) e linhagens clonais independentes com os plasmídeos estavelmente integrados no genoma foram selecionadas. Estes resultaram nas linhagens celulares nomeadas M17 (transfectadas com pcDNA3.1) e M17-SINwt (transfectada com pcDNA3.1-SYNwt). Superexpressão de α -sinucleína linhagens celulares M17-SINwt foi confirmada por análise do Oeste.

Exemplo 10: Uso de células expressando α -sinucleína como um modelo para degradação neuronal

Devido aos altos níveis de células M17-SINwt de α -sinucleína são perfeitamente sensíveis a paraquat, um fator de risco bem-conhecido de degeneração neuronal dependente de sinucleína. Em células degeneradas ou mortas, lactato desidrogenase (LDH) é escoado das células no ambiente extracelular devido a uma perda de integridade da membrana plasmática. Este princípio foi utilizado para determinar a citotoxicidade quantificando-se o nível de LDH escoado no meio de crescimento.

O método detalhado para determinar a citotoxicidade de α -sinucleína foi como segue: das pré-culturas apropriadas, células M17 e M17-SYN foram semeadas em 50000 células/cm² em Soro Reduzido *Optimem* sem fenol vermelho (Invitrogen, Cat. 31985-047) suplementado com 5% de soro de bezerro fetal, 1 mM de piruvato de sódio, 1 x de aminoácidos não-essenciais, 500 µg/ml G418 0,5 x antibiótico/antimicótico. Depois de 3 horas de incubação a 37°C/5% de CO₂ paraquat foi adicionado às células (concentração final de 32 mM), juntamente com o composto teste e as células foram também incubadas durante 40 horas. Subseqüentemente, atividade de LDH

foi determinada utilizando-se ensaio de citotoxicidade de Promega Cytotox 96 Non-Radioactive, (Cat. G1780) de acordo com as instruções do fornecedor.

5 A Figura 1 mostra que o tratamento de células M17-SYNwt, porém não de células M17 com paraquat levou a um nível relativamente alto de LDH escoado no meio demonstrando que α -sinucleína media a degeneração celular ou morte celular com relação a paraquat.

Exemplo 11 - uso de células expressando α -sinucleína na avaliação de compostos exemplares

10 Estas células de neuroblastoma expressando α -sinucleína tornaram possíveis avaliar a capacidade de novos compostos de contrariar a citotoxicidade de α -sinucleína. Inibidores ativos de citotoxicidade de α -sinucleína foram constatados provocar uma diminuição do vazamento de LDH em células M17-SYNwtm tratadas com paraquat. Visto que este método moni-
15 tora a LDH escoada a partir de células degeneradas ou mortas apenas os compostos não-tóxicos serão identificados como inibidores ativos de citotoxicidade mediada por α -sinucleína. Falta de toxicidade é uma característica importante para os compostos ser utilizados como um medicamento em pa-
20 cientes em necessidade. Um composto foi considerado ser ativo neste teste quando inibe a citotoxicidade de α -sinucleína por mais que 25% relativo às células M17-SYNwt não tratadas em uma concentração de 20 μ g/mL ou abaixo. Nas experiências, o grupo controle consistiu em células M17-SYNwt tratadas com DMSO, o grupo paraquat não tratado consistiu em células M17-SYNwt tratadas com paraquat e DMSO, e o grupo paraquat tratado
25 consistiu em células M17-SYNwt tratadas com paraquat e o composto teste dissolvido em DMSO.

Para determinar EC_{50} , compostos foram testados em concentra-
ções diferentes variando de concentração não eficaz (desse modo em uma
concentração relativamente inferior) a uma eficaz (relativamente alta) de
30 composto teste. Estes dados foram da mesma forma utilizados para cálculo do percentual de inibição (% I). O percentual de inibição foi calculado como a inibição de toxicidade de sinucleína pelo composto em células de paraquat

tratadas, relativo à citotoxicidade de sinucleína em células de paraquat não tratadas. Isto corresponde à seguinte equação:

$$\frac{(\text{liberação de LDH de células de paraquat tratadas em concentração não eficaz de composto teste}) - (\text{liberação de LDH de células de paraquat tratadas na concentração mais eficaz de composto teste})}{(\text{liberação de LDH de células de paraquat não tratadas}) - (\text{células de controle de liberação de LDH})} \times 100\%$$

Compostos **19** (N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida) e **111** (2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}butanamida) foram testados utilizando-se o ensaio de citotoxicidade de α -sinucleína como descrito acima. A Figura 2 mostra que estes compostos (composto **19** = quadrados; composto **111** = triângulos) foram capazes, de uma maneira dependente de dose, de reduzir a atividade de LDH no meio demonstrando que os respectivos compostos aliviam a citotoxicidade mediada por α -sinucleína.

Exemplo 12 - inibição de toxicidade mediada por sinucleína

Compostos de 1,2,4-tiadiazol feitos de acordo com os métodos descritos aqui foram avaliados quanto à atividade utilizando o ensaio de citotoxicidade de α -sinucleína como descrito acima. Respostas à dose foram realizadas em todos os compostos constatados ser ativos (10 curvas pontuais em duplicata). Embora as propriedades farmacológicas dos compostos descritos nesta invenção variem com a mudança estrutural como esperado, compostos ativos mais particularmente possuem EC_{50} em um ensaio com base em célula de citotoxicidade de sinucleína em uma faixa de cerca de 0,0001 a 10 μ M. Dados obtidos para os compostos da Tabela 1 são apresentados na Tabela 2. Com base nestes resultados, a nova classe de inibidores de citotoxicidade de α -sinucleína como reivindicado aqui foi identificada.

Exemplo 13: inibição *in vivo* da perda instigada mediada por sinucleína de neurônios de substância negra

Para modelar a perda neuronal na região de substância negra do cérebro, camundongos foram tratados com paraquat (intraperitoneal) em

uma dose não mais alta do que 8 mg/kg/dia durante um período contínuo de 15-100 dias. Estes camundongos foram, da mesma forma, cronicamente co-tratados durante esse período com:

- composto **60** (1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina), ou
 - composto **32** (1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina), ou
 - composto **53** (1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metóxi-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina),
- 10 cada qual sendo administrado em uma dose mais alta do que 20 mg/kg de peso corporal/dia), ou apenas por veículo (nenhum composto ativo). Tratamento dos camundongos por meio de veículo ou um composto da invenção começou 2 dias antes da administração de paraquat.

No término do período de tratamento, camundongos foram sacri-
15 ficados e os cérebros correspondentes foram utilizados para análise imunoistoquímica. A região cerebral de substância negra tem uma porcentagem relativamente alta de células com níveis altos de tirosina hidroxilase. Utilizando anticorpos elevados contra tirosina hidroxilase (antitirosina hidroxila-
se), tirosina hidroxilase contendo neurônios nos cérebros foi detectada. Aná-
20 lise quantitativa e comparativa das áreas de substância negra manchadas com tirosina hidroxilase positiva revelou uma área de TH positiva significativamente maior em camundongos tratados com composto (grupo 3) versus camundongos tratados com veículo (grupo 2). A área de TH positiva do grupo 3 é similar àquela observada no grupo 1 de camundongo (não tratado
25 com paraquat), sugerindo uma inibição forte e possivelmente completa da degeneração. Estes resultados indicam que o composto correspondente é capaz de inibir a degeneração ativada por paraquat de células de substância negra *in vivo*.

A Figura 3 mostra que o composto **53** protege os neurônios de
30 substância negra dopaminérgicos contra a degeneração ativada por paraquat. Três grupos de camundongos foram tratados com paraquat e composto **53** (grupo 3; n=6), ou paraquat e veículo do composto **53** (grupo 2; n=4),

ou paraquat de veículo e veículo do composto **53** (grupo 1; n=3). Depois de 8 semanas de tratamento, os cérebros foram coletados e utilizados para imunohistoquímica (6 seções por cérebro por mancha). Cérebro do camundongo foi fixado durante a noite em 4% de paraformaldeído, e armazenados em PBS com 0,1% de azida de sódio. Seções no vibratomo flutuantes livres de 40 µm foram preparadas e armazenadas em PBS contendo 0,1% de azida de sódio. 6 seções de mesencéfalo de cada cérebro foram selecionadas para imunohistoquímica de tirosina hidroxilase (TH). Depois de extinguir a peroxidase endógena utilizando-se 1,5% de H₂O₂ em 1/1 PBS/metanol, seções foram bloqueadas em 10% de soro de bezerro fetal (30 minutos) e subsequentemente incubadas durante a noite a 4°C com anti-TH de camundongo (1:10,000; MAB318; Chemicon International). Depois da lavagem e incubação com um anticorpo secundário anticamundongo de cabra conjugado por HRP (1:500; P 0447; DakoCytomation) durante 60 minutos, o imunomanchamento foi visualizado com 3,3'-diaminobenzidina. Seções foram contracoloridas com hematoxilina de Mayers. Por camundongo, o percentual das áreas de TH positiva médio (das regiões de substância negra) foi determinado. Resultados mostrados (Figura 3) são o ±SEM médio do % as áreas de TH positiva médio médio dos cérebros de camundongo diferentes de cada grupo.

Exemplo 14- inibição *in vivo* da perda investigada de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) de neurônios de substância negra

Lesões de substância negra unilaterais são obtidas por injeções estriatais estereotáticas de 6-hidroxidopamina em cérebros de ratos vivos como descrito por Vercammen e outros em *Molecular Therapy*, 14(5) 716-723 (2006). Estes ratos são da mesma forma cronicamente co-tratados com os mesmos compostos exemplares e a mesma dose como mencionado no exemplo 13, ou apenas por veículo (nenhum composto ativo). Tratamento diário do composto ou veículo é iniciado preferivelmente 1 ou 2 dias antes da administração de 6-OHDA e conservado entre 7 a 30 dias depois da injeção de 6-OHDA.

Ao término do período de tratamento, os ratos são sacrificados e

os cérebros correspondentes são utilizados para análise imunoistoquímica. A região do cérebro de substância negra tem uma porcentagem relativamente alta de células com níveis altos de tirosina hidroxilase. Utilizando-se anticorpos elevados contra tirosina hidroxilase (antitirosina hidroxilase), neurônios contendo tirosina hidroxilase nos cérebros são detectados. Os volumes da lesão nigral e/ou os números de células positivas de tirosina hidroxilase são quantificados como descrito em Vercammen e outros (supracitado). Esta análise revela que:

- os volumes de lesão nigral são significativamente reduzidos em ratos tratados com um composto de acordo com esta invenção, quando comparados aos ratos tratados com veículo, desse modo, indicando que o composto é capaz de inibir a degeneração ativada por 6-OHDA de células de substância [negra] *in vivo*; e

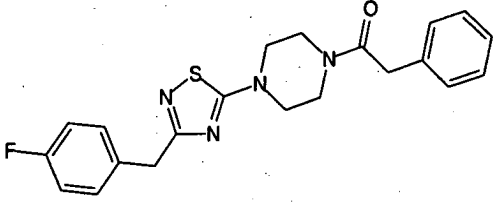
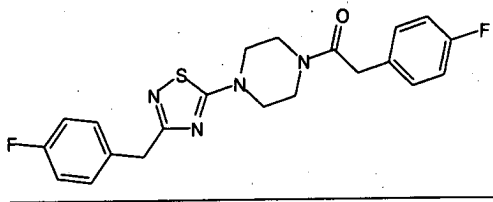
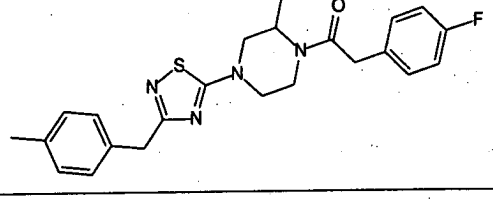
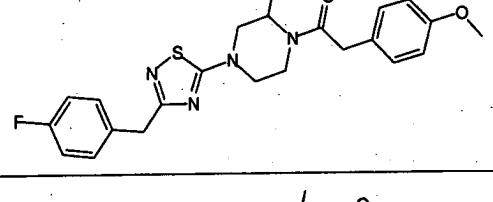
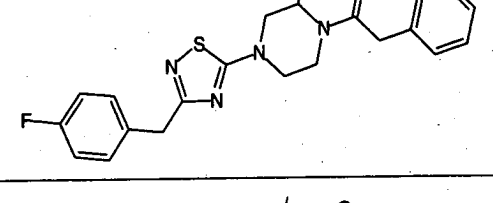
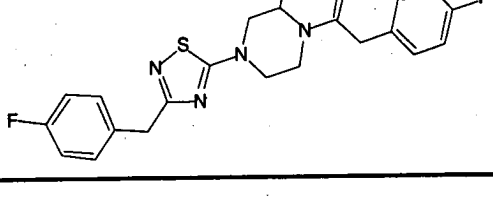
- números de célula positivas de tirosina hidroxilase são mais altos em ratos tratados com um composto de acordo com esta invenção quando comparados aos ratos tratados com veículo, desse modo, fornecendo confirmação que o composto é capaz de inibir degeneração ativada por 6-OHDA de células de substância negra *in vivo*.

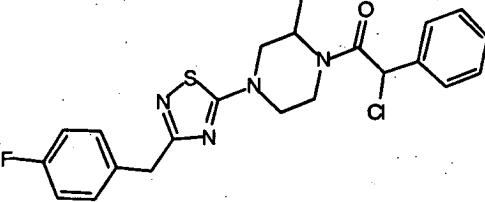
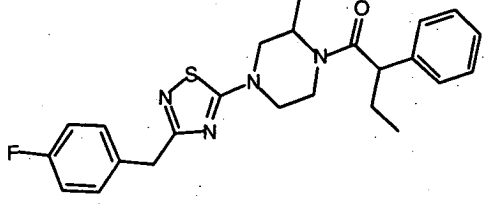
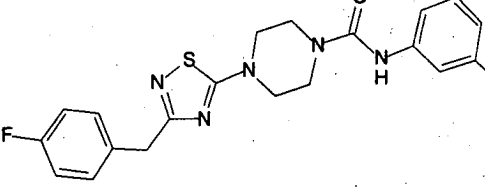
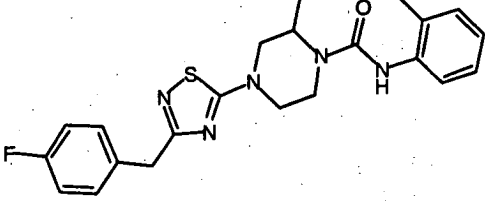
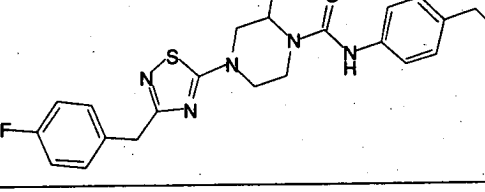
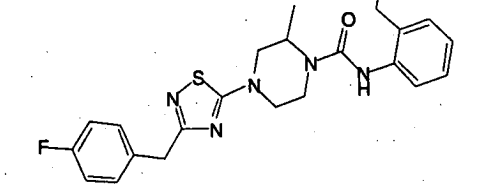
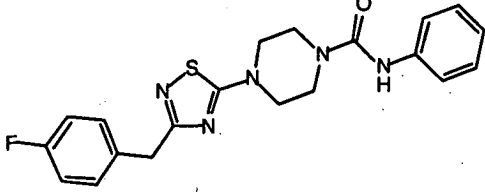
Exemplo 15 - inibição *in vitro* de agregação de α -sinucleína

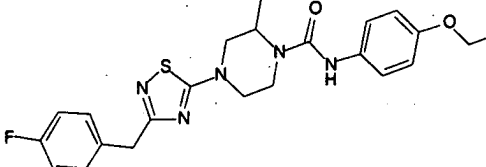
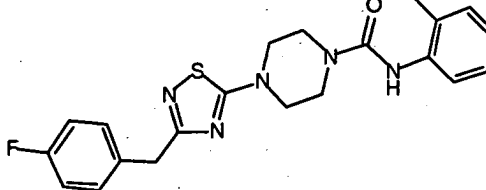
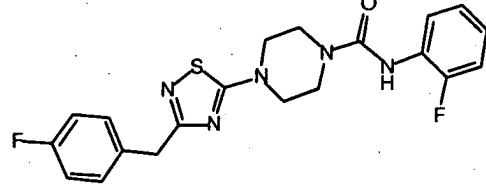
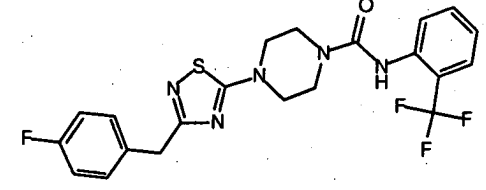
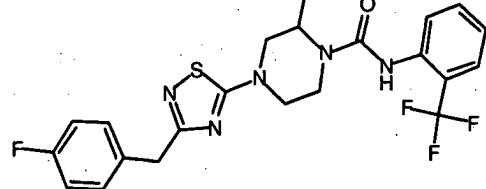
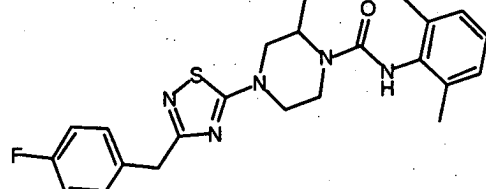
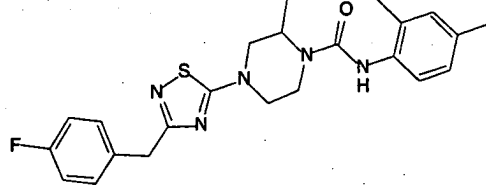
α -sinucleinopatias são caracterizadas por agregação de α -sinucleína nos neurônios. Agregação de α -sinucleína purificada é realizada essencialmente como descrito por Gerard e outros *FASEB*. 20(3):524-6 (2006). 20-100 μ g de α -sinucleína purificada (Sigma; S7820) em uma concentração de cerca de 2,5 μ g/mL são incubados na presença de espermina (250 μ M) ou paraquat (32 mM) ou 6-hidroxidopamina (400 μ M) ou veículo em uma placa de 384 cavidades. Espermina, paraquat e 6-hidroxidopamina promovem o processo de agregação de α -sinucleína. Cinéticas de agregação é determinada medindo-se a turvação em 340 nm, a cada 1-15 minutos durante pelo menos uma hora. Os mesmos compostos exemplares como mencionado no exemplo 13, ou apenas veículo apenas, são adicionados às misturas de α -sinucleína diferentes descritas acima. Esta análise revela que, quando um composto estiver presente, a turvação medida é inferior compa-

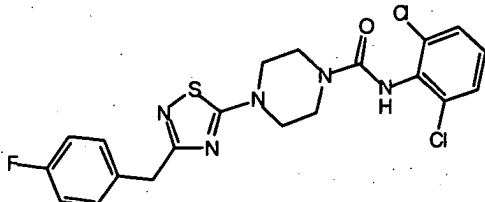
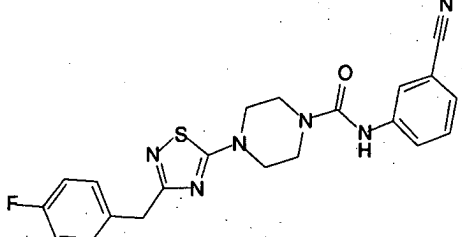
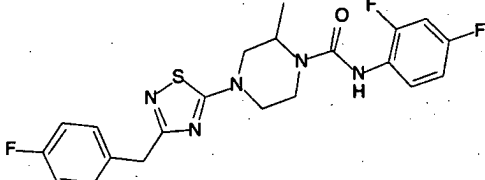
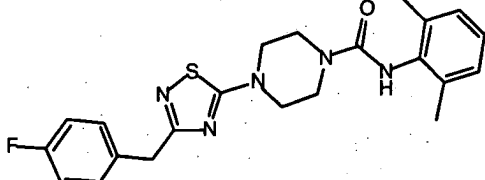
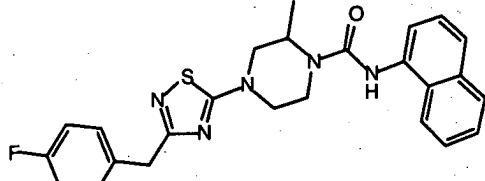
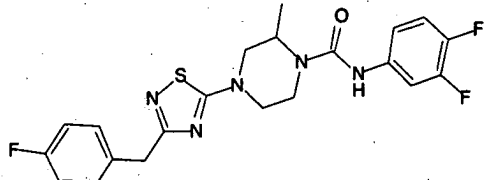
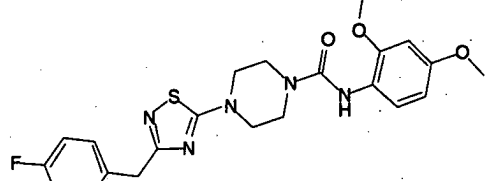
rada às reações contendo apenas veículo. Esta constatação mostra que o composto é capaz de inibir a agregação de α -sinucleína.

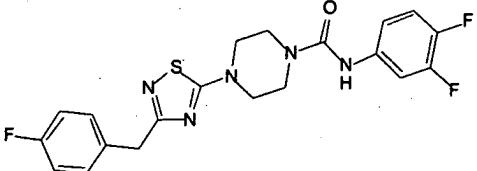
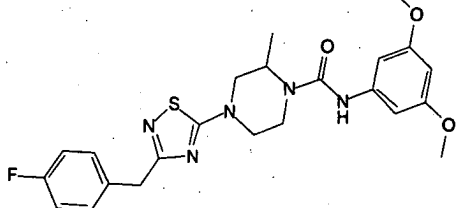
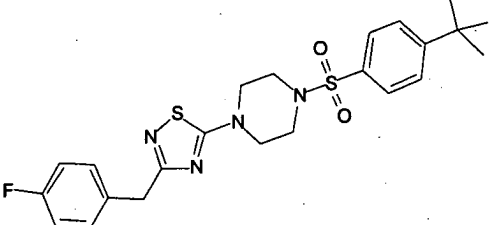
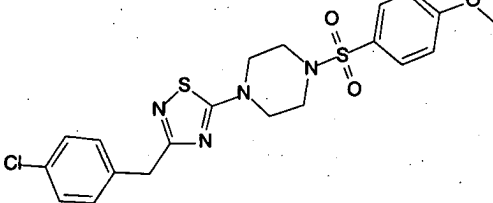
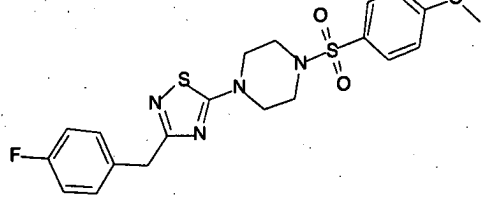
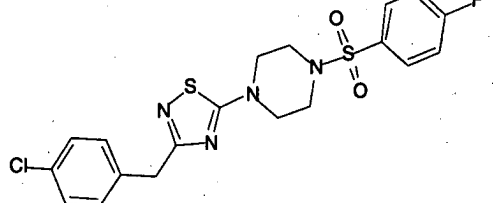
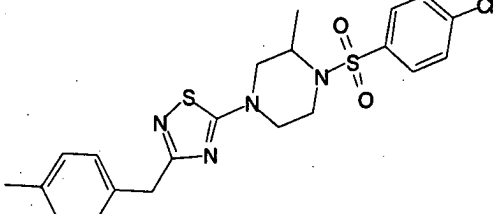
Tabela 1 - química dos compostos exemplares sintetizados

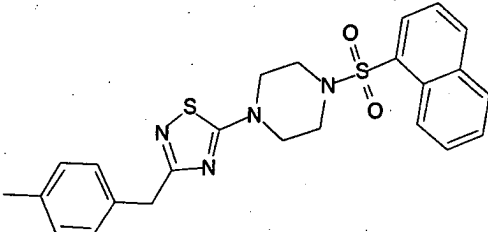
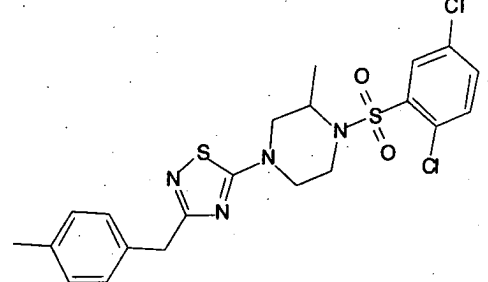
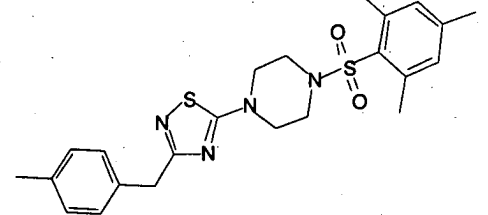
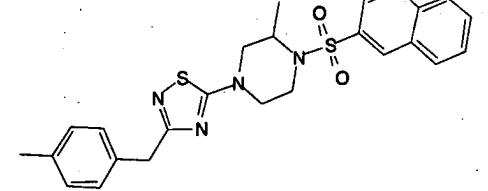
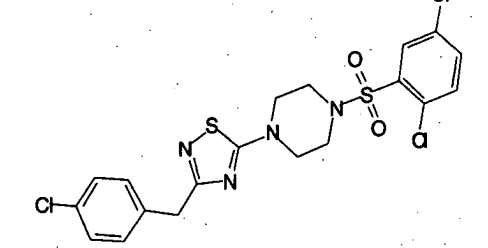
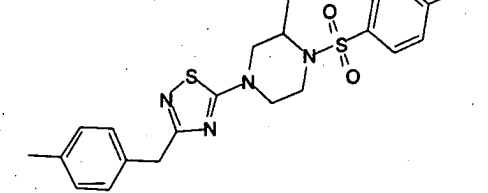
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
1	4-fenilacetil-1-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
2	4-(4-fluorofenilacetil),1-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
3	1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
4	1-(4-metoxifenilacetil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
5	1-fenilacetil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
6	1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

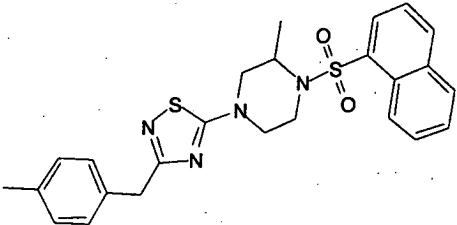
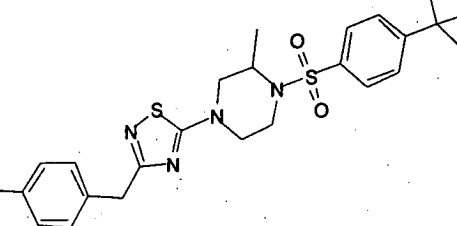
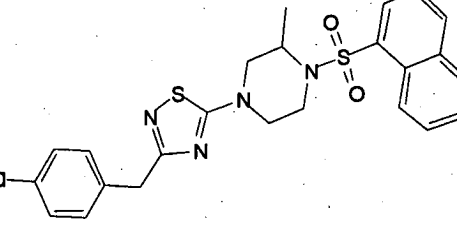
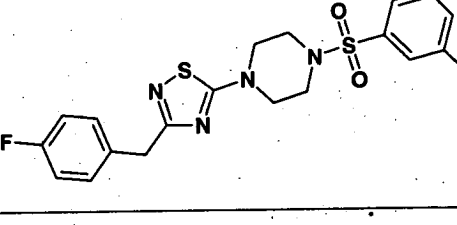
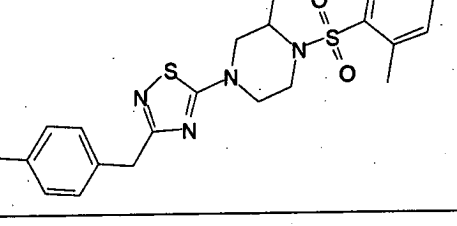
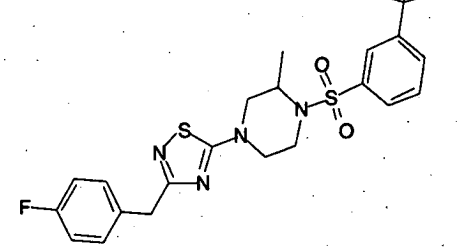
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
7	1-[cloro(fenil)acetil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
8	1-(2-fenilbutanoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
9	N-(3-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	
10	N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
11	N-(4-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
12	N-(2-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
13	N-fenil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	

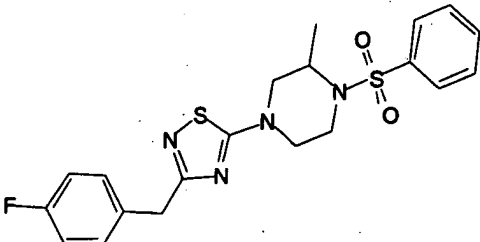
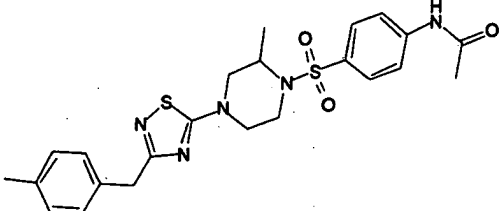
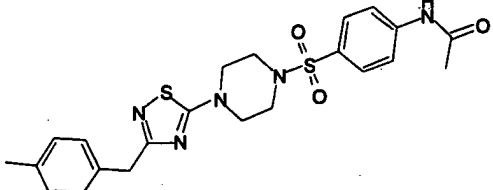
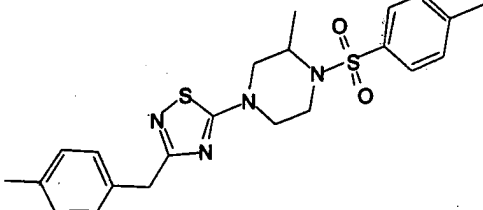
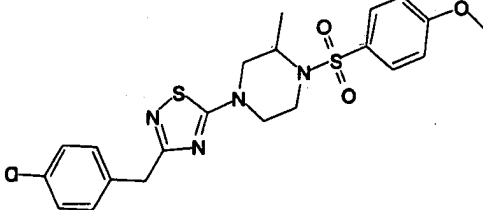
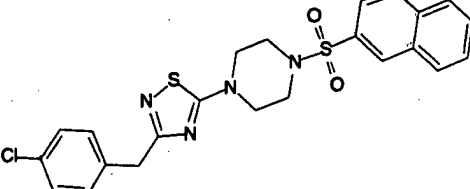
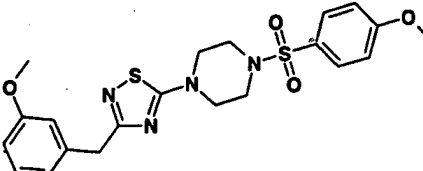
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
14	N-(4-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
15	N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	
16	N-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	
17	N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	
18	N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
19	N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
20	N-(2,4-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	

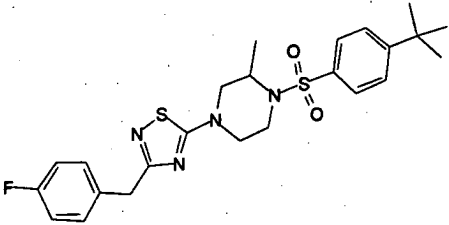
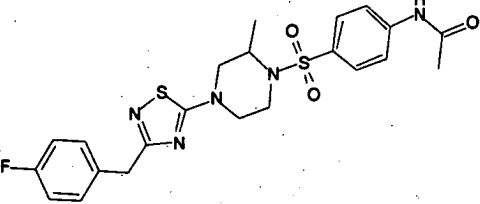
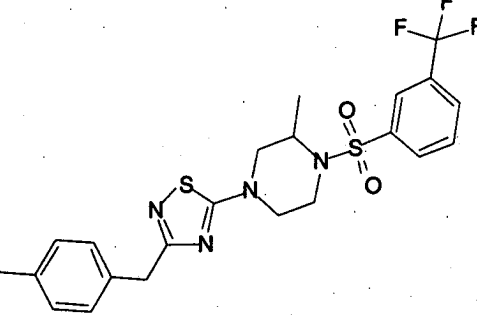
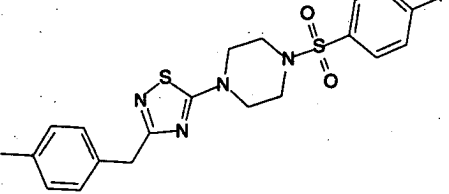
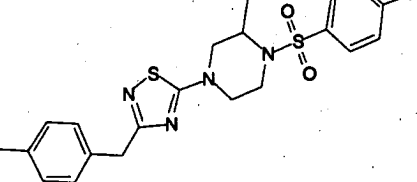
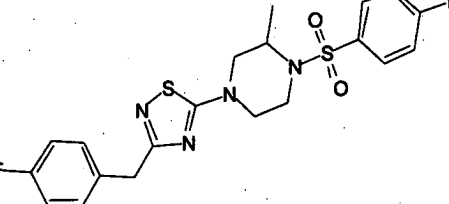
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
21	N-(2,6-diclorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
22	N-(3-cianofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
23	N-(2,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
24	N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	
25	N-1-naftil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
26	N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
27	N-(2,4-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	

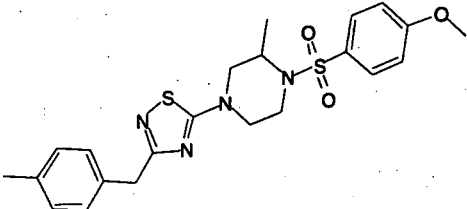
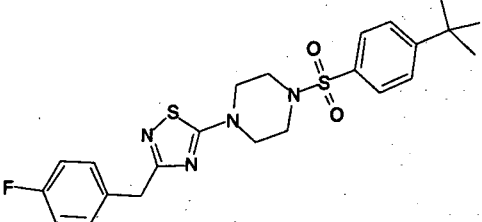
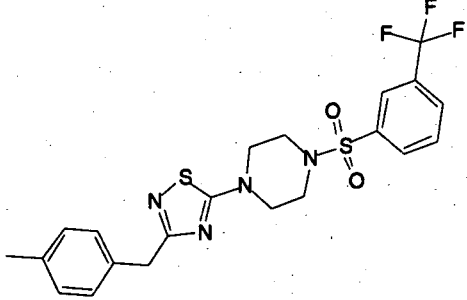
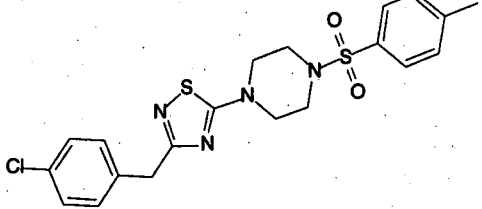
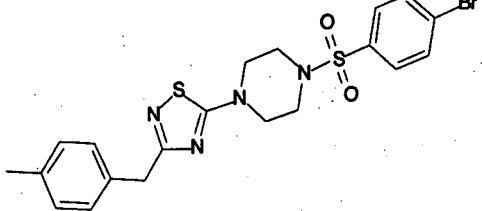
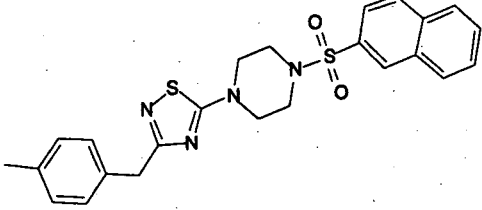
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
28	N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	
29	N-(3,5-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	
30	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
31	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
32	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
33	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
34	1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

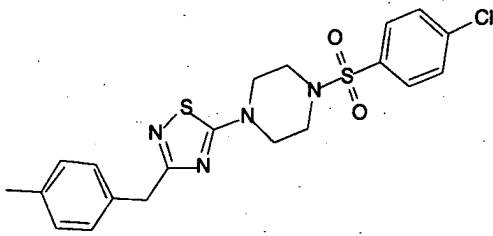
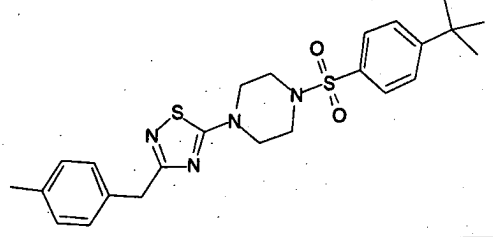
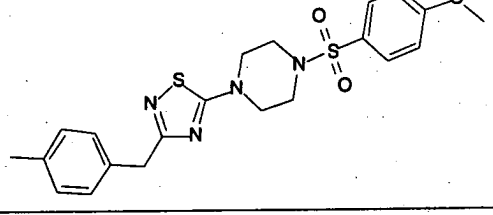
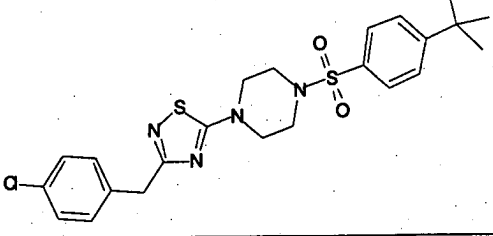
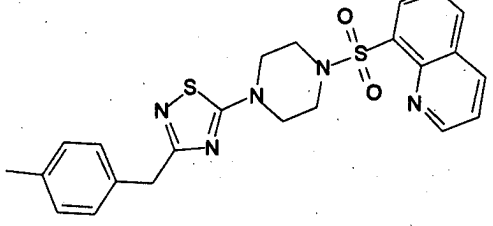
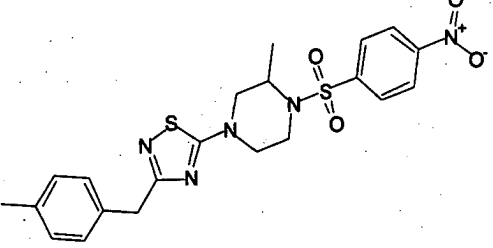
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
35	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
36	1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
37	1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
38	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
39	1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
40	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina	

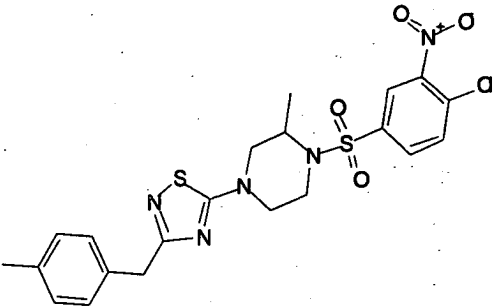
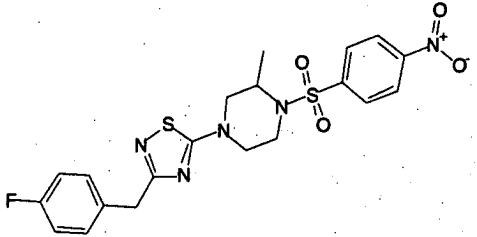
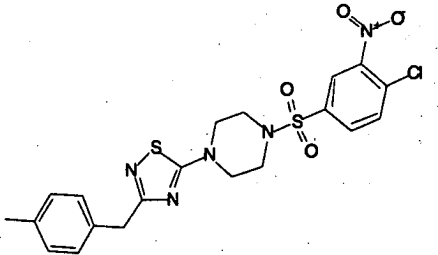
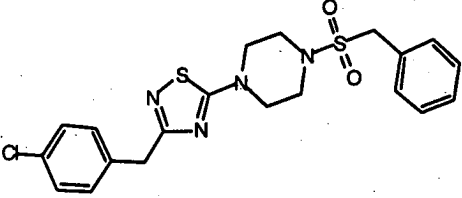
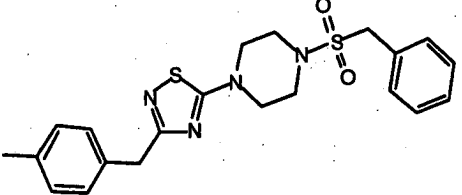
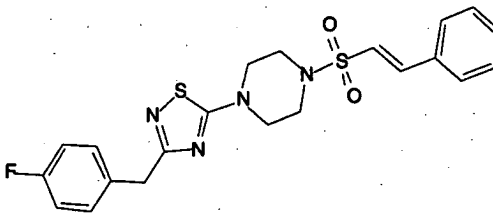
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
41	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina	
42	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
43	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
44	1-[3-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
45	1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
46	1-[3-trifluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

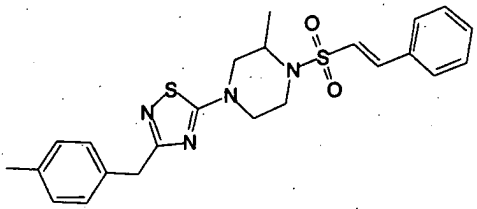
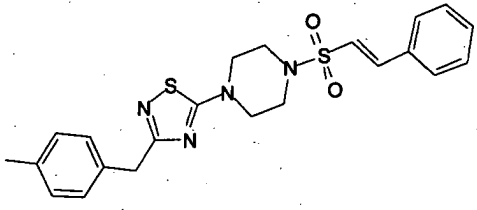
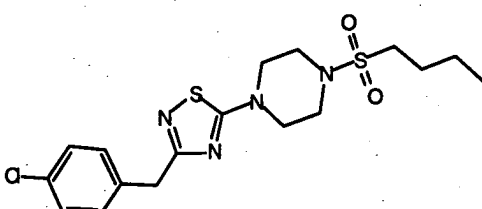
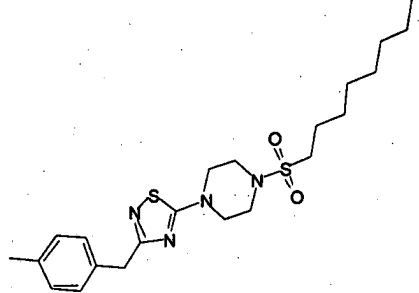
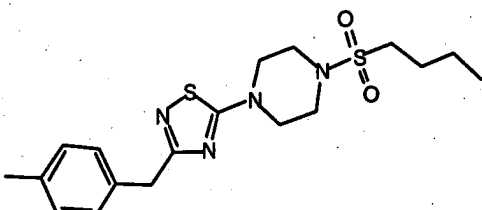
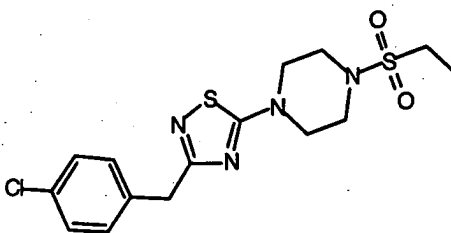
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
47	1-fenilsulfonil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
48	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
49	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
50	1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
51	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
52	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
53	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

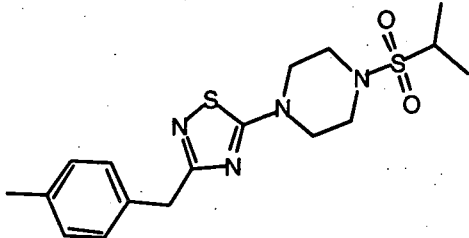
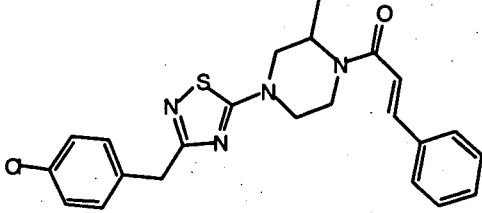
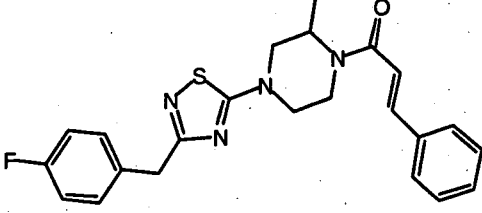
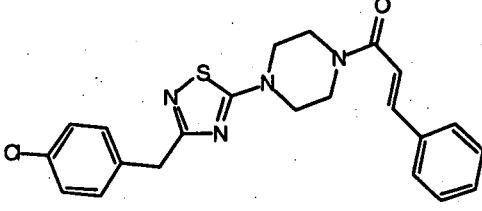
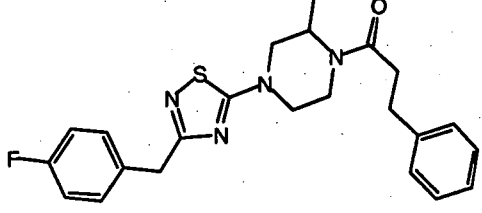
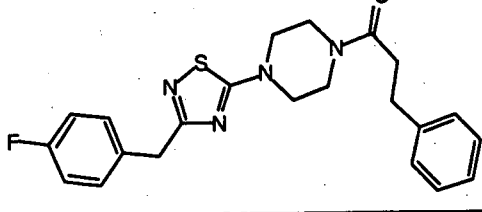
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
54	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
55	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
56	1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
57	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
58	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
59	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

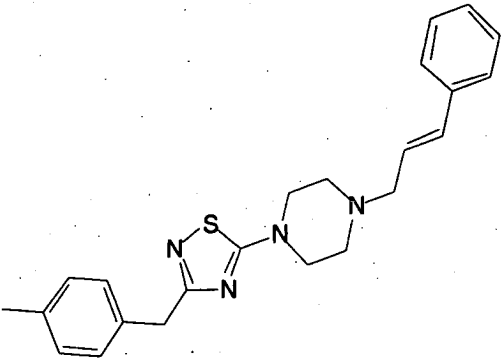
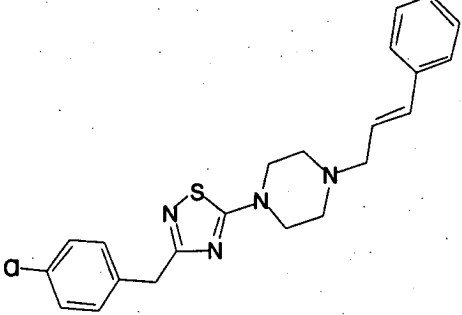
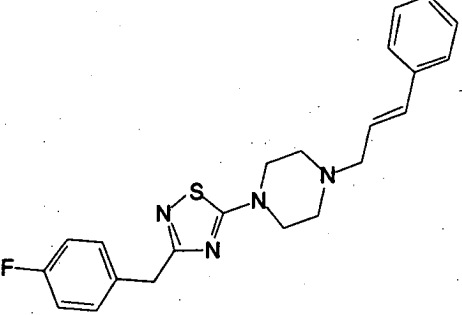
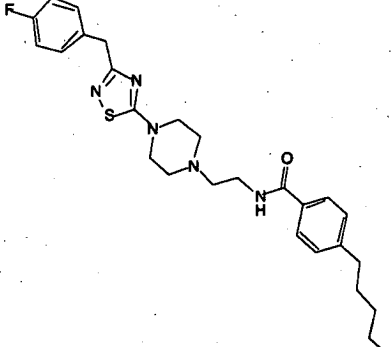
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
60	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
61	1-[4-ter-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
62	1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
63	1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
64	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
65	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

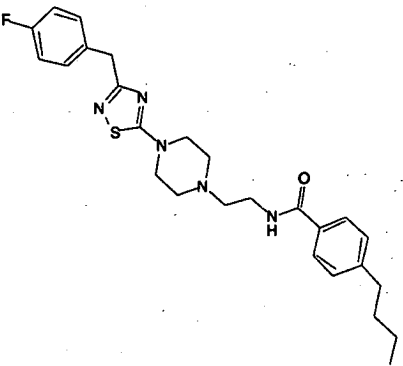
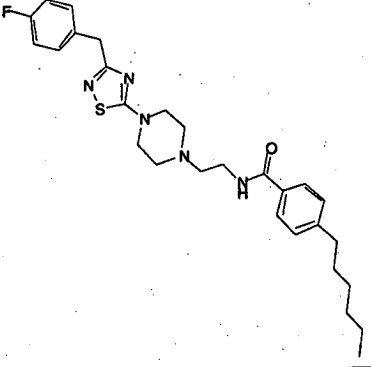
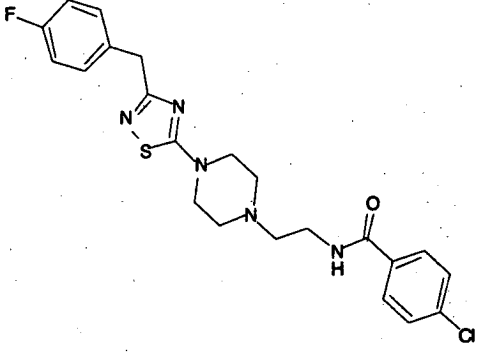
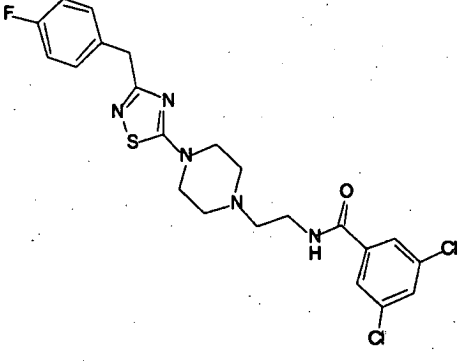
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
66	1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
67	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
68	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
69	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
70	1-[quinolina-8-sulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
71	1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

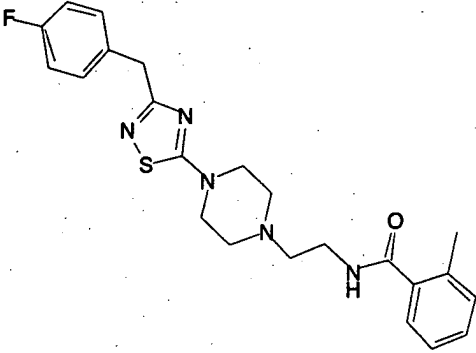
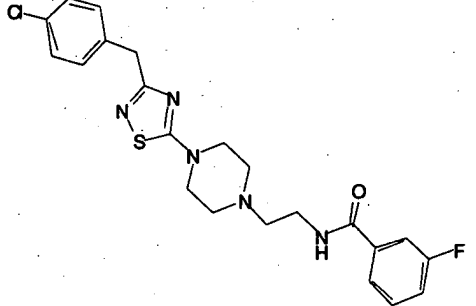
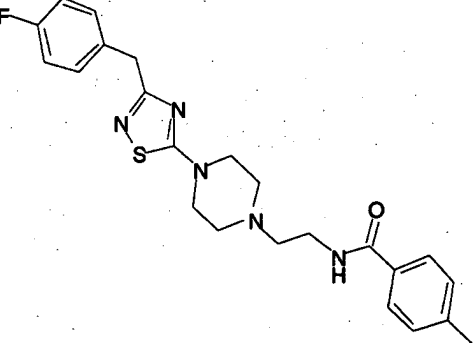
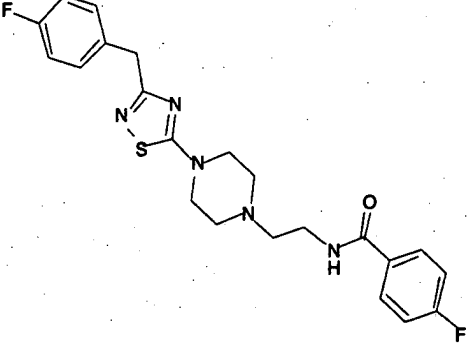
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
72	1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
73	1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
75	1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
76	1-(benzilsulfonil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
77	1-(benzilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
78	1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

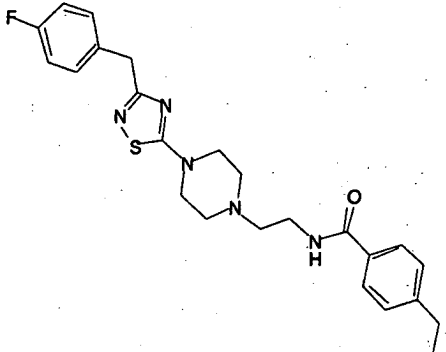
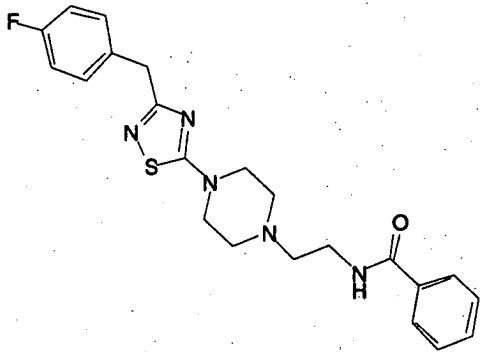
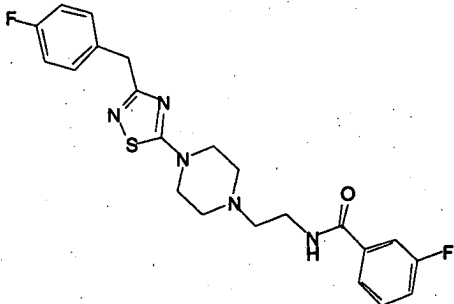
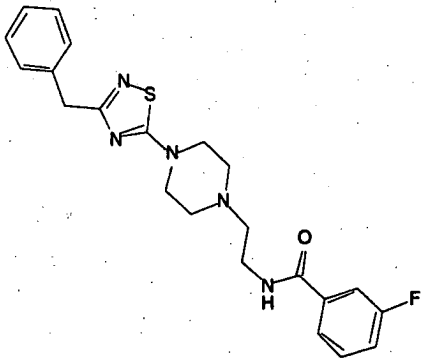
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
79	1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
80	1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
81	1-(butilsulfonil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
82	1-(octilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
83	1-(butilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
84	1-(etilsulfonil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

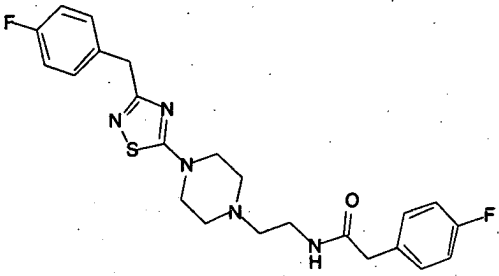
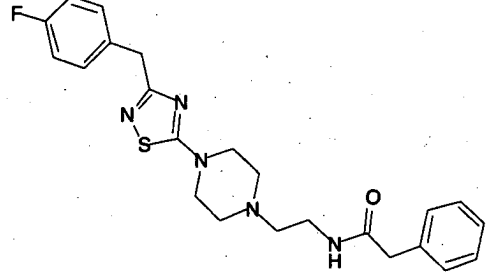
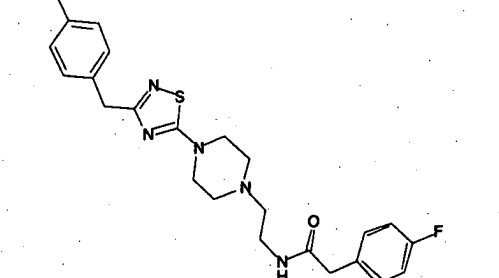
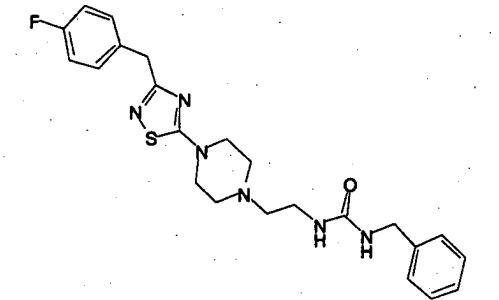
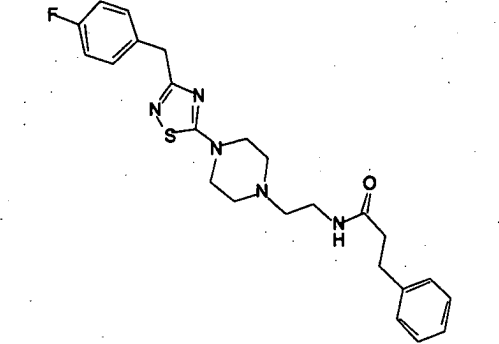
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
85	1-(isopropilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
86	1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
87	1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-B103-2-metilpiperazina	
88	1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
89	1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
90	1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

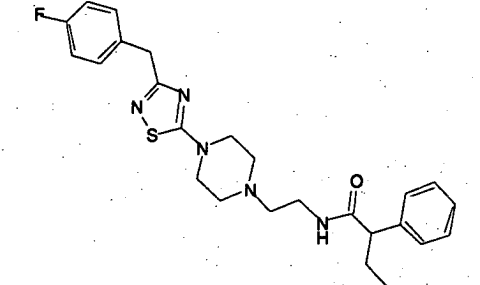
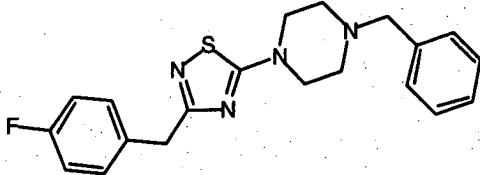
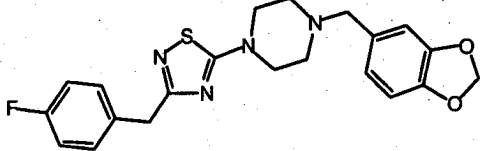
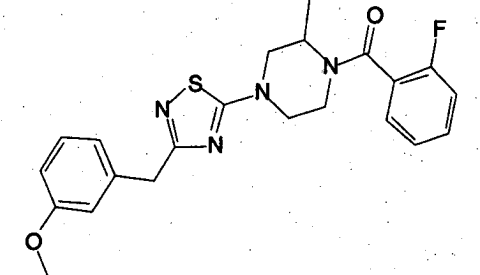
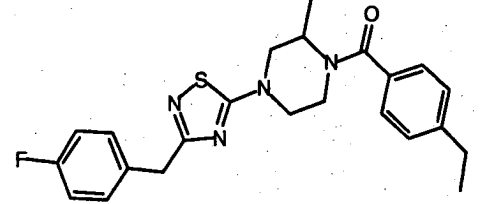
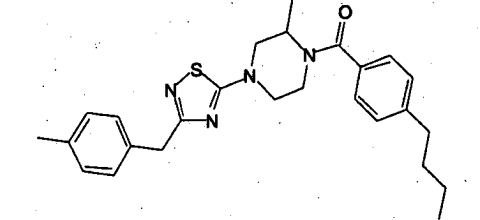
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
91	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
92	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
93	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
94	4-pentil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	

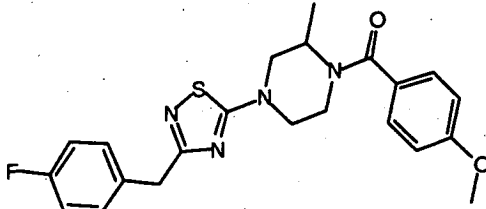
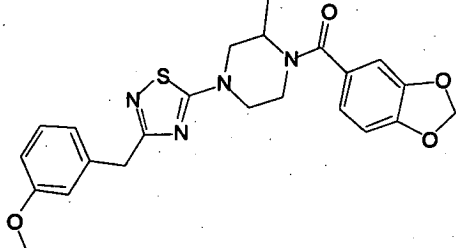
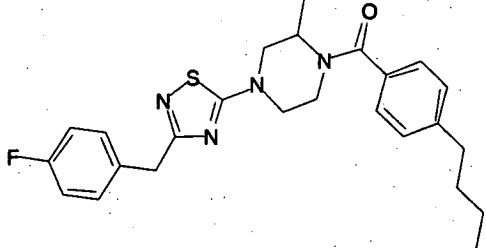
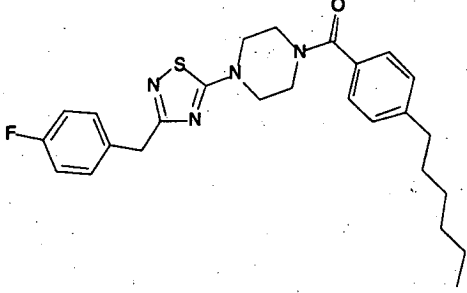
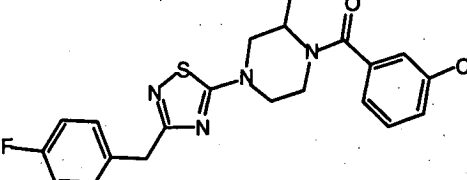
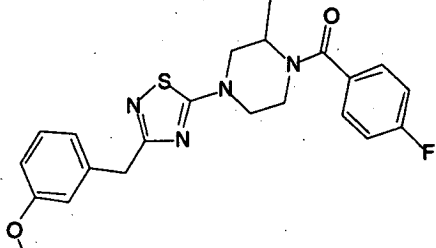
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
95	4-butil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
96	4-hexil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
97	4-cloro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
98	3,5-dicloro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	

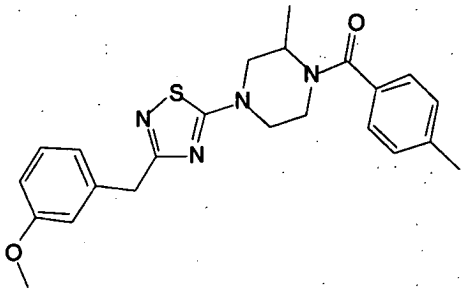
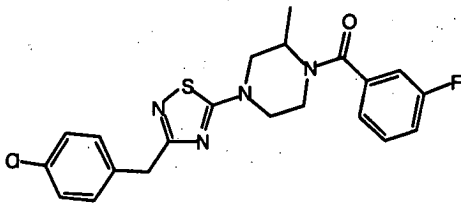
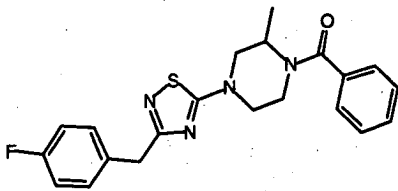
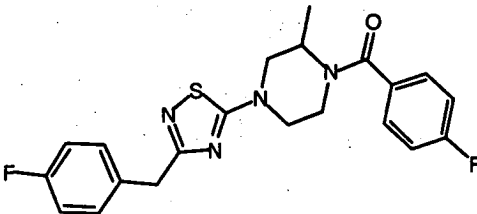
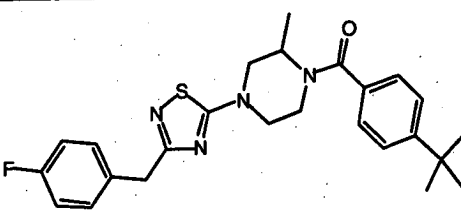
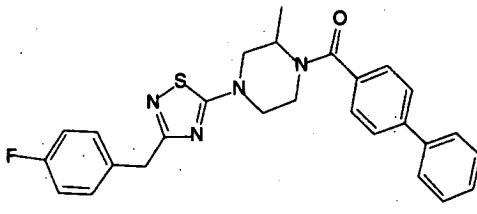
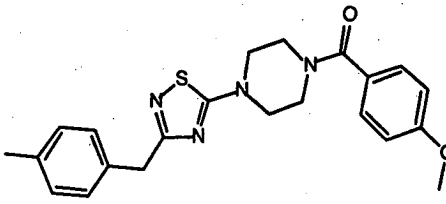
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
99	2-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
100	3-flúor-N-{2-[4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
101	4-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
102	4-flúor-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	

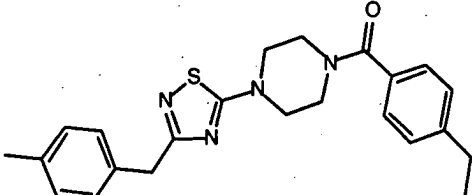
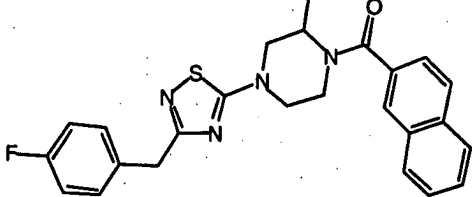
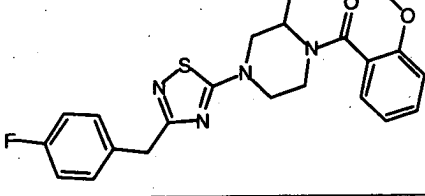
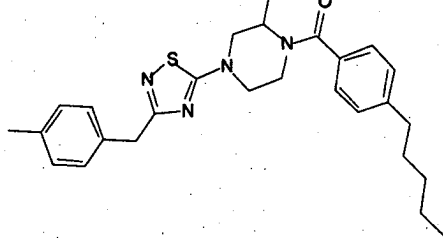
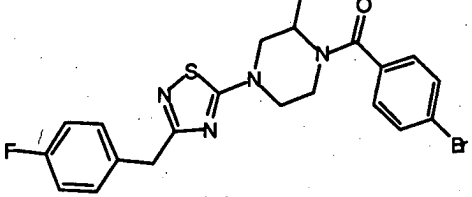
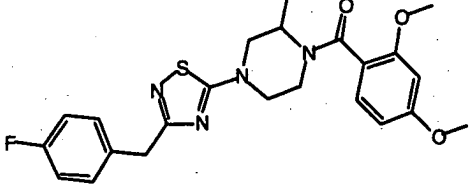
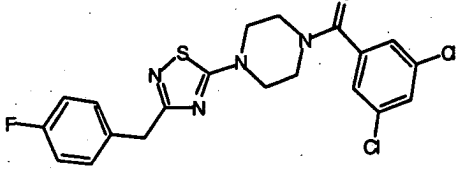
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
103	4-etil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
104	N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
105	3-flúor-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	
106	3-flúor-N-{2-[4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	

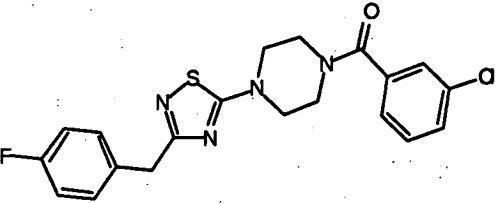
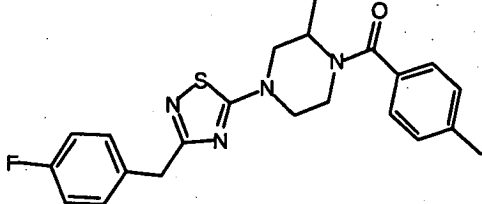
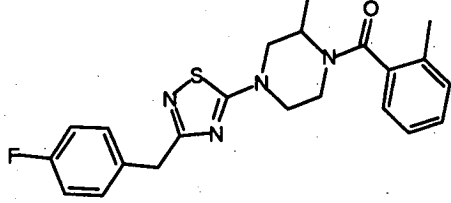
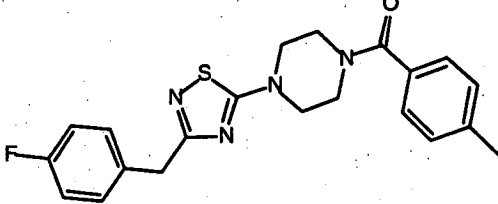
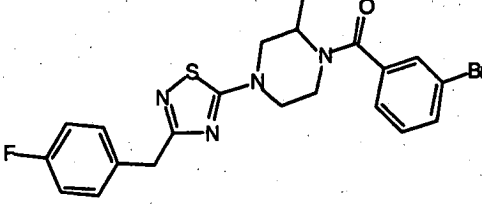
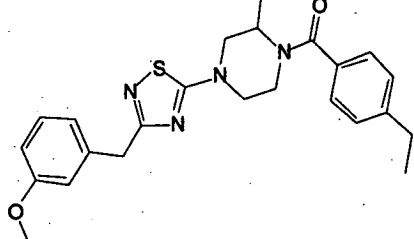
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
107	2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	
108	2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	
109	2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	
110	N-benzil-N'-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}uréia	
111	2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}butanamida	

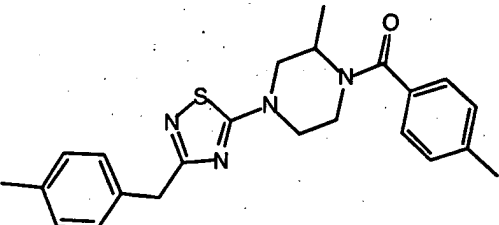
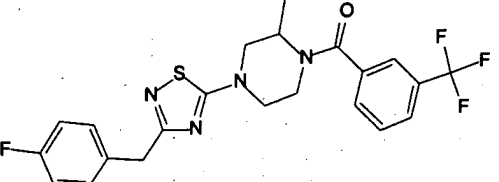
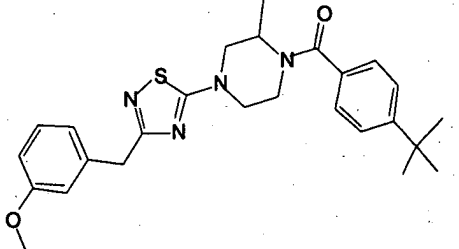
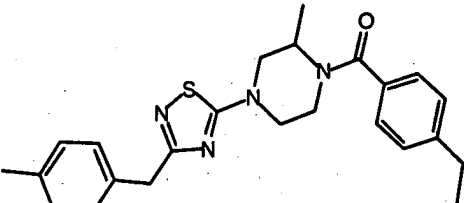
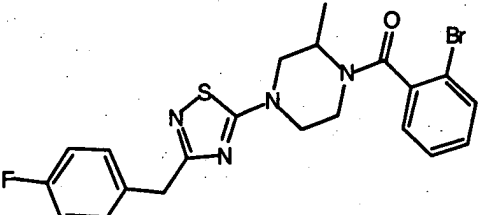
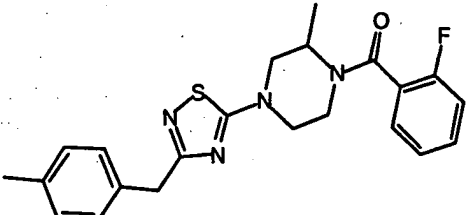
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
112	3-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}propanamida	
113	1-benzil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
114	1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
115	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
116	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
117	1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

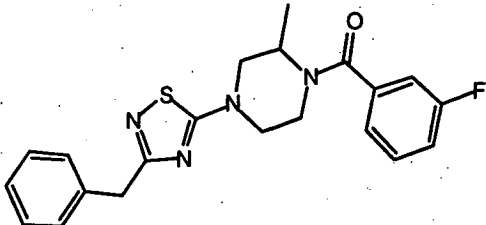
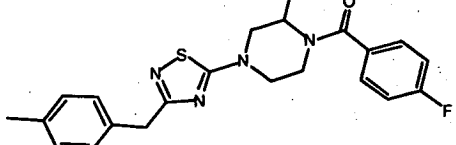
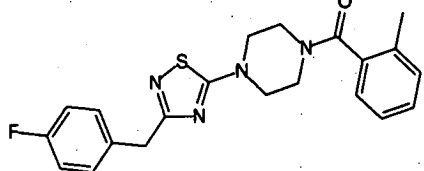
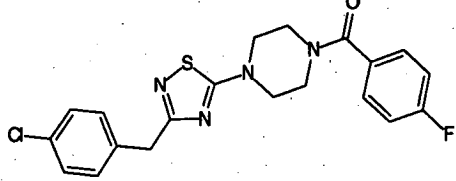
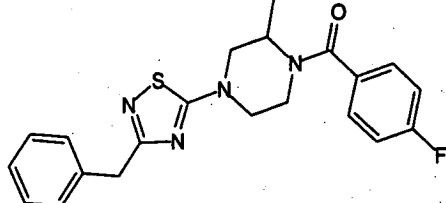
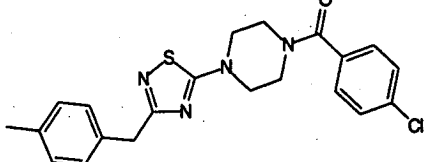
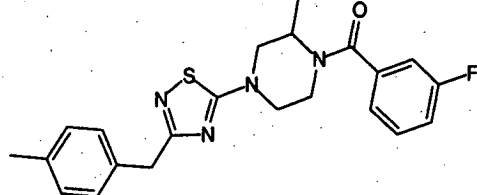
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
118	1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
119	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
120	1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
121	1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
122	1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
123	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

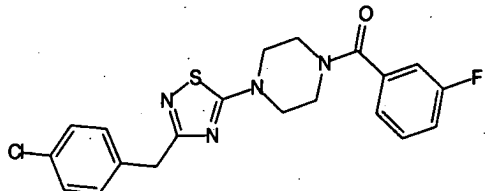
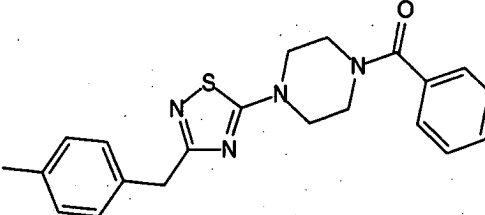
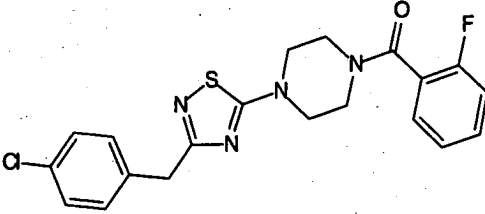
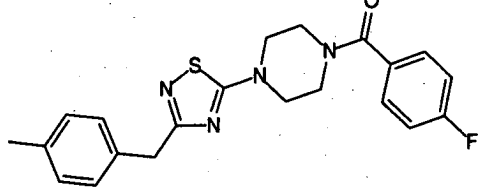
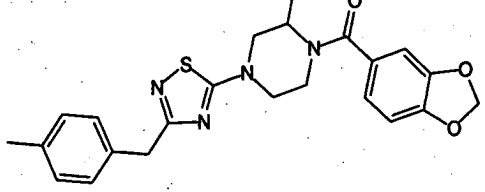
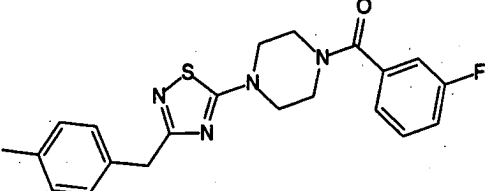
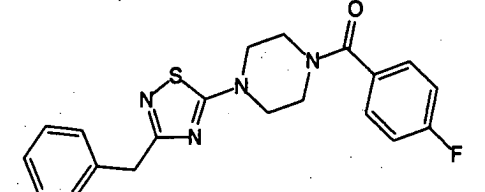
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
124	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
125	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
126	1-benzoil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
127	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
128	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
129	1-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
130	1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

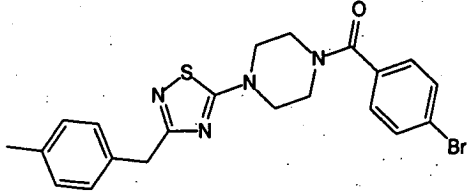
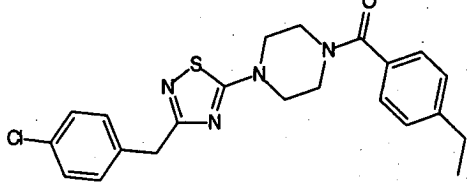
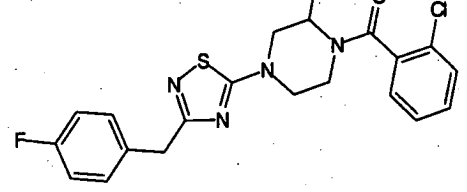
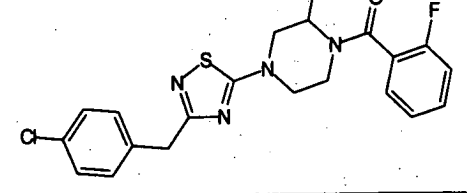
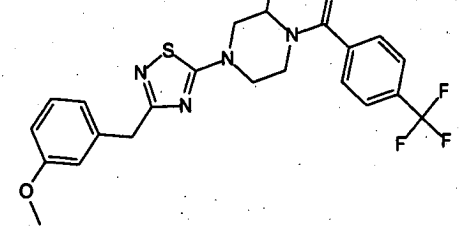
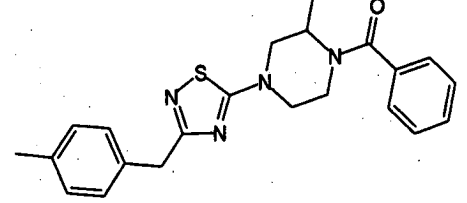
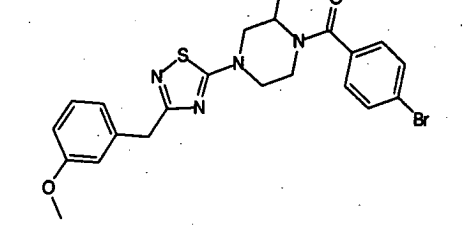
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
131	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
132	1-(2-naftoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
133	1-(2-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
134	1-(4-pentilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
135	1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
136	1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
137	1-(3,5-diclorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

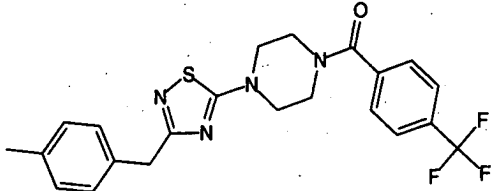
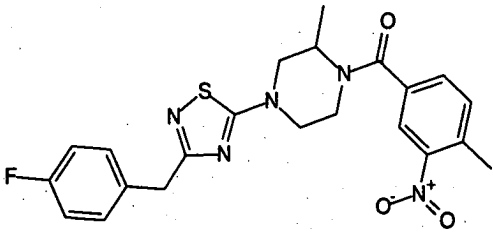
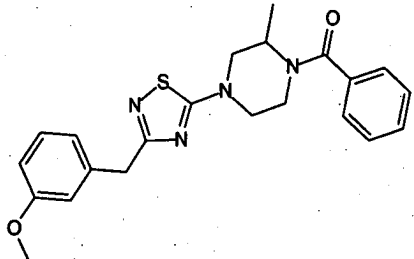
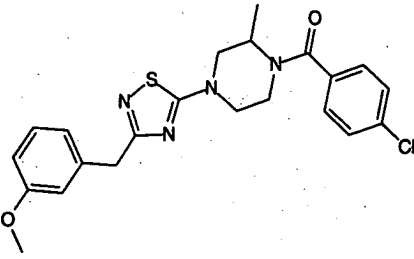
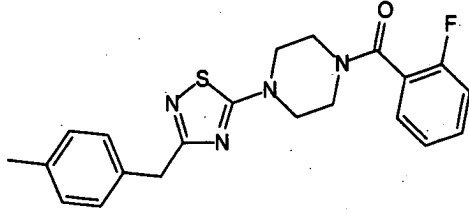
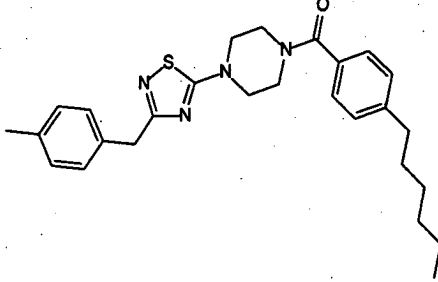
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
138	1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
139	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
140	1-(2-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
141	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
142	1-(3-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
143	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

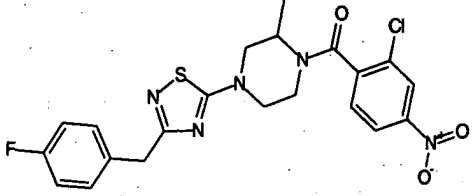
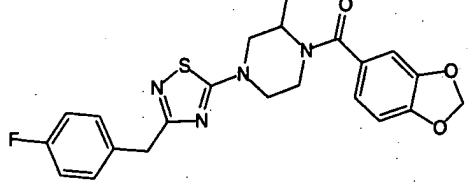
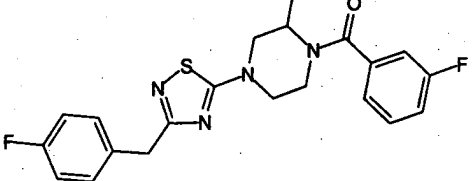
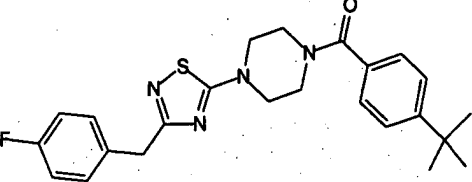
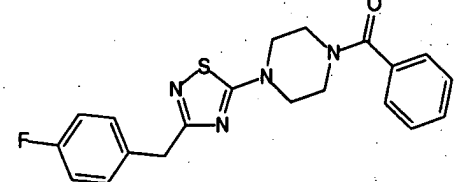
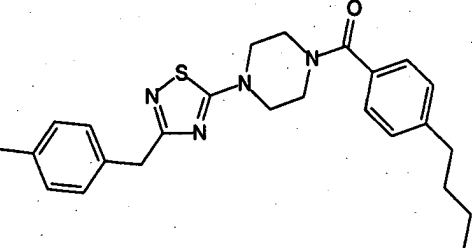
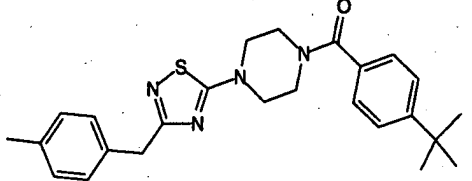
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
144	1-(3-metilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
145	1-(3-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
146	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
147	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
148	1-(2-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
149	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

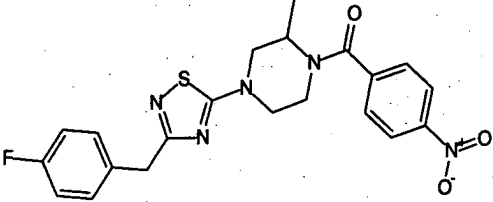
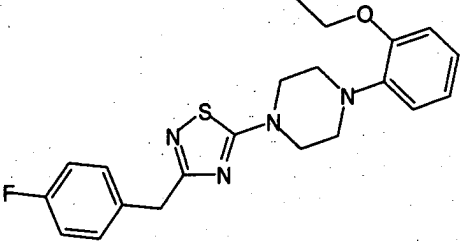
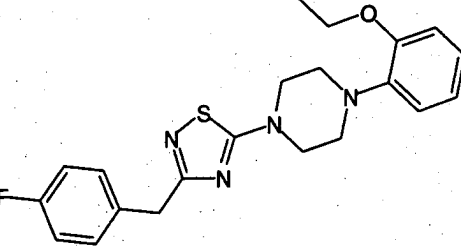
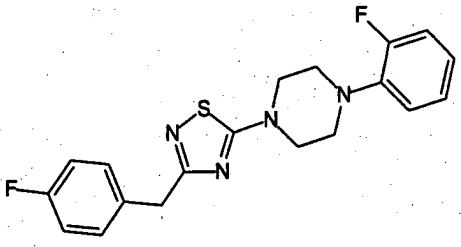
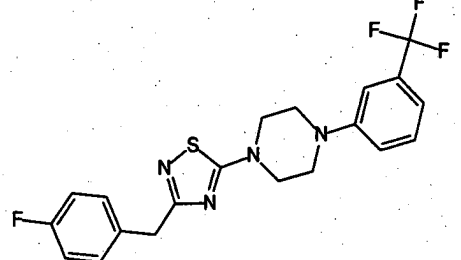
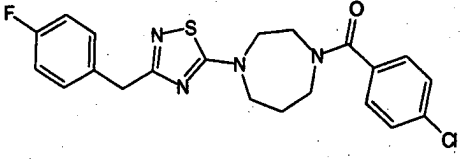
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
150	1-(3-fluorobenzil)-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
151	1-(4-fluorobenzil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
152	1-(2-metilbenzoi)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
153	1-(4-fluorobenzil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
154	1-(4-fluorobenzil)-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
155	1-(4-clorobenzil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
156	1-(3-fluorobenzil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

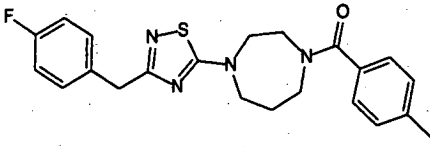
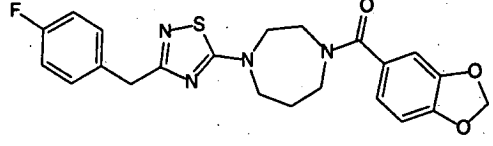
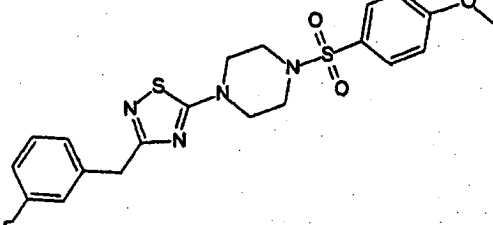
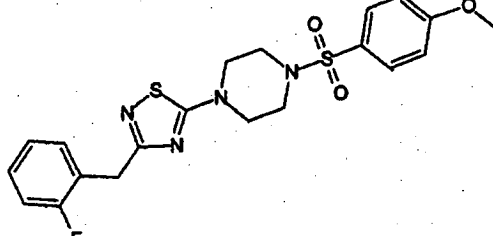
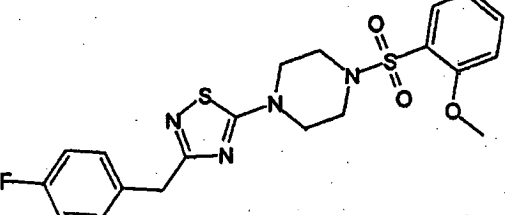
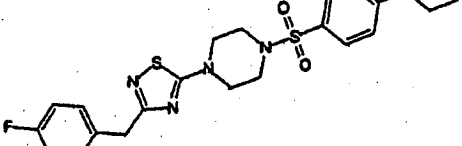
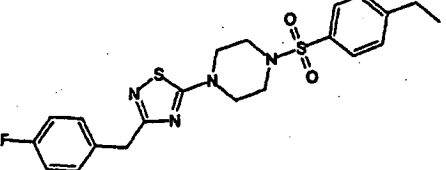
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
157	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
158	1-benzoil-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
159	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
160	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
161	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metil+B176piperazina	
162	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
163	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

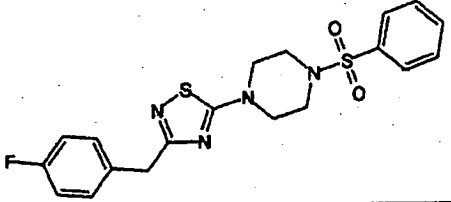
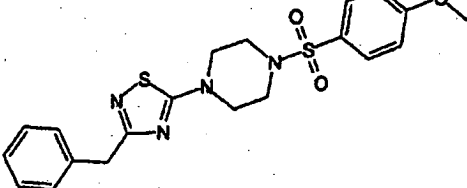
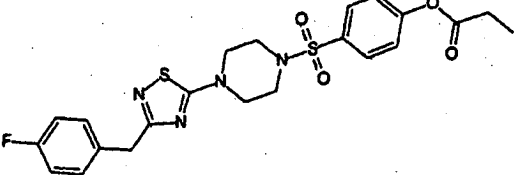
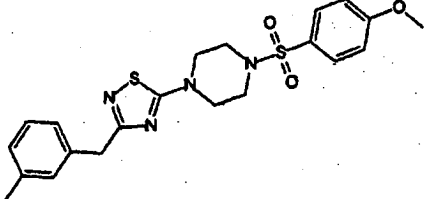
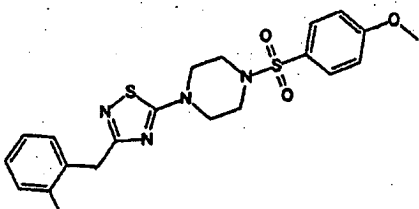
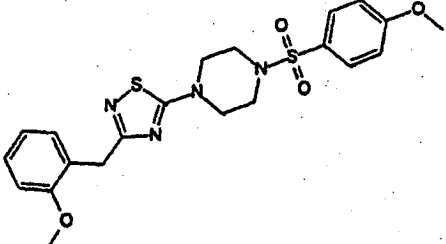
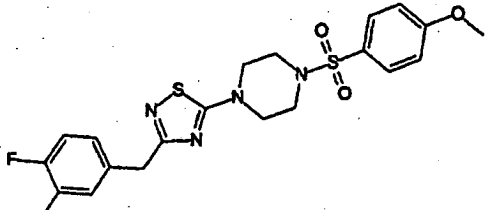
No.	Nome do composto	Estrutura do composto
164	1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
165	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
166	1-(2-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
167	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
168	1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
169	1-benzoil-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
170	1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	

No.	Nome do composto	Estrutura do composto
171	1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
172	1-(3-nitro-4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
173	1-benzoil-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
174	1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
175	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
176	1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

No.	Nome do composto	Estrutura do composto
177	1-(2-cloro-4-nitrobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
178	1-(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
179	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
180	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
181	1-benzoil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
182	1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
183	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

No.	Nome do composto	Estrutura do composto
184	1-(4-nitrobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	
185	1-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
186	1-(2-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
187	1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
188	1-(3-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
189	1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano	

No.	Nome do composto	Estrutura do composto
190	1-(4-metilbenzoi)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano	
191	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano	
193	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-fluor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
194	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-fluor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
195	1-[2-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
196	1-[4-etoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
197	1-[4-etilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

No.	Nome do composto	Estrutura do composto
198	1-fenilsulfonil-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
199	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
200	1-(4-propionilóxi)benzeno-sulfonil-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
201	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
202	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metil-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
203	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metóxi-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	
204	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

No.	Nome do composto	Estrutura do composto
205	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metóxi-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina	
207	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(3-metóxi-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina	
208	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]-2-metil-piperazina	
217	1-(4-hidroxibenzenossulfonil)-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	

(fim de Tabela 1)

Table 2 - atividade biológica dos compostos exemplares

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
60	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	93	0,0013
49	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	77	0,000106
31	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	59	0,000169
68	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	53	0,000255
51	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	94	0,001346

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
33	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	53	0,002818
48	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	91	0,008439
57	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	88	0,010360
115	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	75	0,036080
65	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	78	0,039270
35	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	47	0,047235
116	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	71	0,052160
80	1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	70	0,056880
58	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	58	0,061030
34	1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	66	0,065695
37	1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	48	0,073110
55	1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	114	0,078150
63	1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	83	0,080740
117	1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	82	0,084110
118	1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-	64	0,091145

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
	1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina		
119	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	72	0,095050
120	1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	120	0,098730
40	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina	77	0,099855
36	1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	52	0,10
52	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	104	0,10
121	1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	64	0,12
78	1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	75	0,13
38	1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	78	0,13
122	1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	92	0,14
123	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	95	0,14
124	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	57	0,14
1	4-fenilacetil-1-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	75	0,15
39	1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	25	0,16
125	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	68	0,16

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
189	1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano	85	0,17
79	1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	53	0,17
19	N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	95	0,20
126	1-benzoil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	63	0,21
127	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	108	0,23
128	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	95	0,24
129	1-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	61	0,24
2	4-(4-fluorofenilacetil),1-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	54	0,25
130	1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	118	0,25
131	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	91	0,25
107	2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	80	0,26
132	1-(2-naftoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	74	0,26
133	1-(2-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	118	0,29
134	1-(4-pentilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	75	0,30

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
135	1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	73	0,31
136	1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	83	0,34
137	1-(3,5-diclorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	68	0,35
94	4-pentil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	90	0,35
81	1-(butilsulfonil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	80	0,35
138	1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	81	0,36
185	1-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	114	0,38
95	4-butil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	78	0,38
139	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	87	0,40
140	1-(2-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	56	0,45
141	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	75	0,49
142	1-(3-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	72	0,50
9	N-(3-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	53	0,52
41	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina	54	0,53
112	3-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}propanamida	91	0,55
143	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-	89	0,56

No.	Nome	% I.	EC50 (µg/mL)
	tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina		
144	1-(3-metilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	64	0,56
89	1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	86	0,60
10	N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	72	0,60
145	1-(3-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	60	0,62
11	N-(4-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	73	0,69
91	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	90	0,71
146	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	94	0,72
92	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	69	0,75
20	N-(2,4-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	106	0,76
21	N-(2,6-diclorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	70	0,79
96	4-hexil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	72	0,80
4	1-(4-metoxifenilacetil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	56	0,82
147	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-	88	0,84

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
	tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina		
148	1-(2-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	56	0,86
42	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	33	0,87
22	N-(3-cianofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	59	0,88
43	1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	35	0,89
12	N-(2-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	92	0,89
23	N-(2,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	66	0,94
149	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	105	0,98
86	1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	81	1,13
150	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	99	1,14
151	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	73	1,14
152	1-(2-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	66	1,15
45	1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	56	1,20

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
24	N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	124	1,20
13	N-fenil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	71	1,23
97	4-cloro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	68	1,29
46	1-[3-trifluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	64	1,34
90	1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	73	1,41
98	3,5-dicloro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	102	1,42
153	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	53	1,44
8	1-(2-fenilbutanoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	71	1,49
113	1-benzil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	65	1,54
99	2-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	97	1,58
154	1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	75	1,58
82	1-(octilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	50	1,58
155	1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	76	1,64
156	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	86	1,67
25	N-1-naftil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-	97	1,69

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
	carboxamida		
157	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	70	1,70
14	N-(4-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	70	1,73
111	2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}butanamida	79	1,79
100	3-flúor-N-{2-[4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	75	1,79
101	4-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	68	1,94
102	4-flúor-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	80	1,99
93	1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	91	1,99
186	1-(2-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	94	2,05
108	2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	63	2,06
158	1-benzoil-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	57	2,10
3	1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	76	2,20
103	4-etil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-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-(butilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	36	2,64
190	1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-	87	2,77

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
	tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano		
187	1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	83	2,81
159	1-(2-fluorobenzil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	48	2,85
160	1-(4-fluorobenzil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	88	2,87
161	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metil+B176piperazina	101	3,36
162	1-(3-fluorobenzil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	101	3,40
84	1-(etilsulfonil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	53	3,48
109	2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida	93	3,52
163	1-(4-fluorobenzil)-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	67	3,61
85	1-(isopropilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	69	3,65
104	N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	65	3,82
164	1-(4-bromobenzil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	60	3,86
15	N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	65	5,01
16	N-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	72	5,68
30	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	51	

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
77	1-(benzilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	81	
5	1-fenilacetil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	83	
6	1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	75	
7	1-[cloro(fenil)acetil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	69	
17	N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	46	
18	N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	41	
26	N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	70	
27	N-(2,4-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	67	
28	N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida	64	
29	N-(3,5-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida	51	
47	1-fenilsulfonil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	129	
50	1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	105	
54	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	60	
56	1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-	87	

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
	metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina		
59	1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	42	
61	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	47	
62	1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	45	
64	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	58	
66	1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	81	
67	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	41	
69	1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	31	
70	1-[quinolina-8-sulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	44	
71	1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	33	
72	1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina		
73	1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	33	
75	1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina		
76	1-(benzilsulfonil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	40	
88	1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	72	

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
105	3-flúor-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	115	
106	3-flúor-N-{2-[4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida	49	
110	N-benzil-N'-(2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil)uréia	77	
114	1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	86	
165	1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	133	
166	1-(2-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	123	
167	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	117	
168	1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	91	
169	1-benzoil-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	91	
170	1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	89	
171	1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	86	
172	1-(3-nitro-4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	86	
173	1-benzoil-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	85	
174	1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	83	
175	1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-	78	

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
	tiadiazol-5-il]piperazina		
176	1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	77	
177	1-(2-cloro-4-nitrobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	77	
178	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	68	
179	1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	68	
180	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	62	
181	1-benzoil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	60	
182	1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	57	
183	1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	52	
184	1-(4-nitrobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina	52	
188	1-(3-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	96	
191	1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano	63	
44	1-[3-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	99	0,0571
53	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	83	0,00066
32	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-	78	0,0024

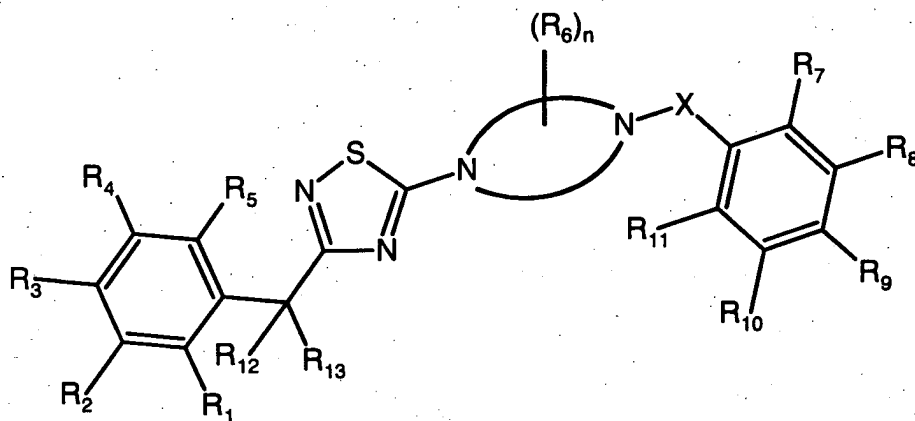
No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
	1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina		
193	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-flúor-benzil)- 1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	68	0,0048
194	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-flúor-benzil)- 1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	102	0,0012
195	1-[2-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-flúor-benzil)- 1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	99	0,025
196	1-[4-etoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-flúor-benzil)- 1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	42	0,0081
197	1-[4-etilfenilsulfonil]-4-[3-(4-flúor-benzil)- 1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	84	0,239
198	1-fenilsulfonil-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4- tiadiazol-5-il]piperazina	25	0,146
199	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-benzil-1,2,4- tiadiazol-5-il]piperazina	38	0,0016
200	1-(4-propionilóxi)benzeno-sulfonil-4-[3-(4- flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	80	0,051
201	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-benzil)- 1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	97	0,0021
202	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metil-benzil)- 1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	63	0,0075
203	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metóxi- benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	61	0,0062
204	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-4-flúor- benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	90	0,0010
205	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metóxi- benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	53	0,0011
207	1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(3-metóxi-benzil)- 1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	83	0,028
208	1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3- metoxibenzil)-1,2,4-tia-diazol-5-il]-2-metil-	92	0,0034

No.	Nome	% I	EC50 (µg/mL)
	piperazina		
217	1-(4-hidroxibenzenossulfonil)-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina	77	0,033

(fim de Tabela 2)

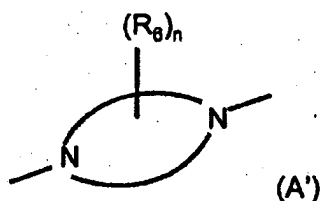
REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de 1,2,4-tiadiazol de acordo com a fórmula estrutural (A)



(A)

5 em que o grupo divalente esquematicamente representado pela fórmula estrutural (A')



(A')

10 inclui um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado, opcionalmente monossubstituído ou polissubstituído com pelo menos dois átomos de nitrogênio no referido anel heterocíclico e com um total de 5 a 7 átomos no referido anel heterocíclico, e também em que:

- R_6 é um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em oxo e C_{1-4} alquila;

- n é selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2 e 3;

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, arila, arilóxi, aril- C_{1-4} alquilóxi, heteroarilóxi, benzenossulfonato, amino, hidróxi, nitro, trifluorometila, trifluorometóxi e halogênio, ou qualquer dos dois substituintes adjacentes selecionados a partir do grupo que consiste em R_1 ,

R_2 , R_3 , R_4 e R_5 formam, juntos com os átomos de carbono de anel de fenila aos quais eles são ligados, um anel saturado ou insaturado fundido ao referido anel de fenila e tendo de 5 a 7 membros de anel, o referido anel saturado ou insaturado opcionalmente compreendendo um ou dois átomos de oxigênio e opcionalmente sendo substituído com um ou mais átomos de halogênio;

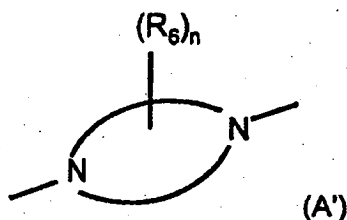
- R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-10} alquila, C_{1-6} alcóxi, arila, hidróxi, acetila, nitro, trifluorometila e halogênio; ou qualquer dos dois substituintes adjacentes selecionado a partir do grupo que consiste em R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} forma, junto com os átomos de carbono de anel de fenila aos quais ele é ligado, um anel saturado ou insaturado fundido ao referido anel de fenila e tendo de 5 a 7 membros de anel, o referido anel saturado ou insaturado opcionalmente compreendendo um ou dois heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, enxofre e nitrogênio; e cada um dentre a referida C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, arila ou anel fundido, é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio;

- R_{12} e R_{13} são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, aril- C_{1-4} alquila, arila e anéis heterocíclicos contendo N, ou R_{12} e R_{13} juntos formam um grupo C_{3-6} cicloalquila ou heterocíclico; e - X é uma porção de ligação selecionada a partir do grupo que consiste em uma ligação simples; $-C(=O)-$; $-S(=O)_2-$; grupos hidrocarboneto não cíclicos saturados ou insaturados divalentes compreendendo de 1 a 6 átomos na cadeia principal, cada um dos referidos átomos na cadeia principal sendo independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em carbono, nitrogênio e enxofre, e cada um dos referidos átomos de carbono na cadeia principal sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxo, tioxo, C_{1-4} alquila e halogênio, contanto que o número de heteroátomos na cadeia principal do referido grupo hidrocarboneto não cíclico saturado ou insaturado divalente seja 0, 1 ou 2; e os grupos

- heterocíclicos saturados ou insaturados divalentes compreendendo de 2 a 6 átomos de carbono e de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, enxofre e nitrogênio no referido grupo heterocíclico; ou X junto com um dentre R_7 e R_{11} formam um anel saturado ou insaturado tendo de 5 a 7 membros de anel e sendo fundido ao anel fenila que suporta o referido um dentre R_7 e R_{11} , o referido anel saturado ou insaturado opcionalmente compreendendo um ou dois heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, enxofre e nitrogênio, e o referido anel saturado ou insaturado opcionalmente compreendendo um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-4} alquila e trifluorometila;

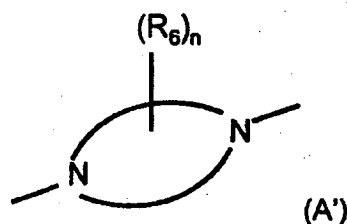
ou um estereoisômero ou solvato do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

- 15 2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, em que o grupo heterocíclico representado pela fórmula estrutural (A')



inclui um ou mais outros heteroátomos no referido anel heterocíclico ou ligado a um ou mais átomos de carbono do referido anel heterocíclico.

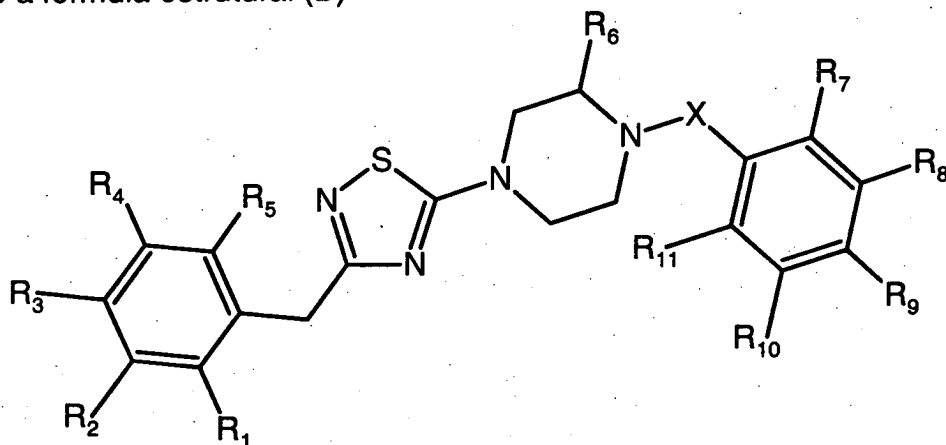
- 20 3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o grupo heterocíclico representado pela fórmula estrutural (A')



é selecionado a partir do grupo que consiste em piperazinila, 2,3-dioxopiperazinila, 2,5-dioxopiperazinila, 2-metilpiperazinila, trans-2,5-dimetilpiperazi-

nila, 3,6-dimetil-2,5-dioxopiperazinila, 3-isopropil-2,5-dioxopiperazinila, 3-terc-butil-2,5-dioxopiperazinila e homopiperazinila.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula estrutural (B)



(B)

em que X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são como definido na reivindicação 1, ou um estereoisômero ou um solvato do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, em que X é um grupo divalente C₁₋₆ alquilenos.

6. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, em que X é um grupo hidrocarboneto divalente saturado ou insaturado que compreende de 1 a 3 átomos de carbono, porém nenhum heteroátomo na cadeia principal, e em que cada um dos referidos átomos de carbono na cadeia principal é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxo, tioxo, C₁₋₄ alquila e halogênio.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, em que X é selecionado a partir do grupo que consiste em -CO-CH₂-, -CO-(CH₂)₂-, -CO-CH=CH-, -CO-CHR₁₄-, -CH₂-CH=CH- e -CO-CHX'-, em que R₁₄ é C₁₋₄ alquila e em que X é halogênio.

8. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, em que X é um grupo hidrocarboneto divalente saturado ou insaturado, que compreende de 1 a 5 átomos de carbono e um átomo de

nitrogênio, oxigênio ou enxofre simples na cadeia principal, e em que cada um dos referidos átomos de carbono na cadeia principal é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxo, tioxo e C₁₋₄ alquila.

5 9. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4 e 8, em que X é um grupo hidrocarboneto divalente saturado ou insaturado, que compreende de 1 a 5 átomos de carbono e um átomo de enxofre simples na cadeia principal, em que o referido átomo de enxofre está adjacente ao átomo de nitrogênio do referido grupo divalente esquematicamente representado pela fórmula estrutural (II) e é substituído com
10 dois átomos de oxigênio, e em que cada um dos referidos 1 a 5 átomos de carbono na cadeia principal, é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxo, tioxo e C₁₋₄ alquila.

15 10. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, 8 e 9, em que X é selecionado a partir do grupo que consiste em -(CH₂)₂-NH-CO-,
-(CH₂)₂-NH-CO-CH₂-, -(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NH-CO-CHR₁₄-,
-SO₂-CH=CH- e -SO₂-CH₂-, em que R₁₄ é C₁₋₄ alquila.

20 11. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4 e 8, em que X é um grupo hidrocarboneto divalente saturado ou insaturado que compreende de 1 a 5 átomos de carbono e um único átomo de oxigênio na cadeia principal, em que o referido átomo de oxigênio não está adjacente ao átomo de nitrogênio do referido grupo divalente es-
25 quematicamente representado pela fórmula estrutural (A').

12. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, 8 e 11, em que X é -C(=O)-O-CH₂-.

13. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, em que X é um grupo hidrocarboneto divalente saturado
30 ou insaturado que compreende de 1 a 4 átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio não adjacentes na cadeia principal, em que nenhum dos referidos átomos de nitrogênio está adjacente ao átomo de nitrogênio do referido

grupo representado pela fórmula estrutural (A').

14. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4 e 13, em que X é $-(CH_2)_2-NH-CO-NH-CH_2-$.

5 15. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, em que X é 1,2,4-tiadiazolila.

16. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 15, em que cada um dentre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 é flúor.

10 17. Composição farmacêutica, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 16, em que pelo menos dois dentre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são hidrogênio.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, em que três dentre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são metóxi.

15 19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, em que três dentre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são hidrogênio, e em que dois dentre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são idênticos e são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, C_{1-4} alcóxi e trifluorometila.

20 20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, em que três dentre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são hidrogênio, e em que dois dentre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são halogênio e são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, cloro e bromo.

25 21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, em que três dentre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são hidrogênio, e em que dois substituintes adjacentes selecionados a partir do grupo que consiste em R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 formam, juntos com os átomos de carbono de anel de fenila aos quais eles são ligados, um anel de fenila ou metilenodióxi fundido ao referido anel de fenila.

30 22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, em que quatro dentre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são hidrogênio, e em que um dentre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, arila, arilóxi, aril- C_{1-4} alquilóxi, heteroarilóxi, benzenossulfonato, amino, hidróxi, nitro, trifluorometila, trifluorometóxi e halogênio.

23. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das rei-

vindicações 1 a 22, em que R_{12} e R_{13} juntos formam um anel selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e piperidinila.

24. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 22, em que R_{12} é hidrogênio e R_{13} é selecionado a partir do grupo que consiste em piperidinila e morfolinila.

25. Derivado de 1,2,4-tiadiazol de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 24, em que dois substituintes adjacentes selecionados a partir do grupo que consiste em R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} formam, juntos com os átomos de carbono de anel de fenila aos quais eles são ligados, um grupo metilenodióxi fundido ao referido anel de fenila.

26. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 24, em que X junto com um dentre R_7 e R_{11} e com o anel de fenila que suporta o referido um dentre R_7 e R_{11} , formam um grupo quinolina opcionalmente substituído.

27. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 24, em que pelo menos três dentre R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} são hidrogênio, e em que no máximo dois dentre R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, fenila, hidróxi, acetila, nitro, trifluorometila e halogênio.

28. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido derivado de 1,2,4-tiadiazol é selecionado a partir do grupo que consiste em: 4-fenilacetil-1-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il] piperazina

25 4-(4-fluorofenilacetil),1-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

1-(4-metoxifenilacetil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

1-fenilacetil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

1-(4-fluorofenilacetil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

30 1-[cloro(fenil)acetil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

1-(2-fenilbutanoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

N-(3-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxa-

- mida
- N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- 5 N-(4-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- N-(2-etilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- N-fenil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida
- 10 N-(4-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- N-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida
- N-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida
- 15 N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida
- N-(2-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- 20 N-(2,4-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- N-(2,6-diclorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- 25 N-(3-cianofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- N-(2,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- N-(2,6-dimetilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida
- 30 N-1-naftil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida

- N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- N-(2,4-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida
- 5 N-(3,4-difluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina-1-carboxamida
- N-(3,5-dimetoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxamida
- 1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 10 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 15 1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 20 1-[2,5-diclorofenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina
- 1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-metilpiperazina
- 1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 25 razina
- 1-[1-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-[2,4,6-trimetilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-[3-trifluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 30 razina
- 1-fenilsulfonil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpi-

perazina

1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

5 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

10 1-[4-acetamidofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

15 1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

1-[4-fluorofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

20 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

1-[4-ter-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

1-[3-trifluorometilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

1-[4-metilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

25 1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

1-[2-naftilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

1-[4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

30 1-[4-terc-butilfenilsulfonil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

1-[quinolina-8-sulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

- zina
 1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpi-
 perazina
 1-[4-nitrofenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiper-
 5 zina
 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-[3-nitro-4-clorofenilsulfonil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piper-
 zina
 1-(benzilsulfonil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 10 1-(benzilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpipe-
 razina
 1-(fenilprop-2-ensulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 15 1-(butilsulfonil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(octilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(butilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(etilsulfonil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(isopropilsulfonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 20 1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpi-
 perazina
 1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-B103-2-metilpiperazina
 1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 25 1-(3-fenilpropanoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-[3-fenilprop-2-enil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 4-pentil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-
 30 il]etil}benzamida
 4-butil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-
 il]etil}benzamida

- 4-hexil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
- 4-cloro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
- 5 3,5-diclóro-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
- 2-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
- 3-flúor-N-{2-[4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
- 10 4-metil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
- 4-flúor-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
- 15 4-etil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
- N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
- 3-flúor-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
- 20 3-flúor-N-{2-[4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}benzamida
- 2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida
- 2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida
- 25 2-(4-fluorofenil)-N-{2-[4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}acetamida
- N-benzil-N'-(2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil)uréia
- 2-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}butanamida
- 30 3-fenil-N-{2-[4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazin-1-il]etil}propanamida
- 1-benzil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina

- 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 5 1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 10 1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 15 1-benzoil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(1,1'-bifenil-4-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 20 metilpiperazina
- 1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(2-naftoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(2-metoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 25 1-(4-pentilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(3,5-diclorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 30 1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
- 1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
- 1-(2-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

- 1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(3-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(3-metilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 5 1-(3-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 10 1-(2-bromobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(2-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 15 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 20 1-benzoil-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 25 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-fluorobenzoil)-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-etilbenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(2-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 30 1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina

- 1-benzoil-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-bromobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 5 1-(3-nitro-4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-benzoil-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(2-fluorobenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 10 1-(4-hexilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(2-cloro-4-nitrobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 15 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-benzoil-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(4-terc-butilbenzoil)-4-[3-(4-metilbenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 20 1-(4-nitrobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metilpiperazina
 1-(2-metilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(2-etoxifenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 1-(3-trifluorometilfenil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina
 25 1-(4-clorobenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano
 1-(4-metilbenzoil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano
 1-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1,4-diazepano,
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 30 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;

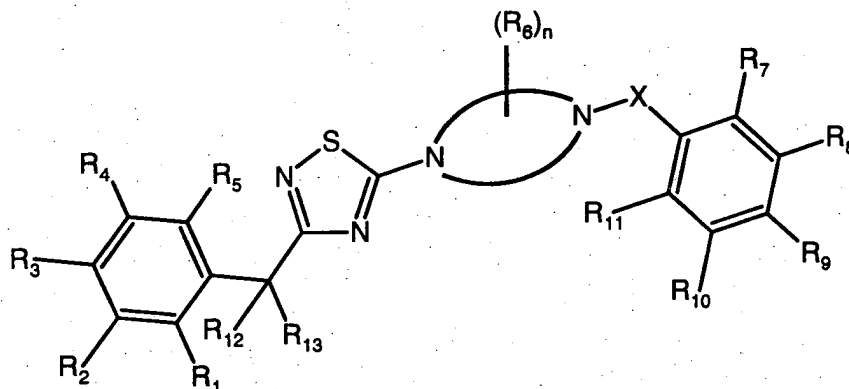
- 1-[2-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]
piperazina;
- 1-[4-etoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]
piperazina;
- 5 - 1-[4-etilfenilsulfonil]-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il] piperazina;
- 1-fenilsulfonil-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il] piperazina;
- 10 - 1-(4-propionilóxi)benzeno-sulfonil-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]
piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metil-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]
15 piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metóxi-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]
piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-4-flúor-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina;
- 20 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metóxi-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]
piperazina;
- 1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(3-metóxi-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]
piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il] -2-metil-piperazina; e
- 25 - 1-(4-hidroxibenzenossulfonil)-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina.

29. Derivado de 1,2,4-tiadiazol selecionado a partir do grupo que consiste em:

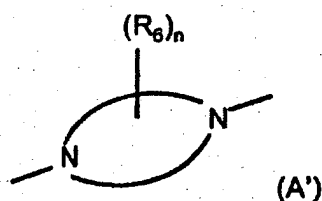
- 30 - 1-[3-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-fluorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]
piperazina;
- 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]

- piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]
- piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]
- 5 piperazina;
 - 1-[2-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]
- piperazina;
 - 1-[4-etoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]
- piperazina;
 10 - 1-[4-etilfenilsulfonil]-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il] piperazina;
 - 1-fenilsulfonil-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il] piperazina;
 15 - 1-(4-propionilóxi)benzeno-sulfonil-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina;
 piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metil-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina;
 20 piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(2-metóxi-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metil-4-flúor-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina;
 25 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(4-metóxi-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina;
 - 1-[4-bromofenilsulfonil]-4-[3-(3-metóxi-benzil-1,2,4-tiadiazol-5-il)]piperazina;
 - 1-[4-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(3-metoxibenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2-metil-piperazina; e
 30 - 1-(4-hidroxibenzenossulfonil)-4-[3-(4-flúor-benzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]piperazina.

30. Processo para produzir um derivado de 1,2,4-tiadiazol de acordo com a fórmula estrutural (A)



5 em que o grupo divalente esquematicamente representado pela fórmula estrutural (A')



inclui um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado, opcionalmente monossustituído ou polissustituído com pelo menos dois átomos de nitrogênio no referido anel heterocíclico e com um total de 5 a 7 átomos no referido anel heterocíclico, e também em que:

- 10 - R₆ é um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em oxo e C₁₋₄ alquila;
- n é selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2 e 3;
- R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, arila, arilóxi, aril-C₁₋₄ alquilóxi, heteroarilóxi, benzenossulfonato, amino, hidróxi, nitro, trifluorometila, trifluorometóxi e halogênio, ou qualquer dos dois substituintes adjacentes selecionados a partir do grupo que consiste em R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ formam, juntos com os átomos de carbono de anel de fenila aos quais eles são ligados, um anel saturado ou insaturado fundido ao referido anel de fenila e tendo de 5 a 7 membros de anel, o referido anel saturado ou insaturado opcionalmente compreendendo um ou dois átomos de oxí-
- 15
- 20

gênio e opcionalmente sendo substituído com um ou mais átomos de halogênio;

5 - R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-10} alquila, C_{1-6} alcóxi, arila, hidróxi, acetila, nitro, trifluorometila e halogênio; ou qualquer dos dois substituintes adjacentes, selecionado a partir do grupo que consiste em R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} forma, junto com os átomos de carbono de anel de fenila aos quais eles são ligados, um anel saturado ou insaturado fundido ao referido anel de fenila e tendo de 5 a 7 membros de anel, o referido anel saturado ou insaturado opcionalmente compreendendo um ou dois heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em oxigênio, enxofre e nitrogênio; e cada um dentre a referida C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, arila ou anel fundido, é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio;

10 - R_{12} e R_{13} são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, aril- C_{1-4} alquila, arila e anéis heterocíclicos contendo N, ou R_{12} e R_{13} juntos formam um grupo C_{3-6} cicloalquila ou heterocíclico; e

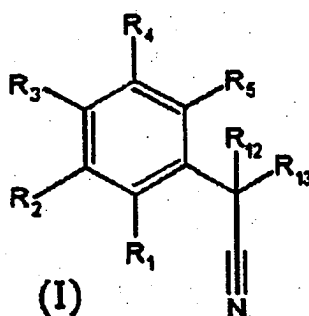
20 - X é uma porção de ligação selecionada a partir do grupo que consiste em uma ligação simples; $-C(=O)-$; $-S(=O)_2-$; grupos hidrocarboneto não cíclicos saturados ou insaturados divalentes compreendendo de 1 a 6 átomos na cadeia principal, cada um dos referidos átomos sendo independentemente selecionado a partir da cadeia principal a partir do grupo que consiste em carbono, nitrogênio e enxofre, e cada um dos referidos átomos de carbono na cadeia principal sendo opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxo, tioxo, C_{1-4} alquila e halogênio, contanto que o número de heteroátomos na cadeia principal do referido grupo hidrocarboneto não cíclico saturado ou insaturado divalente é 0, 1 ou 2; e grupos heterocíclicos saturados ou insaturados divalentes compreendendo de 2 a 6 átomos de carbono e de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, enxofre e nitrogênio no referido grupo hete-

- rocíclico; ou X junto com um dentre R_7 e R_{11} formam um anel saturado ou insaturado tendo de 5 a 7 membros de anel e sendo fundido ao anel fenila que suporta o referido um dentre R_7 e R_{11} , o referido anel saturado ou insaturado opcionalmente compreendendo um ou dois heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, enxofre e nitrogênio, e o referido anel saturado ou insaturado opcionalmente compreendendo um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_{1-4} alquila e trifluorometila;

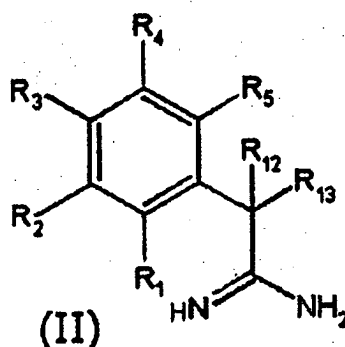
- ou um estereoisômero ou solvato do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

o referido processo que compreende as etapas de:

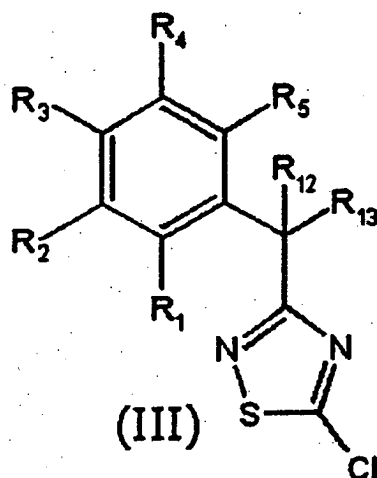
- (a) reagir amônia com um composto de benzonitrila substituído tendo a fórmula estrutural (I)



- em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{12} e R_{13} são como definidos na reivindicação 2, para formar um intermediário de amidina tendo a fórmula estrutural (II)



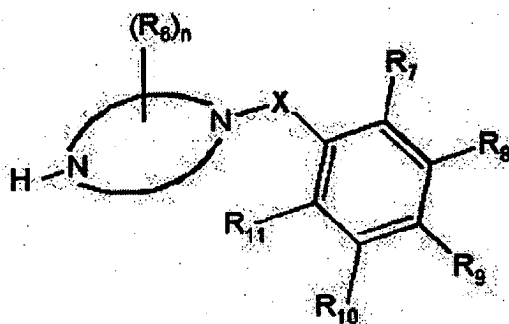
- (b) reagir o intermediário de amidina tendo a fórmula estrutural (II) com CCl_3SCl para formar um derivado de 3-substituído-5-cloro-1,2,4-tiadiazol tendo a fórmula estrutural (III)



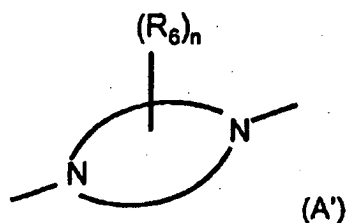
e

- (c) reagir o derivado de 3-substituído-5-cloro-1,2,4-tiadiazol tendo a fórmula estrutural (III) com um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado, opcionalmente monossustituído ou polissustituído com pelo menos dois átomos de nitrogênio no referido anel heterocíclico e com um total de 5 a 7 átomos no referido anel heterocíclico.

31. Método de acordo com a reivindicação 30, em que a etapa (c) compreende reagir o derivado de 3-substituído-5-cloro-1,2,4-tiadiazol tendo a fórmula estrutural (III) com um composto heterocíclico substituído tendo a fórmula estrutural

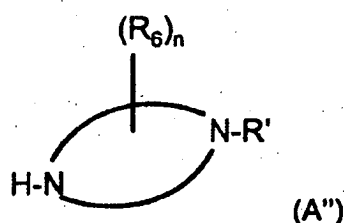


em que o grupo divalente esquematicamente representado pela fórmula estrutural (A')

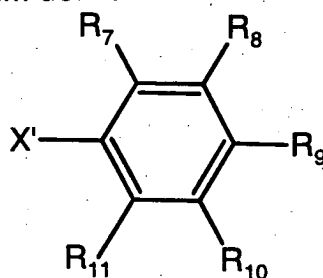


e cada um dentre n , X , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , são como definidos na reivindicação 2.

32. Método de acordo com a reivindicação 30, em que a etapa (c) compreende primeiro reagir o derivado de 3-substituído-5-cloro-1,2,4-tiadiazol tendo a fórmula estrutural (III) com um composto heterocíclico substituído tendo a fórmula estrutural (A'')

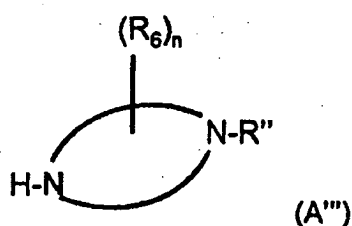


em que n e R_6 são como definidos na reivindicação 1, e R' é hidrogênio ou um grupo de proteção de amino temporário; e subsequente-mente reagir o composto resultante com um derivado de arila tendo a fórmula estrutural



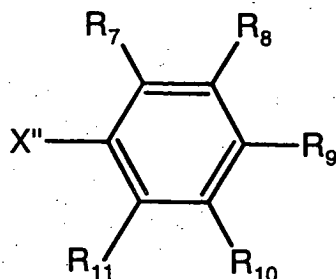
- 10 em que R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} são como definidos na reivindicação 1, e X' é um derivado ativado de X como definido na reivindicação 1, em que na reação resulta em X como definido na reivindicação 2.

33. Método de acordo com a reivindicação 30, em que a etapa (c) compreende reagir primeiro o derivado de 3-substituído-5-cloro-1,2,4-tiadiazol tendo a fórmula estrutural (III) com um composto heterocíclico substituído tendo a fórmula estrutural (A''')



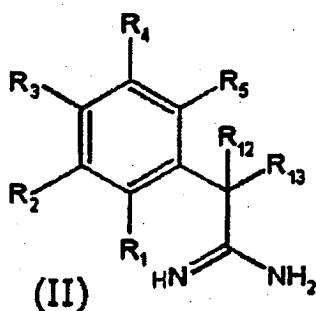
em que n e R_6 são como definidos na reivindicação 1, e R'' é aminoalquila ou aminoalquila com um grupo de proteção amino temporário; e subsequente-

mente reagir o composto resultante com um derivado de arila tendo a fórmula estrutural



em que R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ são como definidos na reivindicação 1, e X'' é
5 uma porção ativada de X como definido na reivindicação 1, em que na reação junto com R'' resulta em X como definido na reivindicação 1.

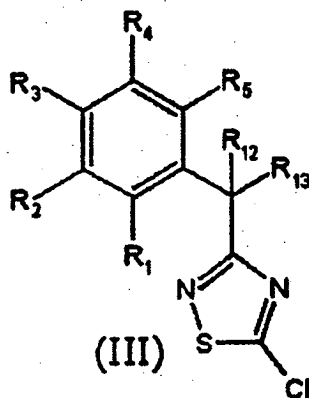
34. Amidina tendo a fórmula estrutural (II)



em que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₂ e R₁₃ são como definidos na reivindicação 1, contanto que R₁₂ e R₁₃ não sejam ambos hidrogênio.

10

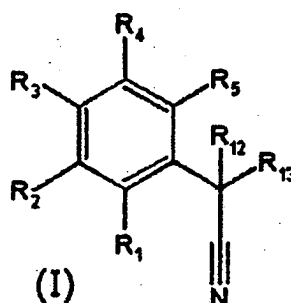
35. Derivado de 3-substituído-5-cloro-1,2,4-tiadiazol tendo a fórmula estrutural (III)



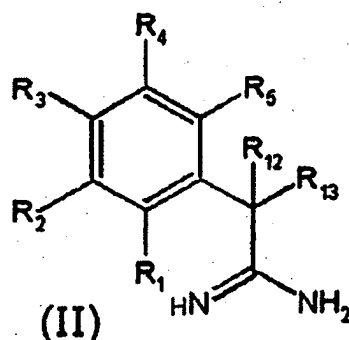
em que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₂ e R₁₃ são como definidos na reivindicação 1, contanto que R₁₂ e R₁₃ não sejam ambos hidrogênio.

36. Uso de um composto de benzonitrila substituído tendo a fór-

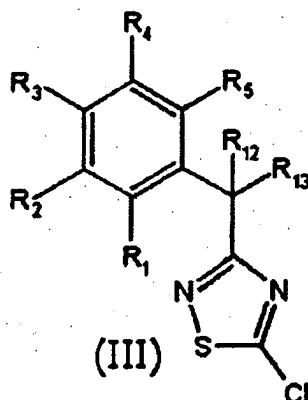
mula estrutural (I)



ou uma amidina tendo a fórmula estrutural (II)



ou um 3-substituído-5-cloro-1,2,4-tiadiazol tendo a fórmula estrutural (III)



- em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{12} e R_{13} são como definidos na reivindicação 1,
 5 para produzir um derivado de 1,2,4-tiadiazol como definido na reivindicação 1.

37. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 28, também compreendendo uma quantidade terapêutica de um ou mais fármacos selecionados a partir do grupo que consiste em agentes neuroprotetores e inibidores de deposição de α -sinucleína.
 10

38. Método de prevenir ou tratar uma α -sinucleopatia, compre-

endendo a administração de uma quantidade terapêutica eficaz de um derivado de 1,2,4-tiadiazol, como definido em quaisquer das reivindicações 1 a 28 a um paciente em necessidade desta, opcionalmente em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, e opcionalmente em combinação com uma quantidade terapêutica de um ou mais fármacos selecionados a partir do grupo que consiste em agentes neuroprotetores e inibidores de deposição de α -sinucleína.

39. Método de prevenção ou tratamento de acordo com a reivindicação 38, em que a referida α -sinucleopatia é selecionada a partir do grupo que consiste em mal de Parkinson, doença difusa dos corpúsculos de Lewy, lesão cerebral traumática, esclerose amiotrófica lateral, doença de Niemann-Pick, síndrome Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia de sistemas múltiplos e mal de Alzheimer.

40. Derivado de 1,2,4-tiadiazol como definido em quaisquer das reivindicações 1 a 28, para uso no tratamento de uma α -sinucleopatia.

41. Derivado de 1,2,4-tiadiazol de acordo com reivindicação 40, em que a referida α -sinucleopatia selecionada a partir do grupo que consiste em mal de Parkinson, doença difusa dos corpúsculos de Lewy, lesão cerebral traumática, esclerose amiotrófica lateral, doença de Niemann-Pick, síndrome Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia de sistemas múltiplos e mal de Alzheimer.

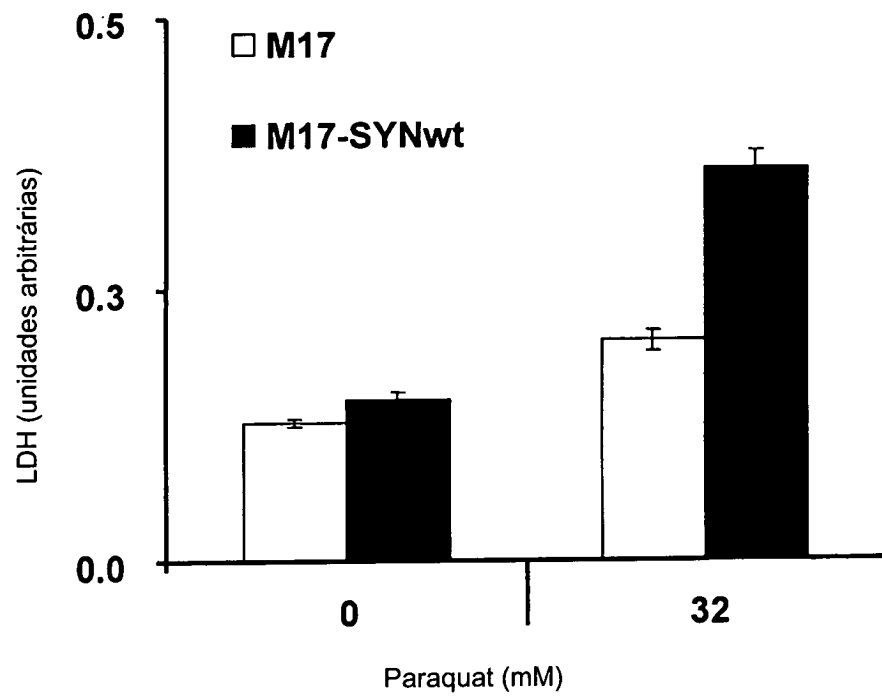


Fig. 1

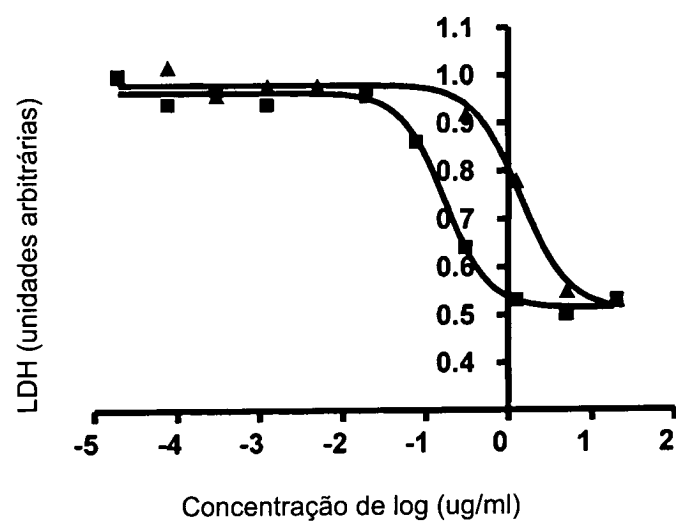


Fig. 2

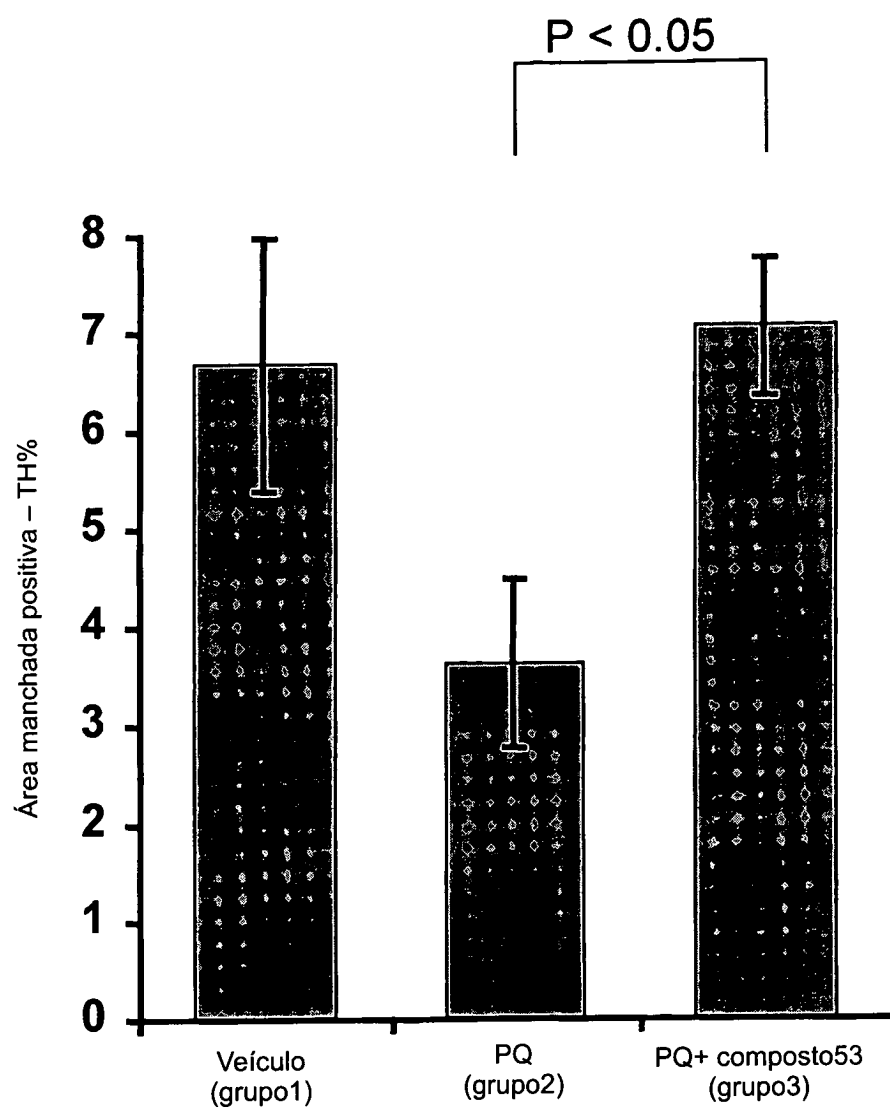


Fig. 3

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE TIADIAZOL PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS".

- 5 A presente invenção refere-se a derivados de 1,2,4-tiadiazol especificamente substituído para uso no tratamento de uma α -sinucleopatia, tal como mal de Parkinson, doença difusa dos corpúsculos de Lewy, lesão cerebral traumática, esclerose amiotrófica lateral, doença de Niemann-Pick, síndrome Hallervorden-Spatz, síndrome de Down, distrofia neuroaxonal, atrofia de sistemas múltiplos e mal de Alzheimer.