



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040295-00000-0000

Fecha: 2011-04-01 12:40:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-40295

54. TÍTULO

NUEVOS DERIVADOS DE 2-AMIDOTIADIAZOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ALMIRALL, S.A.

DOMICILIO

BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

14-05-2011

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040295- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 12:40:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **ALMIRALL, S.A.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de España.Dirección: Ronda del General Mitre 151,
08022 Barcelona,
EspañaDomicilio: Barcelona,
España**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Pedro Manuel GRIMA POVEDA**Laureà Miró 408-410,
08980 Sant Feliu de Llobregat
Barcelona,
España3. **Marta MIR CEPEDA**Laureà Miró 408-410,
08980 Sant Feliu de Llobregat
Barcelona,
España2. **Nuria AGUILAR IZQUIERDO**Laureà Miró 408-410,
08980 Sant Feliu de Llobregat
Barcelona,
España4. **Manuel LOPEZ MARTINEZ**Laureà Miró 408-410,
08980 Sant Feliu de Llobregat
Barcelona,
España

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/007348Fecha: 13 de octubre de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/043377 A1Fecha: 22 de abril de 2010

6

Título (54)**NUEVOS DERIVADOS DE 2-AMIDOTIADIAZOL**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 417/004

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

14 de octubre de 2008

(31) Número de Solicitud

08382042.3

2

9

Comprobante de pago No.: 11-23156**Fecha:** 14 de marzo de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-25768**Fecha:** 23 de marzo de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-25790**Fecha:** 23 de marzo de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-25791**Fecha:** 23 de marzo de 2011

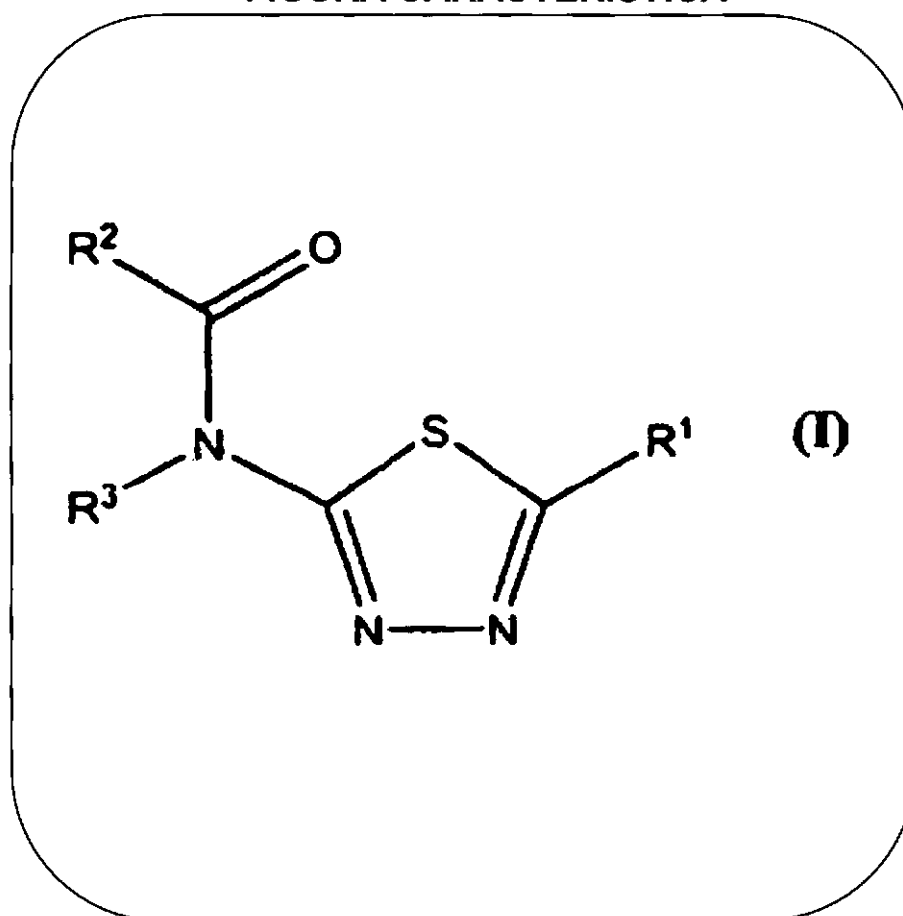
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$351.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA:

Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

ASA

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/043377 A1

Descripción:

Páginas 172 en el idioma original

Páginas 142 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 14ª

DE LA ESCRITURA NUMERO 2.518

FECHA: 13/MAYO/2.010

ACTO O CONTRATO:

PODER ESPECIAL

OTORGANTES:

CAVELIER ABOGADOS

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2518
 DOS MIL QUINIENTOS DIECIOCHO
 DE FECHA: TRECE (13) DE MAYO
 DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010)
 OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C.

CLASE DE ACTO O CONTRATO: PODER ESPECIAL

DE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3
 A : LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ C.C. 35.456.344
 NIDIA OSORIO LÓPEZ C.C. 39.787.682
 OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA C.C. 79.524.634
 EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY C.C. 52.006.265
 JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO QUINTERO -
 ARTURO Notaria sexta (6a.) de éste círculo notarial, se

otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos:

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:-----

ESTIPULACIONES: -----

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que ALMIRALL, S.A., sociedad constituida y existente bajo las leyes de España, domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España, designó a CAVELIER ABOGADOS como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de CAVELIER ABOGADOS, y en desarrollo de la facultad otorgada por ALMIRALL, S.A., confiere poder a los abogados LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquén, NIDIA OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número



39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO.- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Octubre de 2009** -----

25421
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA



REPRESENTACION

ALMIRALL, S.A., domiciliado en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España

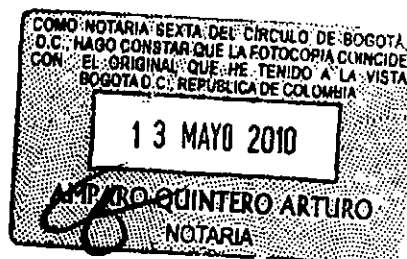
Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

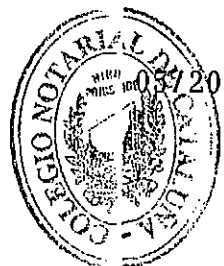
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado en Barcelona, - 2 OCT. 2009

Pío Orviz Pedro Berga
Apoderados





LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: -----

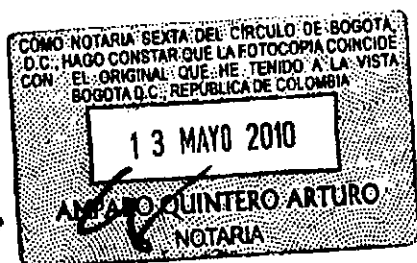
Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de la entidad mercantil "ALMIRALL, S.A." en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona. -----

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 1544.

Anotado en mi Libro Indicador del año 2.009 (Sección Segunda). Asiento 880.-----

En Barcelona, a 2 OCT. 2009

2 OCT. 2009 € 0,05 €



[Handwritten signature]

EL SÍMBOLO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE OCEA EN ESTE FOLIO, HA SUDO APOSTILLADO Y ANOTADO EN EL LIBRO INDICADOR 54881/2009, EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUNYA. -----

901525858



A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**-----
- El presente documento público -----
2. ha sido firmado por **DON SALVADOR CARBALLO CASADO** -----
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de don Pío Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de representación, en representación de **ALMIRALL, S.A.**, conforme - Acta, número 1544/2009, de fecha 2 de octubre de 2009. -----
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
- BARCELONA**-----

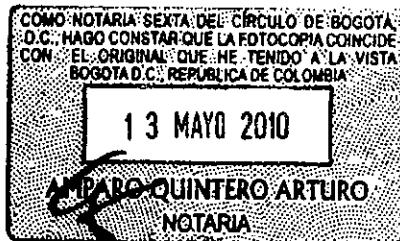
CERTIFICADO

5. en **BARCELONA**-----
6. el día 13 de octubre de 2009-----
7. por **DON JOSÉ ALBERTO MARÍN SÁNCHEZ**, Vicedecano de la Junta --- Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
8. bajo el número: -54881/2009-----
9. Sello/timbre: -----
10. Firma: -----



[Handwritten signature]

José Alberto Marín Sánchez
Vicedecano



ESPACIO

EN

BLANCO



01



* 9 1 8 9 9 9 3 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010 HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 1 de 3

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899. *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

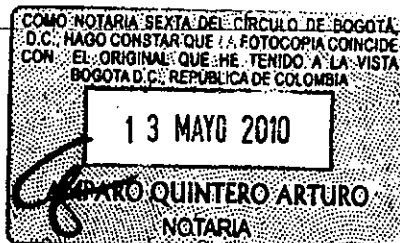
CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA) . - .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU



NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO. 71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

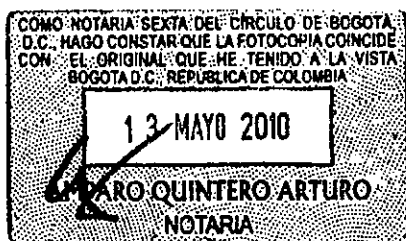
E. P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

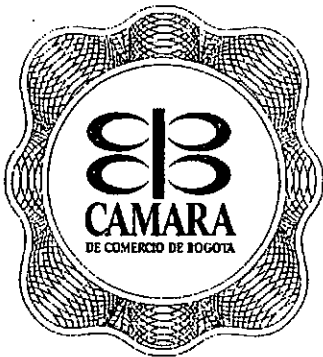
CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL





01



* 9 1 8 9 9 9 3 8 *

9 X

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010

HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 2 de 3

MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

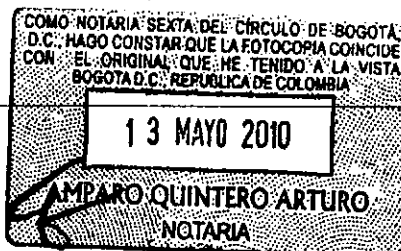
QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **



QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

DIRECTOR

GALLON GIRALDO CARLOS

C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES: A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

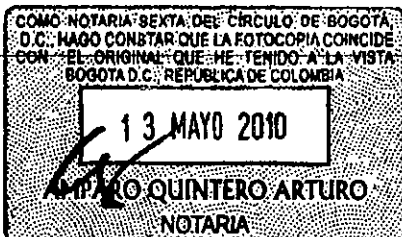
CERTIFICA:

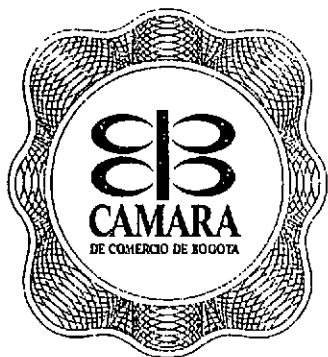
DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

* * *
* * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.





01



* 9 1 8 9 9 9 3 9 *

10

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010 HORA 11:40:27

R028324365

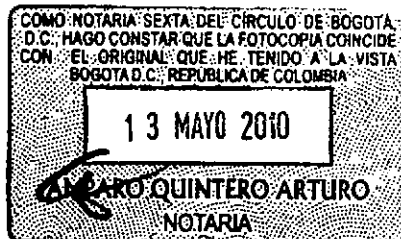
PAGINA: 3 de 3

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q





por **ALMIRALL, S.A.**, documento que está debidamente legalizado

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme

con el contenido de esta escritura pública

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860

IVA 16% \$ 11.575

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números:

7 700034 726350 - 7 700034 726343

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19066425

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS



AMPARO QUINTERO ARTO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.



ES FIEL Y DÉCIMA CUARTA (14ª) (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2.518 DE FECHA 13 DE MAYO DE 2.010.

COPIA QUE EXPIDO EN 7 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACIÓN O SUSTITUCIÓN, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTÁ, D.C. 18 DE FEBRERO DE 2011

RESOLUCIÓN 01 DE 2008



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIO(A) SEXTO(A) (6ª) DE BOGOTÁ D.C.

[Handwritten mark]

4372

Colombia

3

13

S1P1-THIADIAZOLE-001

DOCUMENTO DE CESION



Nosotros, los abajo firmantes

1. PEDRO MANUEL GRIMA POVEDA, Gran Vía de Carles III, 17-19, 4º 1ª, 08028 Barcelona, España
2. NURIA AGUILAR IZQUIERDO, C/ Espronceda 31-37, Esc. 2 4º 3ª, 08005, Barcelona, España
3. MARTA MIR CEPEDA, C/ Pablo Sáez de barés, 12 entlo2 A, 08024 Barcelona, España
4. MANUEL LOPEZ MARTINEZ, C/ Caspe 127, 2º 4ª, Esc. A, 08013 Barcelona, España

de ahora en adelante identificados como los CEDENTES, declaramos que hemos cedido a

Laboratorios Almirall, S.A., Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España

nuestros derechos de la solicitud de **Patente Europea Nº 08382042.3** de fecha **14 de octubre de 2008** y que lleva por título

NUEVOS DERIVADOS DE 2-AMIDOTIADIAZOL

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente.

El precio de esta cesión es de 1€ (Euro) cuya cantidad por la presente, los cedentes otorgamos el más amplio recibo.

Barcelona, **10 FEB. 2009**



LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: -----

Que reputo legítimas y auténticas, las firma y rúbrica que anteceden, de DOÑA NURIA AGUILAR IZQUIERDO, DON PEDRO MANUEL GRIMA POVEDA, DON MANUEL LOPEZ MARTINEZ y DOÑA MARTA MIR CÉPEDA, puestas en nombre propio en este documento. -----

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta, de esta misma fecha y protocolo, número 183. -----
Anotado en mi Libro Indicador del año 2009 (Sección Segunda), Asiento 69. —

En Barcelona, a 10 FEB. 2009



14
9B1955296
12

A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**-----
 El presente documento público -----
 2. ha sido firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO -----
 3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de
 doña Nuria Aguilar Izquierdo, don Pedro Manuel Grima Poveda, --
 don Manuel López Martínez y doña Marta Mir Cepeda, en documento
 de cesión, conforme Acta, número 183/2009, de fecha 10 de -----
 febrero de 2009. -----
 4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
 BARCELONA-----

CERTIFICADO

5. en BARCELONA----- 6. el día 25 de febrero de 2009.-----
 7. por DON MARIANO GIMENO VALENTÍN-GAMAZO, Censor Primero de la --
 Junta Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
 8. bajo el número: -10415/2009-----
 9. Sello/timbre: 10. Firma:



Mariano Gimeno Valentín-Gamazo
 Censor Primero

13
15

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 April 2010 (22.04.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/043377 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/433 (2006.01)
C07D 285/135 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(74) Agent: SRINIVASAN, Ravi Chandran; J.A. Kemp & Co., 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/007348

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
13 October 2009 (13.10.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08382042.3 14 October 2008 (14.10.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): ALMIRALL, S.A. [ES/ES]; Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

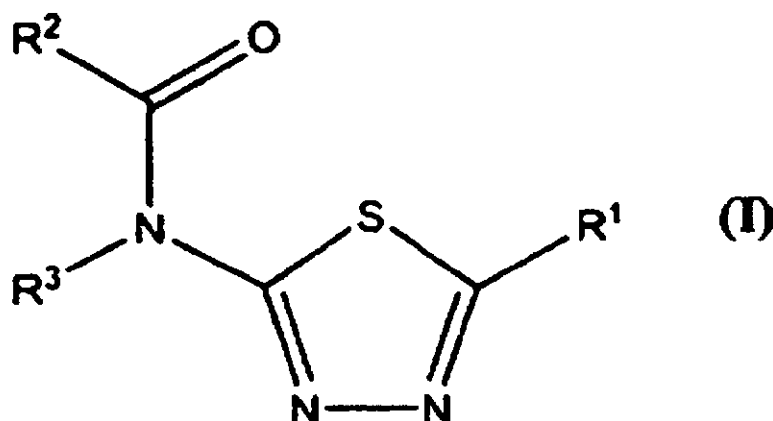
(75) Inventors/Applicants (for US only): GRIMA POVEDA, Pedro Manuel [ES/ES]; Laureà Miró 408-410, 08980 Sant Feliu de Llobregat, Barcelona (ES). AGUILAR IZQUIERDO, Nuria [ES/ES]; Laureà Miró 408-410, 08980 Sant Feliu de Llobregat, Barcelona (ES). MIR CEPEDA, Marta [ES/ES]; Laureà Miró 408-410, 08980 Sant Feliu de Llobregat, Barcelona (ES). LOPEZ MARTINEZ, Manuel [ES/ES]; Laureà Miró 408-410, 08980 Sant Feliu de Llobregat, Barcelona (ES).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NEW 2-AMIDOTHIADIAZOLE DERIVATIVES



(57) Abstract: New 2-amidothiadiazole derivatives having the chemical structure of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or N-oxides thereof as agonists of S1P1 receptors.

WO 2010/043377 A1

16

New 2-amidothiadiazole derivatives

The present invention relates to 2-amidothiadiazole derivatives, to processes for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them. These compounds are potent agonists of S1P1 receptors and thus, they are useful in the treatment, prevention or suppression of diseases and disorders known to be susceptible to improvement by sphingosine-1-phosphate receptors agonists (S1P1), such as autoimmune diseases, chronic immune and inflammatory diseases, transplant rejection, malignant neoplastic diseases, angiogenic-related disorders, pain, neurological diseases, viral and infectious diseases.

Sphingosine -1 phosphate (S1P) is a pleiotropic lipid mediator that exhibits a broad spectrum of biological activities, including cell proliferation, survival, lymphocyte trafficking, cytoskeletal organization, and morphogenesis. S1P is generated from endogenous sphingosine through phosphorylation by specific kinases, named sphingosine kinases 1 and 2. The levels of S1P in biological fluids and tissues are tightly regulated by the balance between its synthesis by sphingosine kinases and its degradation by S1P lyase. This tight control is important since an excessive production of S1P has been associated to various pathological conditions, such as angiogenesis and vascular permeability changes in cancer, inflammation, myocardial infarction or transplant rejection.

Gene deletion studies and reverse pharmacology have provided evidence that most of the effects of S1P are mediated via five G-protein coupled receptor subtypes, named S1P1 to S1P5 (Brinkmann, Pharmacology & therapeutics 115:84-105, 2007). The interest on this family of receptors increased following the discovery that they were the pharmacological target of FTY720. This compound, a synthetic analog of a natural product derived from the fungus *Isaria sinclairii*, exhibited a peculiar immunomodulatory potential in vivo. When administered in vivo, it caused lymphopenia, due to the sequestration of lymphocytes from the blood into the lymph nodes and Peyer's patches. The close structural similarity of FTY720 to sphingosine, together with the discovery of the formation of phosphorylated FTY720 in vivo (FTY720P) prompted to speculate that FTY720-P could be acting as a mimetic of S1P. This proven to be the case and it was later on demonstrated that FTY-P binds 4 of the five known S1P receptors, namely S1P1, S1P3, S1P4 and S1P5.

15
17

Expression analysis identified S1P1 as the dominant S1P receptor expressed on lymphocytes. Moreover, the transfer of S1P1-deficient T cells to normal mice led to the cells being sequestered in lymph nodes, as occurred with animals treated with fingolimod. These two facts strongly pointed out at S1P1 as the main receptor involved in the lymphopenic effect of FTY-P in vivo (Baumruker et al, Exp. Opin. Invest. Drugs 2007; 16(3): 283-289). FTY720 is currently in phase III trials for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. The drug is presumed to act by causing the retention of pathogenic lymphocytes in lymph nodes, thus preventing them to infiltrate the central nervous system (CNS).

In view of the physiological effects, several S1P1 agonists have been recently disclosed for the treatment or prevention of autoimmune diseases, such as multiple sclerosis (WO2008000419, WO2008021532), rheumatoid arthritis or Crohn's disease (WO2007091501), chronic immune and inflammatory diseases such as asthma, transplant rejection (WO199400943), cancer (WO2003097028), lymphoid malignancies (WO2007143081), angiogenic-related disorders, pain (WO2004110421, WO2007089715) neurological diseases such as neurodegeneration (WO2005025553) or dementia (WO2005058295), cardiovascular diseases (WO2004010987),.

Autoimmune diseases include but are not limited to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel diseases such as Crohn's diseases and ulcerative colitis, psoriatic arthritis, thyroiditis such as Hashimoto's thyroiditis, type I diabetes; systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome.

Rejection transplanted organs such as kidney, liver, heart, lung, pancreas, cornea and skin; graft-versus-host disease brought about by stem cell transplantation.

Immune and inflammatory diseases which may be prevented or treated include but are not limited to asthma, COPD, respiratory distress syndrome, acute or chronic pancreatitis and hepatitis; chronic sarcoidosis, contact dermatitis, atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, Behcet syndrome, inflammatory eye conditions such as conjunctivitis and uveitis.

Malignant neoplastic diseases that may be prevented or treated include but are not limited to solid cancer, tumor metastasis and lymphoid malignancies



Angiogenesis-related disorders that may be prevented or treated include but are not limited to hemangiomas, ocular neovascularization, macular degeneration or diabetic retinopathy.

- 5 Pain including neuropathic pain, that may be prevented or treated include but are not limited to prophylaxis or treatment of chronic pain, wherein chronic pain is selected from chronic muscular diseases such as back pain, pain during menstruation, pain during osteoarthritis, pain during rheumatoid arthritis, pain during gastrointestinal inflammation, pain during inflammation of the heart muscle, pain during multiple
- 10 sclerosis, pain during neuritis, pain during AIDS, pain during chemotherapy, tumor pain, neuropathic pain e. g. after amputation, trigeminal neuralgia, migraine or post herpetic neuralgia.

- Cardiovascular diseases which may be prevented or treated include but are not limited
- 15 to chronic heart failure, congestive heart failure, arrhythmia or tachyarrhythmia, unstable angina, acute myocardial infarction or complications from cardiac surgery or for improving heart energy efficiency or cardiac output.

- Neurological diseases including neurodegeneration, dementia or brain degeneration
- 20 that may be prevented or treated include but are not limited to neurological disorders including Parkinson's disease, Parkinsonian disorders, Huntington's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, spinal ischemia, ischemic stroke, spinal cord injury, cancer-related brain injury, and cancer-related spinal cord injury, Shy-Drager syndrome, progressive supranuclear palsy, Lewy body disease, stroke,
- 25 cerebral infarction, multi-infarct dementia, and geriatric dementia,

Viral diseases which may be prevented or treated include but are not limited to HIV infection, hepatitis C and cytomegalovirus infection.

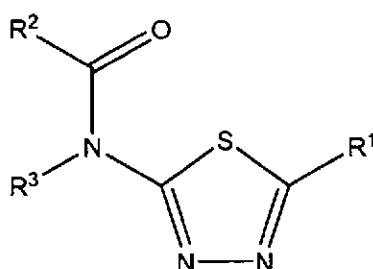
- 30 Infectious diseases which may be prevented or treated include but are not limited to pathogenic fungal diseases.

It has now been found that certain 2-amidothiadiazoles are novel and potent agonists of S1P1 and can therefore be used in the treatment or prevention of these diseases.

35

Thus the present invention is directed to new 2-amidothiadiazole derivatives of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or N-oxides thereof

19

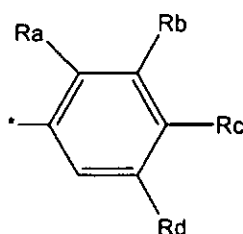


Formula (I)

wherein

5 R¹ represents:

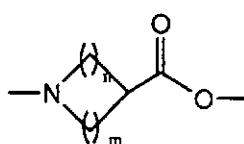
- an 8 to 10 membered bicyclic N-containing heteroaryl group optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms, hydroxycarbonyl groups, C₁₋₄ alkyl groups, C₁₋₄ haloalkyl groups, C₁₋₄ alkoxy groups and C₃₋₄ cycloalkyl groups;
- 10 ➤ a pyridyl group substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, hydroxy groups, hydroxycarbonyl groups, C₁₋₄ alkyl groups, C₁₋₄ haloalkyl groups, C₁₋₄ alkoxy groups, C₃₋₄ cycloalkyl groups and, -NR'R'' groups, wherein R' represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group and R'' represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by a hydroxy group;
- 15 ➤ a pyridinone group substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, C₁₋₄ alkyl groups and C₁₋₄ haloalkyl groups; or
- a group of formula:



20 wherein:

- Ra represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group,
 - Rb represents a hydrogen atom, halogen atom or C₁₋₄ alkyl group,
 - Rd represents a hydrogen atom, a C₁₋₄ alkyl group or a C₃₋₄ cycloalkyl group,
 - Rc represents a hydroxy group; a C₁₋₄ alkoxy group which is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups, C₁₋₃ alkoxy groups, hydroxycarbonyl groups, C₁₋₄ alkoxycarbonyl groups and NHR⁴ groups, wherein R⁴ represents a hydrogen atom; or Rc is a C₂₋₄ acyl group or a
- 25

C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group, or R_c represents -(CH₂)₍₀₋₄₎-L-R⁵ wherein L represents -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)₂NH-, -NH-, -CONHS(O)₂- or a group of formula:



- 5 wherein n and m independently are integer from 1 to 2, and R⁵ represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group;

R² represents:

- 10 • a monocyclic or bicyclic C₅₋₁₀ aryl group optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, C₁₋₄ alkyl groups, C₁₋₄ alkoxy groups and phenyl groups, wherein the alkyl group is optionally substituted by one or more halogen atoms,
- a monocyclic or bicyclic 5-10 membered heteroaryl group comprising one or more heteroatoms selected from N, S and O optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkoxy groups, wherein the C₁₋₄ alkyl group is optionally substituted by one or more halogen atoms,
- 15 • a dihydrobenzodioxine group or a benzyl group which is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms,

20 and

R³ represents:

- 25 • a linear or branched C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl, dialkylamino-C₁₋₄alkyl group, or phenyl-C₁₋₄alkyl group;

25

With the proviso that when R_c represents a methoxy or ethoxy group, then one of R_b or R_d can not be a hydrogen atom;

30 With the additional proviso that the compound of formula (I) is not *N*-methyl-*N*-(5-(6-methylpyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)nicotinamide, nor *N*-methyl-*N*-(5-(6-methylpyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isonicotinamide.

Further objectives of the present invention are to provide a method for preparing said compounds; pharmaceutical compositions comprising an effective amount of said

21
101

compounds; the use of the compounds in the manufacture of a medicament for the treatment of pathological conditions or diseases susceptible to improvement by sphingosine-1-phosphate receptors agonists (S1P1), wherein the pathological condition or disease is selected from autoimmune diseases, chronic immune and inflammatory diseases, transplant rejection, malignant neoplastic diseases, angiogenic-related disorders, pain, neurological diseases, viral and infectious diseases, and methods of treatment of pathological conditions or diseases susceptible to amelioration by sphingosine-1-phosphate receptors agonists (S1P1), wherein the pathological condition or disease is selected from autoimmune diseases, chronic immune and inflammatory diseases, transplant rejection, malignant neoplastic diseases, angiogenic-related disorders, pain, neurological diseases, viral and infectious diseases comprising the administration of the compounds of the invention to a subject in need of treatment.

As used herein the term alkyl embraces optionally substituted, linear or branched hydrocarbon radicals having 1 to 6 carbon atoms, preferably from 1 to 4 carbon atoms. Preferred substituents on the alkyl groups are halogen atoms and hydroxy groups, and are more preferably halogen atoms.

Examples include methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, *i*-butyl, *sec*-butyl and *tert*-butyl radicals.

As used herein, a haloalkyl group is a said alkyl group, for example a C₁₋₄ or C₁₋₂ alkyl group, which is attached to 1, 2 or 3 halogen atoms.

Preferably, said haloalkyl group is chosen from -CCl₃ and -CF₃.

As used herein the term alkoxy embraces optionally substituted, linear or branched oxy-containing radicals each having 1 to 4 carbon atoms. Preferred substituents on the alkoxy groups are halogen atoms and hydroxy groups, and are more preferably halogen atoms.

Examples include methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *i*-propoxy, *n*-butoxy, *sec*-butoxy and *tert*-butoxy radicals.

As used herein, the term cycloalkyl embraces saturated carbocyclic radicals and, unless otherwise specified, a cycloalkyl radical typically has from 3 to 6 carbon atoms, preferably from 3 to 4 carbon atoms.

Examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. When a cycloalkyl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different. Preferred substituents on the cycloalkyl groups are halogen atoms and hydroxy groups, and are more preferably halogen atoms.

As used herein, the term dialkylamino embraces radicals containing a trivalent nitrogen atoms with two optionally substituted, linear or branched alkyl radicals of 1 to 4 carbon atoms in each alkyl radical.

A dialkylamino group typically contains two alkyl groups, each of which is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on a dialkylamino group are themselves unsubstituted.

Preferred optionally substituted dialkylamino radicals include dimethylamino, diethylamino, methyl(ethyl)amino, di(n-propyl)amino, n-propyl(methyl)amino, n-propyl(ethyl)amino, di(i-propyl)amino, i-propyl(methyl)amino, i-propyl(ethyl)amino, di(n-butyl)amino, n-butyl(methyl)amino, n-butyl(ethyl)amino, n-butyl(i-propyl)amino, di(sec-butyl)amino, sec-butyl(methyl)amino, sec-butyl(ethyl)amino, sec-butyl(n-propyl)amino and sec-butyl(i-propyl)amino.

As used herein, the term alkoxy carbonyl embraces optionally substituted, linear or branched radicals each having alkyl portions of 1 to 4 carbon atoms.

An alkoxy carbonyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on an alkoxy carbonyl group are themselves unsubstituted.

Preferred optionally substituted alkoxy carbonyl radicals include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, i-propoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, trifluoromethoxycarbonyl, difluoromethoxycarbonyl, hydroxymethoxycarbonyl, 2-hydroxyethoxycarbonyl and 2-hydroxypropoxycarbonyl.

23
21

As used herein, the term acyl embraces optionally substituted, linear or branched radicals having 2 to 4 carbon atoms.

5 An acyl group is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups and alkoxy groups having from 1 to 4 carbon atoms. Typically, the substituents on an acyl group are themselves unsubstituted.

10

Preferred optionally substituted acyl radicals include acetyl, propionyl and butyryl,

As used herein, the term aryl radical embraces typically a C₅-C₁₀ monocyclic or polycyclic aryl radical such as phenyl and naphthyl. C₆-C₁₀ aryl groups are preferred.

15 Phenyl is more preferred.

A said optionally substituted aryl radical is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine atoms, hydroxy groups,

20 alkoxycarbonyl groups in which the alkyl moiety has from 1 to 4 carbon atoms, hydroxycarbonyl groups, carbamoyl groups, nitro groups, cyano groups, C₁-C₄ alkyl groups, C₁-C₄ alkoxy groups and C₁-C₄ hydroxyalkyl groups. When an aryl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different. Unless otherwise specified, the substituents on an aryl group are typically themselves
25 unsubstituted.

As used herein, the term heteroaryl radical embraces typically a 5- to 10- membered ring system comprising at least one heteroaromatic ring and containing at least one heteroatom selected from O, S and N. A heteroaryl radical may be a single ring or two
30 or more fused rings wherein at least one ring contains a heteroatom.

A said optionally substituted heteroaryl radical is typically unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different. The substituents are preferably selected from halogen atoms, preferably fluorine, chlorine or bromine atoms,
35 alkoxycarbonyl groups in which the alkyl moiety has from 1 to 4 carbon atoms, nitro groups, hydroxy groups, C₁-C₄ alkyl groups and C₁-C₄ alkoxy groups. When an

24
A21

heteroaryl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different. Unless otherwise specified, the substituents on a heteroaryl radical are typically themselves unsubstituted.

- 5 Examples include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, furyl, benzofuranyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, benzoxazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, pyrrolyl, pyridinyl, benzothiazolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalyl, quinazolinyl, quinoliziny, cinnolyl, triazolyl, indoliziny, indolyl, isoindolyl, isoindolyl, imidazolidinyl, pteridinyl, 10 thianthrenyl, pyrazolyl, 2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-d] pyrimidinyl and the various pyrrolopyridyl radicals.

- Oxadiazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, furanyl, quinolyl, isoquinolyl, indolyl, benzoxazolyl, naphthyridinyl, benzofuranyl, pyrazinyl, 15 pyrimidinyl and the various pyrrolopyridyl radicals are preferred.

- As used herein, some of the atoms, radicals, moieties, chains or cycles present in the general structures of the invention are "optionally substituted". This means that these atoms, radicals, moieties, chains or cycles can be either unsubstituted or substituted in 20 any position by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents, whereby the hydrogen atoms bound to the unsubstituted atoms, radicals, moieties, chains or cycles are replaced by chemically acceptable atoms, radicals, moieties, chains or cycles. When two or more substituents are present, each substituent may be the same or different.

- 25 As used herein, the term halogen atom embraces chlorine, fluorine, bromine or iodine atoms typically a fluorine, chlorine or bromine atom, most preferably bromine or fluorine. The term halo when used as a prefix has the same meaning.

- 30 As used herein, the term pharmaceutically acceptable salt embraces salts with a pharmaceutically acceptable acid or base. Pharmaceutically acceptable acids include both inorganic acids, for example hydrochloric, sulphuric, phosphoric, diphosphoric, hydrobromic, hydroiodic and nitric acid and organic acids, for example citric, fumaric, maleic, malic, mandelic, ascorbic, oxalic, succinic, tartaric, benzoic, acetic, 35 methanesulphonic, ethanesulphonic, benzenesulphonic or p-toluenesulphonic acid. Pharmaceutically acceptable bases include alkali metal (e.g. sodium or potassium) and

25
23

alkali earth metal (e.g. calcium or magnesium) hydroxides and organic bases, for example alkyl amines, arylalkyl amines and heterocyclic amines.

Other preferred salts according to the invention are quaternary ammonium compounds
5 wherein an equivalent of an anion (X-) is associated with the positive charge of the N atom. X- may be an anion of various mineral acids such as, for example, chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, phosphate, or an anion of an organic acid such as, for example, acetate, maleate, fumarate, citrate, oxalate, succinate, tartrate, malate, mandelate, trifluoroacetate, methanesulphonate and *p*-toluenesulphonate. X- is
10 preferably an anion selected from chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, acetate, maleate, oxalate, succinate or trifluoroacetate. More preferably X- is chloride, bromide, trifluoroacetate or methanesulphonate.

Typically, in the definition of R¹, C₁₋₄ alkyl group, C₁₋₄ haloalkyl group, C₁₋₄ alkoxy group
15 and C₃₋₄ cycloalkyl group substituents on 8 to 10 membered bicyclic N-containing heteroaryl groups or pyridyl groups are themselves unsubstituted.

Typically, in the definition of R¹, C₁₋₄ alkyl group and C₁₋₄ haloalkyl group substituents
20 on pyridinone groups are themselves unsubstituted.

Typically, in the definition of R¹, when R_c represents a C₁₋₄ alkoxy group, C₁₋₃ alkoxy
group, and C₁₋₄ alkoxycarbonyl group substituents on said C₁₋₄ alkoxy group are
themselves unsubstituted.

25 Typically, in the definition of R², C₁₋₄ alkoxy group and phenyl group substituents on monocyclic or bicyclic C₅₋₁₀ aryl groups or monocyclic or bicyclic 5-10 membered heteroaryl group comprising one or more heteroatoms selected from N, S and O are themselves unsubstituted.

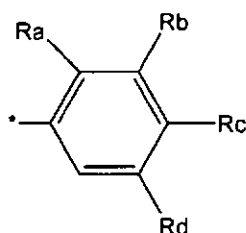
30 As used herein, an N-oxide is formed from the tertiary basic amines or imines present in the molecule, using a convenient oxidising agent.

Typically, R⁵ represents a hydrogen atom or a linear or branched C₁₋₄ alkyl group
optionally substituted by a hydroxycarbonyl group.

35

26
24

Typically, R^1 represents an imidazo[1,2-a]pyridyl group; a pyridyl group which is substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl groups and C_{1-4} alkoxy groups; a pyridinone group substituted with a chlorine atom; or a group of formula:

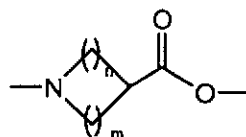


5

wherein:

- R_a represents a hydrogen atom or a methyl group,
- R_b represents a hydrogen atom, halogen atom or C_{1-4} alkyl group,
- R_d represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,
- R_c represents a hydroxy group, a C_{1-4} alkoxy group which is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups or C_{1-3} alkoxy groups, or R_c represents $-(CH_2)_{(0-2)}-L-R^5$, wherein L represents $-C(O)NH-$, $-NH-$, or a group of formula:

10

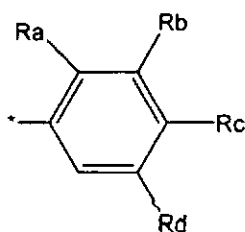


15

wherein n and m independently are integers from 1 to 2, and R^5 represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group.

Preferably, R^1 represents a pyridyl group substituted with one or two substituents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl groups and C_{1-4} alkoxy groups; or a group of formula:

20

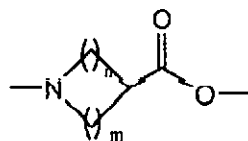


wherein:

- R_a represents a hydrogen atom,
- R_b represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,
- R_d represents a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group,

25

- R_c represents a hydroxy group, a C_{1-4} alkoxy group which is optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy groups, or R_c represents $-(CH_2)_{(0-2)}-L-R^5$, wherein L represents $-C(O)NH-$, $-NH-$, or a group of formula:

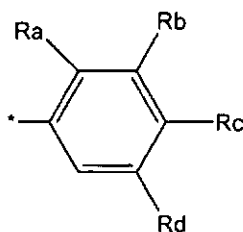


5

wherein n and m independently are integers from 1 to 2, and R^5 represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group.

- More preferably, R^1 represents a pyridyl group substituted with one or two substituents selected from chlorine atoms, methyl and methoxy groups; or a group of formula:

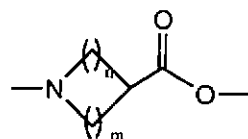
10



wherein:

- R_a represents a hydrogen atom,
- R_d represents a hydrogen atom or methyl group,
- R_b represents a hydrogen atom or methyl group,
- R_c represents a hydroxy group, a C_{1-4} alkoxy group which is optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy groups; or R_c represents $-(CH_2)_{(0-1)}-L-R^5$, wherein L represents $-C(O)NH-$, $-NH-$, or a group of formula:

15



20

wherein both n and m have a value of 1, and R^5 represents a hydrogen atom or a C_{1-2} alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group.

- Typically, R^2 represents a phenyl group substituted by one substituent selected from a halogen atom, a C_{1-4} alkyl group and a C_{1-4} alkoxy group, wherein the alkyl group is optionally substituted by one or more halogen atoms; or R^2 represents a monocyclic N-containing 5-10 membered heteroaryl group which is substituted by a halogen atom.

25

2B

Preferably, R^2 represents a phenyl group which is substituted with one substituent selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl, a trifluoromethyl or a methoxy group; or R^2 represents a pyridyl group which is substituted with a fluorine atom.

5

More preferably, R^2 represents a phenyl group substituted with one substituent selected from a fluorine atom, a chlorine atom or a methoxy group.

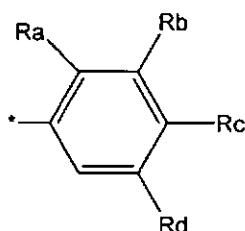
Typically, R^3 represents a linear C_{3-6} alkyl group or a C_{3-4} cycloalkyl- C_{1-2} alkyl group.

10

Preferably, R^3 represents a propyl, butyl or cyclopropylmethyl group.

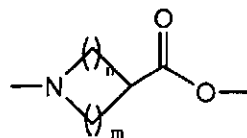
More preferably, R^3 represents a butyl or a cyclopropylmethyl group.

15 Most preferably, R^1 represents a pyridyl group substituted with one or two substituents selected from chlorine atoms, methyl and methoxy groups; or a group of formula:



wherein:

- R_a represents a hydrogen atom,
- 20 • R_b represents a hydrogen atom or methyl group,
- R_d represents a hydrogen atom or methyl group,
- R_c represents a hydroxy group, a C_{1-4} alkoxy group which is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups; or R_c represents $-(CH_2)_{(0-1)}-L-R^5$, wherein L represents $-C(O)NH-$, $-NH-$, or a group of
- 25 formula:



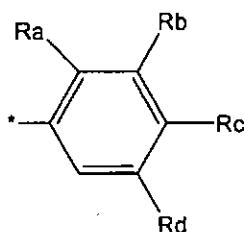
wherein both n and m have a value of 1, and R^5 represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group;

R^2 represents a phenyl group substituted with one substituent selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a methoxy group;

and R^3 represents a butyl or a cyclopropylmethyl group.

5

In a preferred embodiment, R^1 represents an imidazo [1, 2-a] pyridyl group; a pyridyl group substituted with one or two substituents selected from chlorine atoms, methyl groups and methoxy groups; pyridone group substituted with a chlorine atom; or a group of formula:

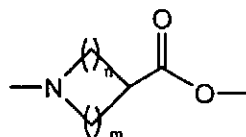


10

wherein

- R_a represents a hydrogen atom or a methyl group,
- R_b represents a hydrogen atom, a chlorine atom or a methyl group,
- R_d represents a hydrogen atom or a methyl group,
- R_c represents a hydroxy group; a C_{1-4} alkoxy group which is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups, methoxy groups, hydroxycarbonyl groups, C_{1-4} alkoxy carbonyl groups; or R_c represents $-(CH_2)_{(0-2)}-L-R^5$, wherein L represents $-CO(O)-$, $-C(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$ or a group of formula:

15



20

wherein n and m are both 1, and R^5 represents a hydrogen atom or a C_{1-2} alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group;

R^2 represents:

25

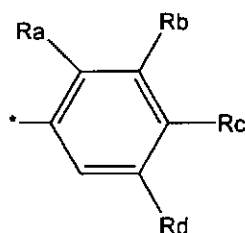
- a phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or two substituents selected from chlorine atoms, fluorine atoms, methyl groups, trifluoromethyl groups, C_{1-4} alkoxy groups and phenyl groups;
- a pyridine group optionally substituted with a fluorine atom;
- a dihydrobenzodioxine group or a benzyl group; and

30

30
28

R³ represents a linear or branched C₁₋₅ alkyl, cyclopropylmethyl, methoxypropyl, diethylaminopropyl or phenylethyl group.

In another preferred embodiment, R¹ represents a group of formula:

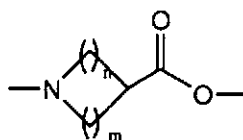


5

wherein:

- Ra represents a hydrogen atom,
- Rb represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group,
- Rd represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group,
- Rc represents a C₁₋₄ alkoxy group which is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups or -NH₂ groups, or Rc represents -(CH₂)₍₀₋₁₎-L-R⁵, wherein L represents a group of formula:

10



15

wherein both n and m have a value of 2, and R⁵ represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group;

R² represents a phenyl group substituted with one or two substituents selected from a fluorine or chlorine atoms; and

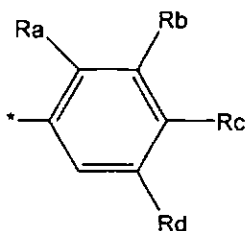
20

R³ represents a butyl or a cyclopropylmethyl group.

In another preferred embodiment, R¹ represents:

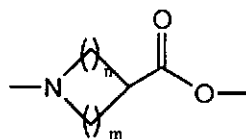
25

- an imidazo [1, 2-a] pyridyl group;
- a pyridyl group substituted with one or two substituents selected from chlorine atoms, methyl groups and methoxy groups;
- a pyridone group optionally substituted with a chlorine atom or a methyl group;
- or
- a group of formula:



wherein

- Ra represents a hydrogen atom or a methyl group,
- Rb represents a hydrogen atom, a chlorine atom or a methyl group,
- Rd represents a hydrogen atom or a methyl group,
- Rc represents a hydroxy group; a C₁₋₄ alkoxy group which is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups, methoxy groups, hydroxycarbonyl groups, C₁₋₄ alkoxy carbonyl groups and -NH₂ groups; or Rc represents -(CH₂)₍₀₋₂₎-L-R⁵, wherein L represents -CO(O)-, -C(O)NH-, -S(O)₂NH-, -NH- or a group of formula:



wherein n and m independently are integers of 1 or 2, and R⁵ represents a hydrogen atom or a linear or branched C₁₋₃ alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group;

R² represents:

- a phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or two substituents selected from chlorine atoms, fluorine atoms, methyl groups, trifluoromethyl groups, C₁₋₄ alkoxy groups and phenyl groups;
- a pyridine group optionally substituted with a fluorine atom;
- a dihydrobenzodioxine group or a benzyl group; and

R³ represents a linear or branched C₁₋₅ alkyl, cyclopropylmethyl, methoxypropyl, diethylaminopropyl or phenylethyl group.

Particular individual compounds of the invention include:

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-3-methoxy-benzamide

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-naphthamide

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butylbiphenyl-4-carboxamide

32
30

- N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-4-butoxy-N-butylbenzamide
N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butylbenzamide
3-(4-(5-(N-butyl-3-methoxybenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)propanoic acid
N-butyl-2-chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]
5 benzamide
N-butyl-2-chloro-N-[5-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
N-butyl-2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
10 N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
N-butyl-3-methoxy-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
15 N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-naphthamide
N-butyl-2,6-dichloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide
20 N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-phenylacetamide
N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-naphthamide
N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxamide
25 N-butyl-2-methoxy-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
N-Butyl-3-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
N-Butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]nicotinamide
30 N-Butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]pyridine-2-carboxamide
N-Butyl-6-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]pyridine-2-carboxamide
N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methylbenzamide
35 2-chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-Nmethylbenzamide

31
33

- N-butyl-2-chloro-N-[5-(4-methoxy-3-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
N-butyl-2-chloro-N-[5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
Methyl 4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoate
4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoic acid
5 N-Butyl-2-chloro-N-[5-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-
thiadiazol-2-yl]benzamide
N-Butyl-2-chloro-N-[5-(2-chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-
yl]benzamide
N-butyl-2-chloro-N-[5-[4-(2-methoxyethoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-
10 yl]benzamide
2-Chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-(2-
methoxyethyl)benzamide
2-Chloro-N-ethyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-
yl]benzamide
15 *tert*-Butyl (4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethyl-
phenoxy)acetate
(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-
dimethylphenoxy)acetic acid
2-Chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-(3-
20 methylbutyl)benzamide
2-Chloro-N-[3-(diethylamino)propyl]-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-
thiadiazol-2-yl]benzamide
N-Butyl-2-chloro-N-[5-(2-chloro-6-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-
yl]benzamide
25 N-Butyl-2-chloro-N-[5-(6-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-
yl]benzamide
N-Butyl-N-[5-(2-chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-
fluorobenzamide
N-Butyl-N-[5-(2-chloro-6-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-
30 fluorobenzamide
2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-
propylbenzamide
N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(2-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl] benzamide
N-butyl-2-fluoro-N-[5-(2-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl] benzamide
35 N-(cyclopropylmethyl)-2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-
thiadiazol-2-yl]benzamide

34
~~32~~

- 3-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethyl-phenyl)propanoic acid
- N-butyl-2-fluoro-N-(5-(6-methoxypyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide
- N-butyl-2-fluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide
- 5 N-butyl-2-fluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide
- 3-(4-{5-(N-butyl-2-chlorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzamido) propanoic acid
- Ethyl 3-(4-{5-(N-butyl-2-chlorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzamido) propanoate
- 10 N-Butyl-N-(5-(4-carbamoylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-chlorobenzamide
- 1-(4-{5-(N-butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- (R)-N-Butyl-N-(5-(4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-fluorobenzamide
- 15 2-Fluoro-N-(5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-phenethylbenzamide
- 2-(4-{5-(N-Butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzamido)acetic acid
- N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
- 20 N-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-beta-alanine
- N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
- N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
- 25 3-(4-{5-[Ethyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenyl)propanoic acid
- N-Butyl-N-[5-(4-{[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide
- 1-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)piperidine-4-carboxylic acid
- 30 1-(4-{5-[Butyl(2-methoxybenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- N-(Cyclopropylmethyl)-N-[5-(4-{[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide
- 35 1-(4-{5-[Butyl(pyridin-3-ylcarbonyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid

35
33

- 1-(4-{5-[Ethyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- N-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)-beta-alanine
- N-(Cyclopropylmethyl)-N-[5-(4-[[[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide
- 5 1-(4-{5-[(2-Fluorobenzoyl)(propyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- (3R)-3-[(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)amino]-butanoic acid
- 10 (3S)-3-[(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)amino]-butanoic acid
- N-{5-[4-(Aminomethyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-fluorobenzamide
- 1-[2-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}phenyl)ethyl]azetidine-3-carboxylic acid
- 15 1-(4-{5-[(Cyclopropylmethyl)(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[(2-Fluorobenzoyl)(3-methylbutyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[(2-Fluorobenzoyl)(methyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 20 1-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-azetidine-3-carboxylic acid
- 4-[(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)amino]butanoic acid
- 25 1-(4-{5-[(2-Fluorobenzoyl)(2-methoxyethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[Butyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[Butyl(2,6-difluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 30 N-(4-{5-[Butyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-beta-alanine
- N-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)glycine
- ethyl 1-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylate
- 35 1-[4-(5-{Butyl[(2-fluorophenyl)acetyl]amino}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzyl]azetidine-3-carboxylic acid

36
~~34~~

- 1-(4-{5-[(Cyclopropylmethyl)(2-methylbenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-
azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[(Cyclopropylmethyl)(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-
azetidine-3-carboxylic acid
- 5 1-(4-{5-[(Cyclopropylmethyl)(4-methoxybenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-
yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[Benzoyl(butyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic
acid
- 10 1-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2-methylbenzyl)-
azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-
carboxylic acid
- 1-(4-{5-[Ethyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-
carboxylic acid
- 15 1-(4-{5-[Ethyl(2-methoxybenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-
carboxylic acid
- 1-(4-{5-[(2-Chlorobenzoyl)(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-
carboxylic acid
- 1-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-
pyrrolidine-3-carboxylic acid
- 20 1-(4-{5-[Benzoyl(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic
acid
- 1-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)pyrrolidine-3-
carboxylic acid
- 25 1-(4-{5-[Butyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)azetidine-
3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[Butyl[(2-chlorophenyl)acetyl]amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-
azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[Ethyl(3-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-
carboxylic acid
- 30 1-(4-{5-[Butyl[(2-chlorophenyl)acetyl]amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-
pyrrolidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-
azetidine-3-carboxylic acid
- 35 N-{5-[4-(2-Aminoethoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-
fluorobenzamide

37
35

1-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)-
azetidine-3-carboxylic acid

N-Butyl-N-{5-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2-
methylbenzamide

5 1-(4-{5-[(3-Chloro-2-fluorobenzoyl)(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-
azetidine-3-carboxylic acid

1-(4-{5-[Butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-
methylbenzyl)piperidine-4-carboxylic acid

10 1-(4-{5-[Butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-
methylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid

N-Butyl-3-chloro-N-{5-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-
thiadiazol-2-yl}-2-fluorobenzamide

1-(4-{5-[(3-Chloro-2-fluorobenzoyl)(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-
piperidine-4-carboxylic acid

15 N-{5-[4-(3-Amino-2-hydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-
butyl-2-fluorobenzamide

1-(4-{5-[(3-Chloro-2-fluorobenzoyl)(cyclopropylmethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-
yl}benzyl)piperidine-4-carboxylic acid

20 1-(4-{5-[Butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethyl-
benzyl)azetidine-3-carboxylic acid

1-(4-{5-[Butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-
dimethylbenzyl)piperidine-4-carboxylic acid

1-(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethyl-
benzyl)azetidine-3-carboxylic acid

25 1-(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-
piperidine-4-carboxylic acid

1-(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)-
piperidine-4-carboxylic acid

30 Of outstanding interest are:

N-butyl-2-chloro-N-[5-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-
yl]benzamide

35 N-butyl-2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-
yl]benzamide

N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-
yl]benzamide

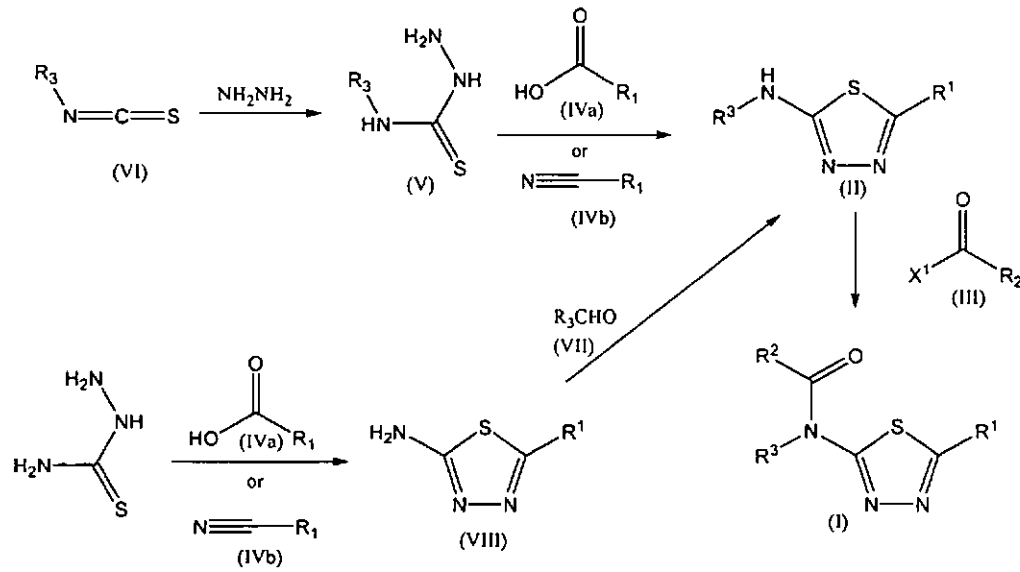
- N-butyl-2-methoxy-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
- N-butyl-2-chloro-N-[5-[4-(2-methoxyethoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
- 5 2-Chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-(2-methoxyethyl)benzamide
- N-Butyl-N-[5-(2-chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide
- 2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-propylbenzamide
- 10 N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(2-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl] benzamide
- N-(cyclopropylmethyl)-2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
- 3-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenyl)propanoic acid
- 15 N-Butyl-2-chloro-N-[5-(2-chloro-6-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
- 3-(4-(5-(N-butyl-2-chlorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamido) propanoic acid
- 20 2-fluoro-N-(5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-phenethylbenzamide
- 2-(4-(5-(N-butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamido)acetic acid
- N-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-beta-alanine
- 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)(propyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 25 1-(4-{5-[(cyclopropylmethyl)(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 30 1-(4-{5-[butyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 1-[4-(5-{butyl[(2-fluorophenyl)acetyl]amino}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzyl]azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2-methylbenzyl)-azetidine-3-carboxylic acid
- 35 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid

39
27

- 1-(4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 5 1-(4-{5-[(3-chloro-2-fluorobenzoyl)(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)piperidine-4-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 10 N-{5-[4-(3-amino-2-hydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-fluorobenzamide
- 1-(4-{5-[butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 15 1-(4-{5-[butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)piperidine-4-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid, and
- 1-(4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)piperidine-4-carboxylic acid
- 20

Compounds of general formula (I) may be prepared following the synthetic scheme depicted in figure 1.

Figure1



40
38

Compounds of general formula (I) may be prepared by the reaction of 1,3,4-thiadiazol-2-amine derivatives (II), wherein R¹ and R³ are as described above, with the corresponding acylating agent (III), wherein R² is as described above and X¹ represents a hydroxy group or a chlorine atom. When X¹ is a chlorine atom, the reaction takes place in basic media such as triethylamine, pyridine or diisopropylethylamine with a solvent such as dichloromethane, DMF, THF or pyridine at a temperature between 20 and 150°C and in a standard reactor or in a microwave apparatus. These reactions may be catalyzed by 4-dimethylaminopyridine. When X¹ is a hydroxy group, a coupling agent is used such as 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate (HATU) or O-Benzotriazole-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluoro-phosphate HBTU, with a base such as triethylamine, pyridine or diisopropylethylamine, in the presence of a solvent such as dichloromethane, DMF, THF or pyridine, at a temperature between 20 and 150°C and in a standard reactor or in a microwave apparatus. Other coupling agents such as 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride EDC or dicyclohexylcarbodiimide DCC, may be used in the presence of N-hydroxybenzotriazole HOBt as a catalyst in a solvent such as dichloromethane, DMF or THF at a temperature between 20 and 150°C and in a standard reactor or in a microwave apparatus.

Compounds of general formula (II) may be prepared by condensation of the compounds of formula (V) with the corresponding acid derivative (IVa) using POCl₃. Alternatively they may be prepared by condensation of compounds of formula (V) with the corresponding nitrile (IVb) in the presence of trifluoroacetic acid. Both reactions may be performed without a solvent or in a solvent such as dioxane or THF or dichloromethane at a temperature from 20 to 150°C.

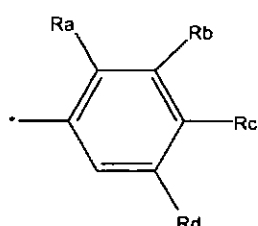
Intermediates of formula (V) may be obtained by the reaction of hydrazine hydrate with the corresponding isothiocyanate (VI) in a solvent such as THF, methanol or ethanol and at a temperature from 0 to 40°C.

Alternatively, Intermediates of general formula (II) may be prepared by reductive amination of compounds of general formula (VIII) with the corresponding aldehyde (VII) in acid media such as acetic acid and in a protic solvent such as methanol or ethanol and with a reductive agent such as sodium borohydride or sodium cyanoborohydride at a temperature from 0°C to the boiling point of the solvent.

41
39

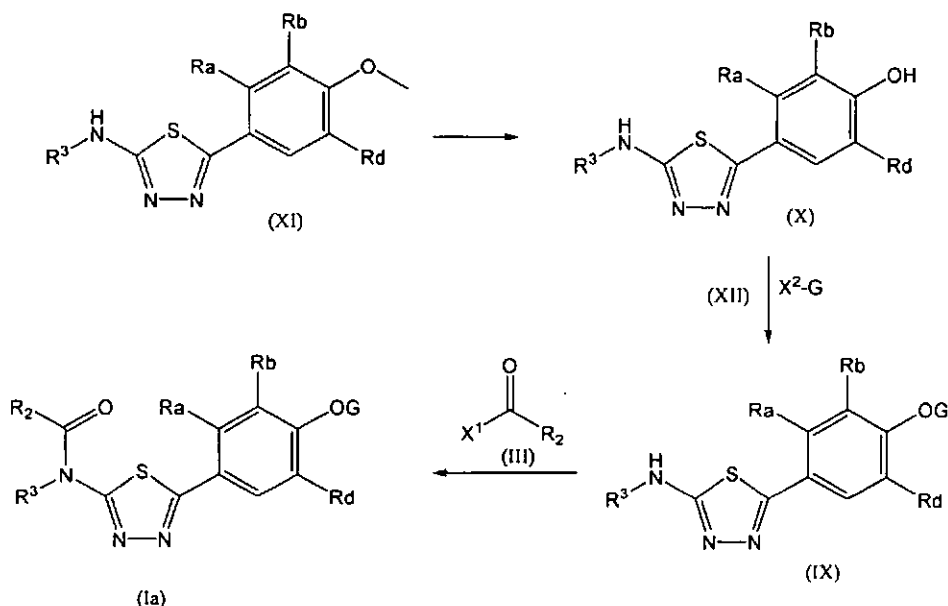
Intermediates of general formula (VIII) may be prepared by condensation of hydrazinecarbothioamide with the corresponding acid derivative (IVa) using POCl_3 or with the corresponding nitrile derivative (IVb) in the presence of TFA. Both reactions may be performed without a solvent in a solvent such as dioxane or THF or dichloromethane at a temperature from 20 to 100°C.

In the particular case where R^1 represents a group of formula



and Rc is a C_{1-4} alkoxy group of formula $-\text{OG}$, wherein G is the alkyl radical of the alkoxy group which is substituted with one or more substituents, the compounds of formula (Ia) may be obtained following the synthetic path shown in Figure 2.

Figure 2



The compounds of formula (Ia) may be obtained by the reaction of 1,3,4-thiadiazol-2-amine derivatives (IX), wherein Ra, Rb, Rd, R^3 and G are as described above, with the corresponding acylating agent (III) wherein R^2 and X^1 are as described above, following the same procedure used for the preparation of compounds of formula (I).

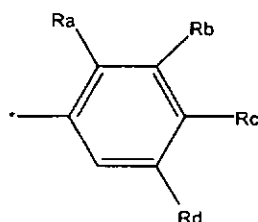
42
172

1,3,4-Thiadiazol-2-amine derivatives of formula (IX) may be obtained by the reaction of the phenol derivatives of formula (X) with the corresponding alkylating agent (XII), wherein X^2 is an halogen atom such as chlorine, bromine or iodide or X^2 is a sulphonate derivative such as mesylate, tosylate or triflate in basic media such as sodium hydride in a solvent such as THF or DMF at a temperature from 0 to 150°C. Alternatively, the phenolic functionality of (X) may be coupled to suitable alcohol derivatives HO-G, wherein G is as defined above, using a Mitsunobu coupling procedure (Mitsunobu, O., Synthesis 1 (1981)). Preferred coupling conditions include the use of a trialkylphosphine or triarylphosphine, such as tri-n-butylphosphine or triphenylphosphine, in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran or dichloromethane, and an azodicarbonyl reagent, such as diethyl azodicarboxylate or 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine.

The compounds of general formula (X) may be prepared by demethylation of the corresponding compound of general formula (XI) using BBr_3 or $AlBr_3$ or BF_3 as demethylating agent in a solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane, chloroform at a temperature between 0 and the 60°C. Alternatively compounds of general formula (X) may be prepared by demethylation using HBr in acetic acid as a solvent.

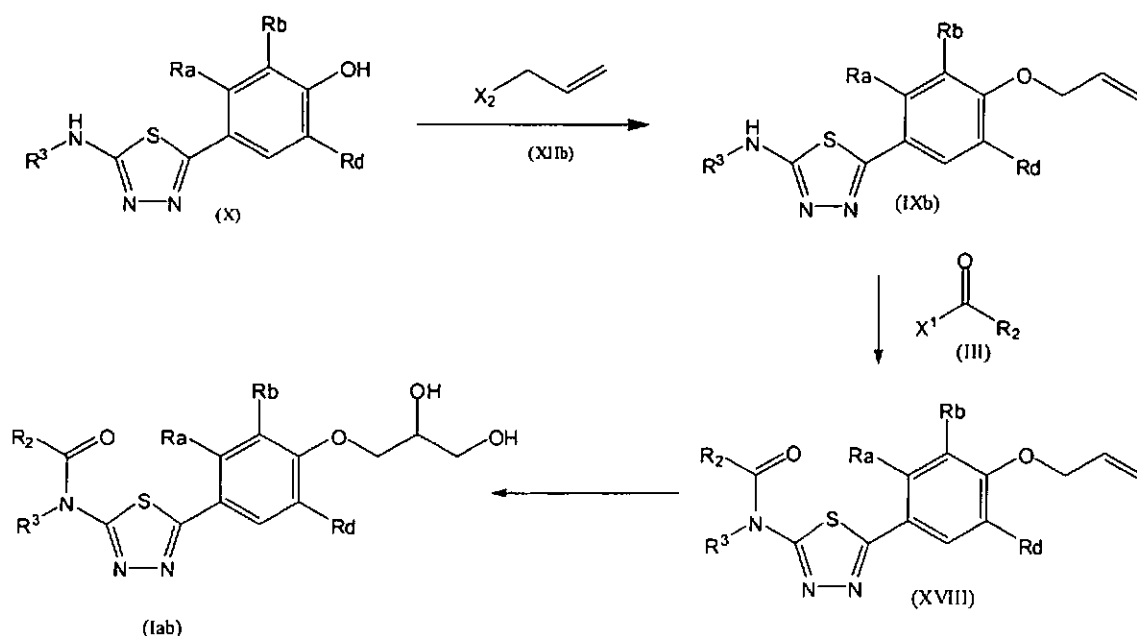
Finally, compounds of formula (XI) may be obtained from the condensation of the compounds of general formula (V) with the corresponding acid derivative (IVa) or nitrile derivative (IVb) or by the reductive amination of compounds of general formula (VIII) with the corresponding aldehyde of general formula (VII), as described for the compounds of formula (II) depicted in figure 1.

In the particular case where R^1 represents a group of formula



and Rc is a C_{1-4} alkoxy group of formula $-OG$, wherein G is a 2,3-dihydroxypropyl, the compounds of formula (Iab) may also be obtained following the synthetic path shown in Figure 2b.

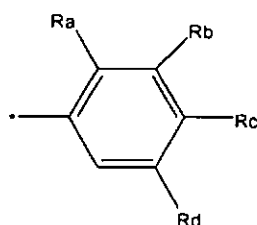
Figure 2b



- 5 The compounds of formula (Iab) may be obtained by dihydroxylation of 1,3,4-thiadiazol-2-amide derivatives (XVIII), wherein R_a, R_b, R_d, R² and R³ are as described above, using a catalytic amount of an oxidizing agent such as osmium tetroxide and a cooxidant such as N-methylpyrrolidone N-oxide in a mixture of solvents such as tetrahydrofuran, *tert*-butanol, methanol, ethanol, acetonitrile or water at a temperature
- 10 from 0°C to the boiling point of the mixture. Compounds of general formula (XVIII) can be obtained by acylation of compounds of general formula (IXb) with compounds of general formula (III) by methods described above. Finally, compounds of general formula (IXb) can be obtained by the reaction of the phenol derivatives of formula (X)
- 15 with the corresponding alkylating agent (XIIb), wherein X² is an halogen atom such as chlorine, bromine or iodide or a sulphonate derivative such as mesylate, tosylate or triflate in basic media such as sodium hydride in a solvent such as THF or DMF at a temperature from 0 to 150°C.

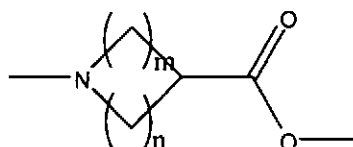
In the particular case where R¹ represents a group of formula,

20



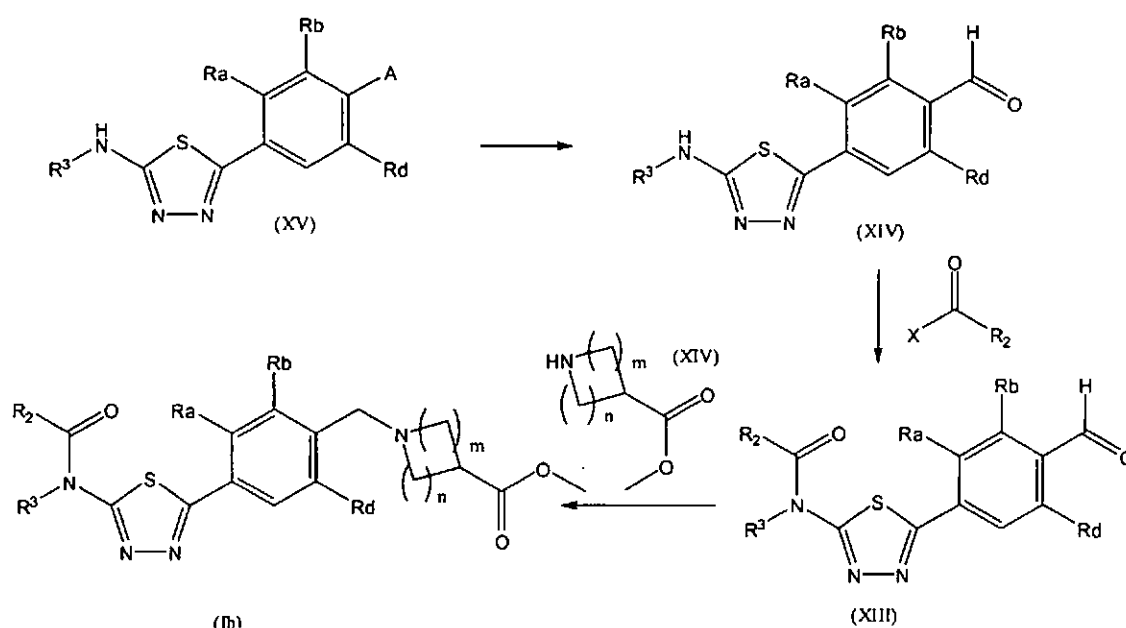
44
~~42~~

Rc is $-(CH_2)_{(0-4)}-L-R^5$ and L is a group of formula



wherein n and m are as described above, the compound of formula (Ib) may be obtained following the synthetic path shown in Figure 3.

Figure 3



- 10 Compounds of general formula (Ib), wherein Ra, Rb, Rd, R², R³, n and m are as described above may be prepared by the reductive amination of the aldehyde derivatives of general formula (XIII) with the corresponding amino acid of formula (XIV) in acid media such as acetic acid and in a protic solvent such as methanol or ethanol and with a reductive agent such as sodium borohydride or sodium cyanoborohydride at
- 15 a temperature from 0°C to the boiling point of the solvent. As an alternative to the acidic media a Lewis acid such as zinc chloride can be used.

Compounds of formula (XIII) may be obtained by acylation of compounds of general formula (XIV) with the corresponding acylating agent of formula (III) by standard

20 methods as described before.

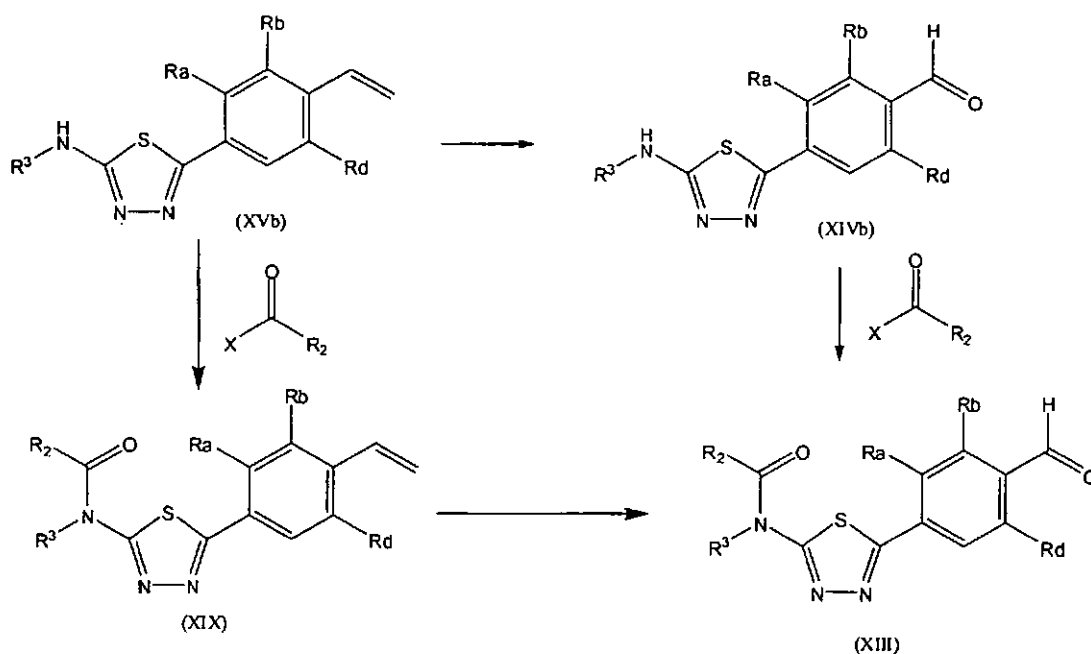
Finally, aldehyde derivatives of general formula (XIV) may be obtained by reduction of the corresponding nitrile of general formula (XV), wherein A represents CN, by using a

reductive agent such as DIBAL-H in a solvent such as dichloromethane, THF or dioxane at a low temperature from -78° to 0°C.

Alternatively, compounds of general formula (XIV) may also be obtained by reduction of the corresponding ester (XV), wherein A represents a -COOR radical, to the alcohol using LiAlH₄ as reductive agent in a solvent such as THF and the following oxidation to the corresponding aldehyde of formula (XIV) by a standard Swern oxidation or other oxidizing agents such as Dess-Martin reagent.

An alternative way for preparing intermediates of formula (XIII) is as depicted in Figure 3b)

Figure 3b

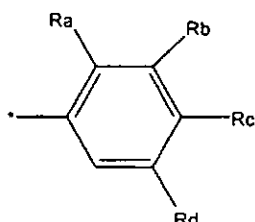


Intermediates of general formula (XIII) may be obtained by dihydroxylation and oxidative cleavage of the corresponding vinyl derivative (XIX), using a catalytic amount of an oxidizing agent such as osmium tetroxide and a cooxidant such as sodium periodate in a mixture of solvents such as methanol, acetonitrile and water at a temperature from 0°C to the boiling point of the mixture. Compounds of general formula (XIX) can be obtained by acylation of compounds of general formula (XVb) by methods described above.

Alternatively, intermediates of general formula (XIII) may also be obtained by acylation of compounds of general formula (XIVb) by methods described above. Compounds of general formula (XIVb) may be obtained from compounds of general formula (XVb) by dihydroxylation and oxidative cleavage, using a catalytic amount of an oxidizing agent

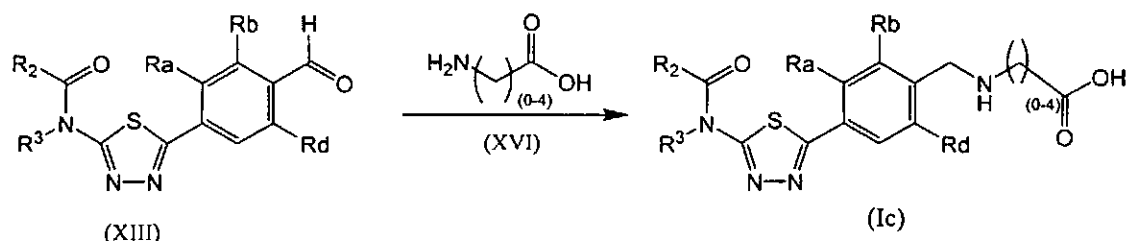
such as osmium tetroxide and a cooxidant such as sodium periodate in a mixture of solvents such as methanol, acetonitrile and water at a temperature from 0°C to the boiling point of the mixture.

5 In the particular case where R¹ represents a group of formula



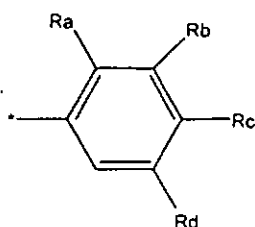
and Rc is CH₂-NH-(CH₂)₍₀₋₄₎-COOH, the compounds of formula (Ic) may also be obtained by the reductive amination of the aldehyde derivatives of general formula (XIII) with the corresponding aminoacid of formula (XVI) in acid media such as acetic acid and in a protic solvent such as methanol or ethanol and with a reductive agent such as sodium borohydride or sodium cyanoborohydride at a temperature from 0°C to the boiling point of the solvent as shown in figure 4.

Figure 4



The compounds of general formula (Ib) may be prepared by the reductive amination of the aldehyde derivatives of general formula (XIII) with the corresponding aminoacid of formula (XVI) in acid media such as acetic acid and in a protic solvent such as methanol or ethanol and with a reductive agent such as sodium borohydride or sodium cyanoborohydride at a temperature from 0°C to the boiling point of the solvent. As an alternative to the acidic media a Lewis acid such as zinc chloride can be used.

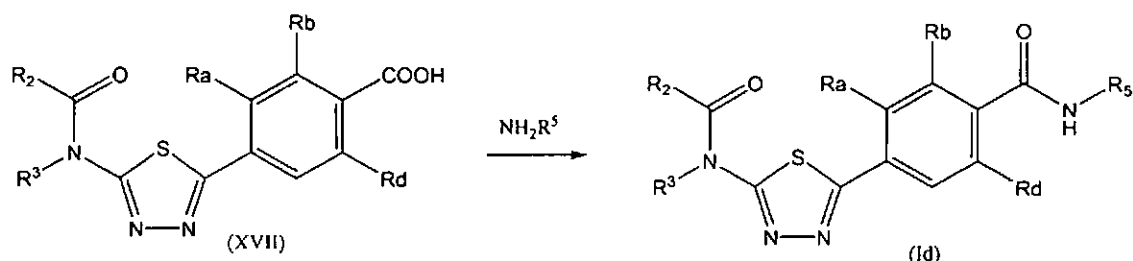
In the particular case where R¹ represents a group of formula



and Rc is $-C(O)NH-R^5$ the compounds of formula (Id) may be obtained following the synthetic path shown in Figure 5.

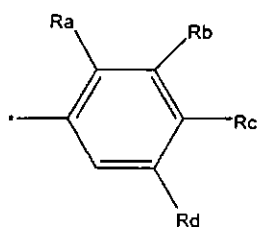
5

Figure 5

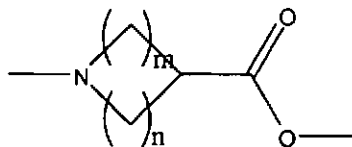


Reaction of the acid derivatives of general formula (XVII) with the corresponding amine using as a coupling agent HATU or HBTU with a base such as triethylamine, pyridine or diisopropylethylamine, with a solvent such as dichloromethane, DMF, THF or pyridine, or using as a coupling agent EDC or DCC, with HOBt and in a solvent such as dichloromethane, DMF or THF, yield the final compounds of formula (Id).

In the particular case where R^1 represents a group of formula,



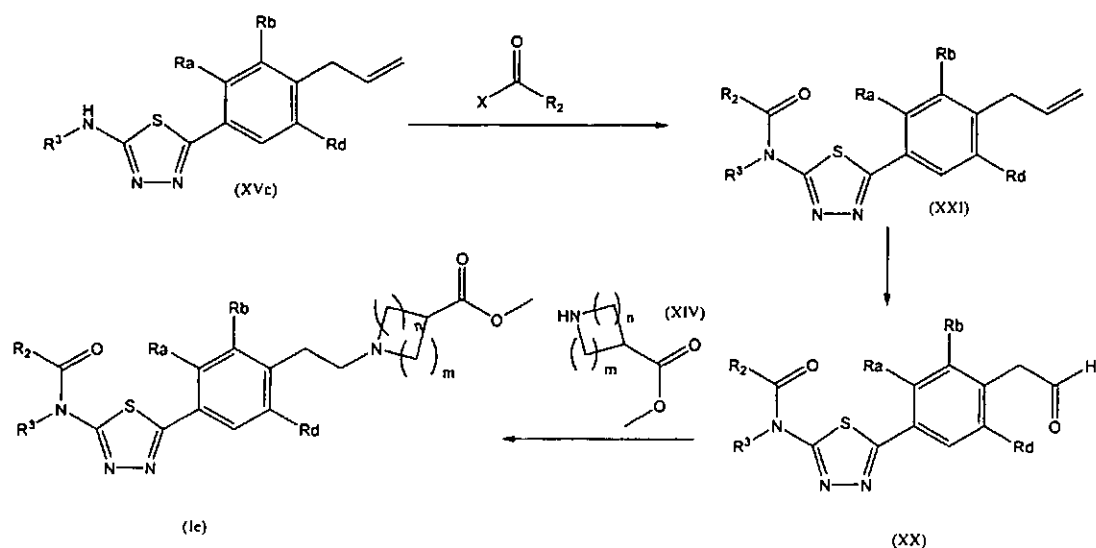
Rc is $-(CH_2)_2-L-R^5$ and L is a group of formula



wherein n and m are as described above, the compound of formula (Ie) may be obtained following the synthetic path shown in Figure 6.

20

Figure 6



Compounds of general formula (Ic), wherein Ra, Rb, Rd, R², R³, n and m are as described above may be prepared by the reductive amination of the aldehyde derivatives of general formula (XX) with the corresponding aminoacid of formula (XIV) in acid media such as acetic acid and in a protic solvent such as methanol or ethanol and with a reductive agent such as sodium borohydride or sodium cyanoborohydride at a temperature from 0°C to the boiling point of the solvent. As an alternative to the acidic media a Lewis acid such as zinc chloride can be used.

Compounds of general formula (XX) may be obtained by dihydroxylation and oxidative cleavage of the corresponding allyl derivative (XXI), using a catalytic amount of an oxidizing agent such as osmium tetroxide and a cooxidant such as sodium periodate in a mixture of solvents such as methanol, acetonitrile and water at a temperature from 0°C to the boiling point of the mixture. Finally, compounds of general formula (XXI) can be obtained by acylation of compounds of general formula (XVc) by methods described above.

When the defined groups R¹ to R⁵ and Ra to Rd are susceptible to chemical reaction under the conditions of the hereinbefore described processes or are incompatible with said processes, conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice, for example see T.W. Greene and P.G.M. Wuts in "protective Groups in Organic Chemistry", 3rd Edition, John Wiley&Sons (1999). It may be that deprotection will form the last step in the synthesis of compounds of formula (I).

4947

The syntheses of the compounds of the invention and their intermediates are illustrated by the following Examples (1 to 119) including Preparation Examples (1 to 169) which do not limit the scope of the invention in any way.

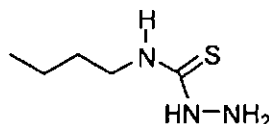
5 Starting compounds are commercially available or may be obtained following the conventional synthetic method already known in the art.

¹H Nuclear Magnetic Resonance Spectra were recorded on a Varian Mercury 200 spectrometer. Low Resolution Mass Spectra (m/z) were recorded on a Micromass ZMD
10 mass spectrometer using ESI ionization. The chromatographic separations were obtained using a Waters 2690 system equipped with a Symmetry C18 (2.1 x 50 mm, 3.5 μM) column for method A and B and a Symmetry C18 (2.1 x 100 mm, 3.5 μM) for method C. The mobile phase was formic acid (0.4 mL), ammonia (0.1 mL), methanol (500 mL) and acetonitrile (500 mL) (B) and formic acid (0.46 mL), ammonia (0.115 mL)
15 and water (1000 mL) (A), the gradients are specified in the following table for each methode used. The reequilibration time between two injections was 1 min. The flow rate was 0.8 mL/min for method A and 0.4 mL/min for method B and C. The injection volume was 5 microliter for method A and B and 3 microliter for method C. Diode array chromatograms were collected at 210 nM.

Method	0% B	0 to 95% B	95% B
A	0.2 min	3min	0.8min
B	0.5min	6.5min	1min
C	0min	20min	4min

20 Purification method A:

The solid was dissolved in DMSO/MeOH, injected into a Biotage C18 silica column (40M, 25M or 25S according to the crude amount) and eluted on the SP1® automated
25 purification system from Biotage. The gradient used was H2O/Acetonitrile/MeOH (1:1) (0.1% v/v HCOONH4 both phases) from 0% to 100% acetonitrile/MeOH (1:1) in 80 column volumes. The appropriate fractions were collected and the organic solvent evaporated under reduced pressure or liofilized.

SO
AB**PREPARATION EXAMPLES****PREPARATION 1****N-Butylhydrazinecarbothioamide**

5

To a 10°C stirred solution of hydrazine hydrate (32 ml, 0.66 mol) in methanol (500 ml), butylisothiocyanate (25 g, 0.22 mol) was added dropwise keeping the temperature between 10-15°C. The final mixture was stirred for 1h at 10°C and the solvent was removed to yield an oil that was lyophilized. A white solid was obtained. It was washed with diethyl ether. 28g (87% yield).

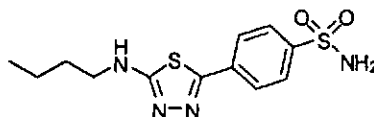
10

LRMS: m/z 148 (M+1)⁺

Retention time: 4.17min (method B)

15

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.0 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.4 (m, 2 H) 1.6 (m, 2 H) 3.6 (m, 2 H) 3.8 (s, 2 H) 7.4 (s, 1 H) 7.8 (s, 1 H)

PREPARATION 2**4-(5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesulfonamide**

20

To a stirred suspension of 4-sulfamoylbenzoic acid (1.36 g, 6.8 mmol) and N-butylhydrazinecarbothioamide (Preparation1) (1 g, 6.8 mmol) in dioxane (8 ml), POCl₃ (1.46 ml, 15.7 mmol) was added dropwise and the final mixture was stirred at 70°C for 3 h. The mixture was let to cool down and was carefully poured onto ice water. The solid thus obtained was filtered and suspended in water. It was basified to pH 12 and the solution thus formed was neutralized. The solid thus formed was filtered and thoroughly washed with water and hexanes to yield 1.26 g (63%) of the title compound.

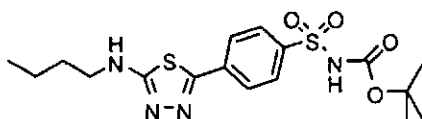
25

30

LRMS: m/z 313 (M+1)⁺

Retention time: 10.31min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.11 - 1.79 (m, 4 H) 3.40 (m, 2H) 7.47 (s, 2 H) 7.68 - 8.03 (m, 4 H) 8.12 (t, J=5.27 Hz, 1 H)

S1
6/9PREPARATION 3**Tert-butyl ((4-[5-(butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl)sulfonyl)carbamate**

5

To a stirred suspension of the title compound of Preparation 2 (1 g, 3.20 mmol) in dichloromethane (30 ml), ethyldiisopropylamine (0.64 ml, 3.69 mmol) and 4-DMAP (391 mg, 3.2 mmol) were added and the mixture was stirred for a while. Then Boc_2O (803 mg, 3.69 mmol) was added and the final mixture was stirred at rt overnight. The reaction crude was diluted with dichloromethane and washed with water and HCl 2 M. The organic layer was dried and solvent was removed to yield 1.32 g of a 1:1 mixture of the title compound and 4-DMAP which was used without further purification. Yield 75%

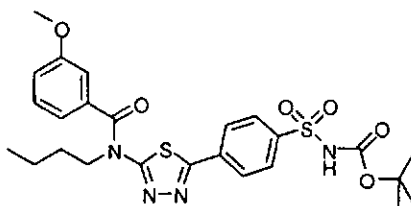
15

LRMS: m/z 413 ($M+1$)⁺

Retention time: 3.21min (method A)

¹H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.91 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.15 (s, 9H) 1.35 (m, 2 H) 1.60 (m, 2 H) 3.52 (q, 2H) 7.75 (s, 4H) 8.10 (t, 1H)

20

PREPARATION 4**tert-Butyl 4-(5-(N-butyl-3-methoxybenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl-sulfonylcarbamate**

25

To a stirred solution of the title compound of Preparation 3 (88 mg, 0.52 mmol) in dichloromethane (5 ml), ethyldiisopropylamine (0.360 ml, 2.07 mmol) and 3-methoxybenzoyl chloride were added and the mixture was stirred at rt overnight. Solvent was removed and the solid thus obtained was purified according to purification method A. 120 mg (44% yield) were obtained.

30

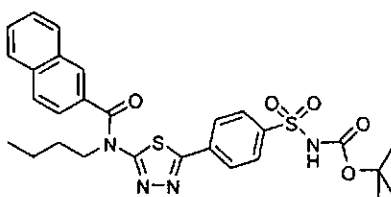
52
80LRMS: m/z 547 ($M+1$)⁺

Retention time: 17.11min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91 (t, 3 H) 1.18 (q, 2H) 1.35 (s, 9 H)

1.60 (m, 2 H) 3.81 (s, 3H) 4.15 (t, 2H) 7.25 (m, 3H) 7.45 (m, 1H) 8.02 (d, 2H)

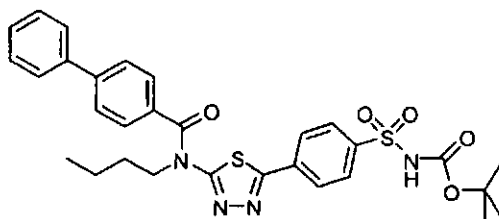
8.25 (d, 2H)

PREPARATION 5**tert-Butyl 4-(5-(N-butyl-2-naphthamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenylsulfonyl-carbamate**

Obtained (60% yield) from the title compound of Preparation 3 and 2-naphtoyl chloride following the experimental procedure of Preparation 4.

LRMS: m/z 567 ($M+1$)⁺

Retention time: 3.85min (method A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.7 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.1 (m, 2 H) 1.3 (s, 9 H) 1.7 (m, 2 H) 4.2 (m, 2 H) 7.7 (m, 3 H) 8.1 (m, 6 H) 8.3 (m, 3 H)**PREPARATION 6****tert-Butyl 4-(5-(N-butylbiphenyl-4-ylcarboxamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl-sulfonylcarbamate**

Obtained (49% yield) from the title compound of Preparation 3 and biphenyl-4-carbonyl chloride following the experimental procedure of Preparation 4.

LRMS: m/z 593($M+1$)⁺

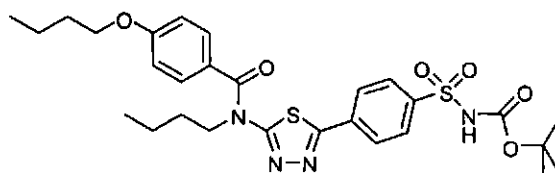
Retention time: 3.89min (method A)

S3
S4

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.7 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H) 1.2 (m, 2 H) 1.3 (s, 9 H) 1.7 (m, 2 H) 4.2 (m, 2 H) 7.5 (m, 3 H) 7.8 (d, *J*=6.6 Hz, 4 H) 7.9 (m, 4 H) 8.1 (d, *J*=9.8 Hz, 2 H) 8.1 (s, 1 H)

5 PREPARATION 7

tert-Butyl 4-(5-(4-butoxy-N-butylbenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenylsulfonylcarbamate



Obtained (49% yield) from the title compound of Preparation 3 and 4-butoxybenzoyl chloride following the experimental procedure of Preparation 4.

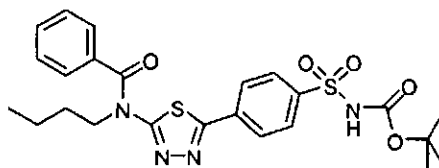
LRMS: *m/z* 589(*M*+1)⁺

Retention time: 3.95min (method A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.7 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 0.9 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 1.1 (m, 2 H) 1.3 (s, 9 H) 1.5 (m, 2 H) 1.7 (m, 4 H) 4.1 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 4.2 (m, 2 H) 7.1 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H) 7.6 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.9 (d, *J*=7.4 Hz, 2 H) 8.1 (m, 3 H)

PREPARATION 8

tert-Butyl 4-(5-(N-butylbenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenylsulfonylcarbamate

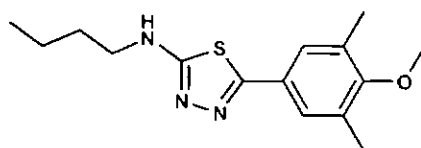


Obtained (20% yield) from the title compound of Preparation 3 and benzoyl chloride following the experimental procedure of Preparation 4.

LRMS: *m/z* 517(*M*+1)⁺

Retention time: 3.71min (method A)

PREPARATION 9

54
52**N-Butyl-5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**

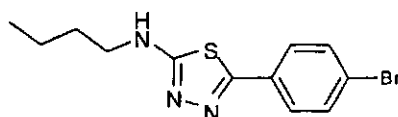
- 5 Obtained (99% yield) from the title compound of Preparation 1 and 4-methoxy-3,5-dimethylbenzoic acid following the experimental procedure of Preparation 2. The final product was recrystallized from isopropanol.

LRMS: m/z 292($M+1$)⁺

10 Retention time: 6.67min (method B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.39 (dq, $J=14.54$, 7.13 Hz, 2 H) 2.28 (m, 2 H) 3.38 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 4.58 - 5.60 (m, 6 H) 7.48 (s, 2 H).

15 PREPARATION 10

5-(4-Bromophenyl)-N-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine

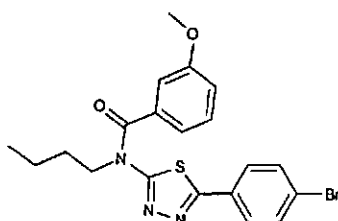
- To a stirred solution of 5-(4-bromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine (2.0 g, 7.81 mmol) in methanol (60ml), butyraldehyde (2.13 g, 29 mmol) and AcOH (two drops) were added and the mixture was stirred at 60°C for 48h. Then it was cooled to 0°C and NaBH₄ (1.12 g, 29 mmol) was added portionwise and the final mixture was stirred at rt for 2h. Solvent was removed and the solid thus obtained was partitioned between dichloromethane and water. The organic layer was washed with water and brine. It was dried and solvent removed to yield a crude product that was purified on a Biotage 40S chromatography column of silica gel using mixtures of hexane/ethyl acetate as eluent. 2.44 g (25% yield).

LRMS: m/z 312($M+1$)⁺

Retention time: 6.77min (method B)

- 30 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.09 - 1.81 (m, 4 H) 7.83 (d, 2 H) 8.01 (m, 3 H)

PREPARATION 11

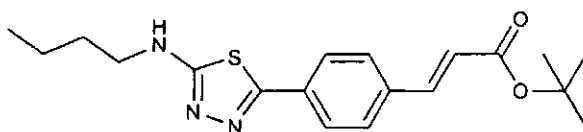
SS
SS**N-(5-(4-bromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-butyl-3-methoxybenzamide**

To a stirred suspension of the title compound of Preparation 10 (1.0 g, 3.20 mmol) and diisopropylethylamine (2.23 ml, 12.8 mmol) in dioxane (20 ml), 3-methoxybenzoyl chloride (1.10 g, 6.45 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 4 h and then at rt overnight. Solvent was removed and the mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with HCl 2N, with potassium carbonate and brine. Solvent was removed and the crude thus obtained was purified by column chromatography using a 40S Biotage column and a gradient from 100% hexane to hexane/ethyl ether 80:20. 450 mg (31% yield) of the title product were obtained.

LRMS: m/z 446($M+1$)⁺

Retention time: 7.66min (method B)

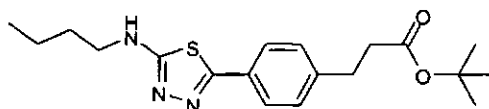
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.73 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 0.95 - 1.31 (m, 2 H) 1.70 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.10 (t, $J=7.22$ Hz, 2 H) 7.20 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.49 (d, $J=7.61$ Hz, 2 H) 7.64 - 7.85 (m, 2 H) 7.95 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H)

PREPARATION 12**Tert-butyl (2E)-3-{4-[5-(butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]phenyl}acrylate**

Under nitrogen atmosphere, a mixture of the title compound of Preparation 11 (300 mg, 0.67 mmol), tert-butyl acrylate (129 mg, 1.06 mmol), potassium carbonate (186 mg, 1.35 mmol) N,N-dimethylalanine (6.3 mg, 0.54 mmol) and palladium (II) acetate (1.5 mg, 0.006 mmol) in NMP (3 ml) was stirred at 120°C overnight. It was let to cool down and the poured onto water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water. Solvent was removed to yield 200 mg (80%) of the title compound.

LRMS: m/z 360 ($M+1$)⁺

Retention time: 7.30min (method B)

36
~~54~~**PREPARATION 13****Tert-butyl 3-(4-(5-(butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)propanoate**

5

A mixture of the title compound of Preparation 12 (200 mg, 0.56 mmol) and Pd/C with a 50% of water (20 mg) in methanol (200ml) was stirred under hydrogen at 20 psi overnight. 20 mg more of the palladium catalyst were added and the mixture was stirred under hydrogen at the same pressure for 3 days. The catalyst was filtered off and solvent was removed to yield a crude product that was purified following purification method A. 85 mg of the title compound (42%) were obtained.

10

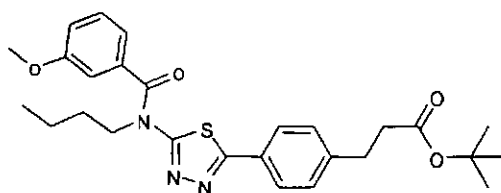
LRMS: m/z 362 ($M+1$)⁺

15

Retention time: 7.06min (method B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.9 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.3 (m, 2 H) 1.4 (s, 9 H) 1.6 (m, 2 H) 2.6 (m, 2 H) 2.8 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H) 3.2 (m, 2 H) 7.3 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H) 7.7 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H) 7.9 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H)

20

PREPARATION 14**tert-Butyl 3-(4-(5-(N-butyl-3-methoxybenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)propanoate**

25

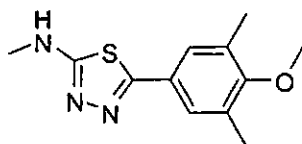
Obtained (63%) from the title compound of Preparation 13 and 3-methoxybenzoyl chloride following the experimental procedure of Preparation 11.

LRMS: m/z 496 ($M+1$)⁺

Retention time: 3.89min (method A)

30

PREPARATION 15**5-(4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine**



Obtained (65%) from 4-methoxy-3,5-dimethylbenzoic acid and N-

5 methylhydrazinecarbothioamide following the experimental procedure of Preparation 2.

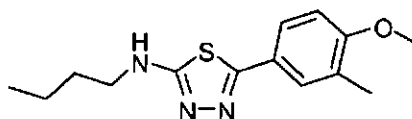
LRMS: m/z 250 ($M+1$)⁺

Retention time: 5.73min (method B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.3 (s, 6 H) 2.9 (s, 3 H) 3.7 (s, 3 H) 7.4 (s, 2 H) 7.8 (s, 1 H)

PREPARATION 16

N-Butyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine



Obtained (89%) from 4-methoxy-3-methylbenzoic acid and N-

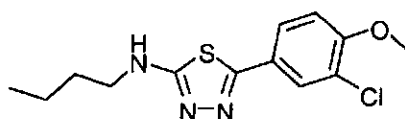
butylhydrazinecarbothioamide following the experimental procedure of Preparation 2.

LRMS: m/z 278 ($M+1$)⁺

Retention time: 3.48min (method A)

PREPARATION 17

N-Butyl-5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine



Obtained (68%) from 3-chloro-5-methoxybenzoic acid and N-

butylhydrazinecarbothioamide following the experimental procedure of Preparation 2.

58
SL

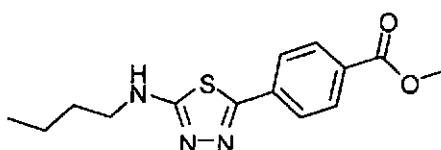
LRMS: m/z 298 ($M+1$)⁺

Retention time: 3.44min (method A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.9 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.4 (m, 2 H) 1.6 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.9 (s, 3 H) 7.2 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H) 7.7 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1 H) 7.8 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H) 7.9 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H)

PREPARATION 18

4-(5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzoic acid methyl ester



Obtained (38%) from 4-(methoxycarbonyl)benzoic acid and N-butylhydrazinecarbothioamide following the experimental procedure of Preparation 2.

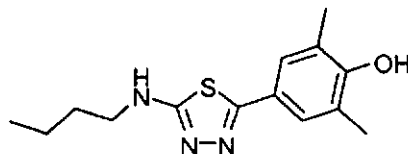
LRMS: m/z 292 ($M+1$)⁺

Retention time: 3.33min (method A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.9 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.4 (m, 2 H) 1.6 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.9 (s, 3 H) 7.9 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 8.0 (m, 2 H) 8.1 (t, $J=5.3$ Hz, 1 H)

PREPARATION 19

4-(5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,6-dimethylphenol



To a stirred suspension of the title product of Preparation 9 (2.0 g, 6.86 mmol) in dichloromethane (20 ml) at -78°C, a 1M BBr₃ solution in dichloromethane (10.3 ml, 10.3 mmol) was added and the mixture was stirred at that temperature for 30 min and then a rt overnight. The reaction mixture was poured onto ice water, diluted with dichloromethane and neutralized with saturated solution of potassium bicarbonate. The organic layer was collected and solvent was removed to yield a solid that was washed with ethyl ether. 1.64 g (87% yield) of the title product were obtained.

59
57

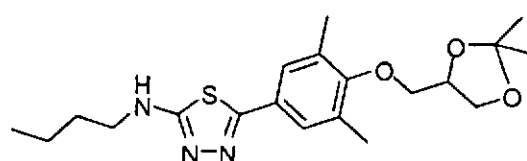
LRMS: m/z 278 (M+1)⁺

Retention time: 6.09min (method B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.9 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.4 (m, 2 H) 1.6 (m, 2 H) 2.2 (s, 6 H) 3.3 (m, 2 H) 7.3 (s, 2 H) 8.0 (s, 1 H) 8.8 (s, 1 H)

PREPARATION 20

N-Butyl-5-(4-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine



To a stirred solution of the title compound of Preparation 19 (1.0 g, 3.61 mmol) in DMF (15 ml), 60% sodium hydride (0.29 g, 7.25 mmol) was added portionwise and the mixture was stirred at rt for 30 min. Then, 4-(chloromethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (0.60 ml, 4.22 mmol) was added and the mixture was stirred at 120°C overnight. Solvent was removed and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine and solvent was finally removed to yield a crude product that was purified according to purification method A. 0.40 g (28% yield) of the title product were obtained.

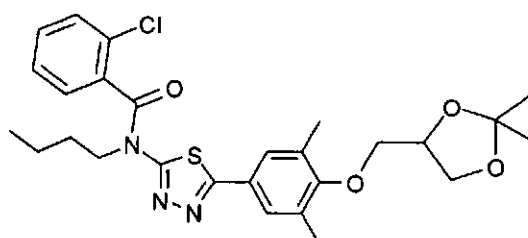
LRMS: m/z 392 (M+1)⁺

Retention time: 7.12min (method B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.9 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.3 (m, 8 H) 1.6 (m, 2 H) 2.3 (s, 6 H) 3.3 (m, 2 H) 3.8 (m, 3 H) 4.1 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 4.4 (m, 1 H) 7.4 (s, 2 H) 7.9 (t, J=5.7 Hz, 1 H)

PREPARATION 21

N-Butyl-2-chloro-N-(5-(4-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide



60
5

To a stirred suspension of the title compound of Preparation 20 (170 mg, 0.43 mmol) and diisopropylethylamine (0.23 ml, 1.3 mmol) in 1,2-dichloroethane (10 ml), 2-chlorobenzoyl chloride (0.11 ml, 0.87 mmol) and 4-DMAP (27 mg) were added and the mixture was stirred at 60°C overnight. It was diluted with dichloromethane and washed with potassium bicarbonate, saturated solution of citric acid and brine. Solvent was removed and the crude thus obtained was purified according to purification method A. 111 mg (26% yield) of the title product were obtained.

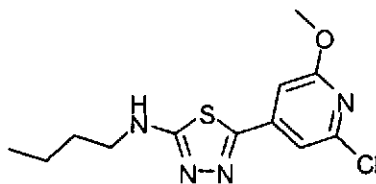
LRMS: m/z 531 ($M+1$)⁺

Retention time: 20.80min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.7 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.2 (m, 2 H) 1.3 (d, $J=10.7$ Hz, 6 H) 1.7 (m, 2 H) 2.3 (s, 6 H) 3.8 (m, 4 H) 4.1 (m, 2 H) 4.4 (m, 1 H) 7.7 (m, 6 H)

PREPARATION 22

N-Butyl-5-(2-chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine



Obtained (70%) from 2-chloro-6-methoxyisonicotinic acid and N-butylhydrazinecarbothioamide following the experimental procedure of Preparation 2.

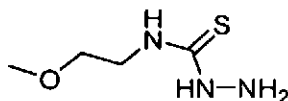
LRMS: m/z 299 ($M+1$)⁺

Retention time: 3.61min (method A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 0.9 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.4 (m, 2 H) 1.6 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.9 (s, 3 H) 7.1 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.4 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.4 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H)

PREPARATION 23

N-(2-methoxyethyl)hydrazinecarbothioamide



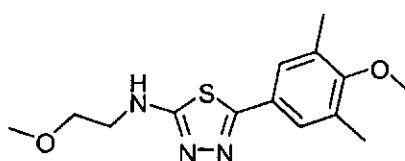
59
6

Obtained (89%) from 1-isothiocyanato-2-methoxyethane following the experimental procedure of Preparation 1.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.2 (s, 3 H) 3.4 (m, 2 H) 3.6 (m, 2 H) 4.5 (s, 2 H) 7.8 (s, 1 H) 8.7 (s, 1 H)

PREPARATION 24

5-(4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-N-(2-methoxyethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine

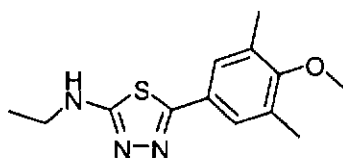


Obtained (23%) from 4-methoxy-3,5-dimethylbenzoic acid and the title compound of Preparation 23 following the experimental procedure of Preparation 2.

LRMS: m/z 294 (M+1)⁺
Retention time: 5.83min (method B)
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.3 (s, 6 H) 3.4 (s, 3 H) 3.6 (b.s., 4 H) 3.8 (s, 3 H) 7.5 (s, 2 H)

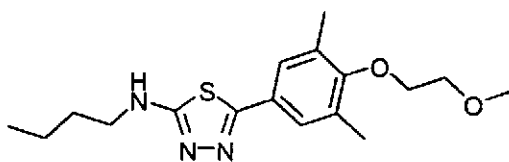
PREPARATION 25

N-ethyl-5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine



Obtained (83%) from 4-methoxy-3,5-dimethylbenzoic acid and N-ethylhydrazinecarbothioamide following the experimental procedure of Preparation 2.

LRMS: m/z 264 (M+1)⁺
Retention time: 6.13min (method B)
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.3 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.3 (s, 6 H) 3.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 3.7 (s, 3 H) 5.3 (m, 1 H) 7.5 (s, 2 H)

PREPARATION 26**N-Butyl-5-(4-(2-methoxyethoxy)-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**

5

To a stirred solution of the title compound of Preparation 19 (300 mg, 1.08 mmol) in DMF (5 ml), 60% sodium hydride (90 mg, 2.25 mmol) was added portionwise and the mixture was stirred at rt for 30 min. Then, 1-bromo-2-methoxyethane (310 mg, 2.20 mmol) in DMF (2 ml) was added and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was poured onto ice water and is extracted with ethyl acetate twice. The organic layer was washed with water and brine and solvent was finally removed to yield a crude product that was purified according to purification method A. 0.210 g (56% yield) of the title product were obtained.

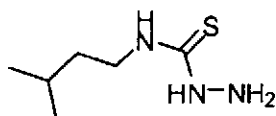
15

LRMS: m/z 336 ($M+1$)⁺

Retention time: 6.75min (method B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.9 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.4 (m, 2 H) 1.6 (m, 2 H) 2.3 (s, 6 H) 3.3 (m, 5 H) 3.6 (dd, $J=5.6, 3.2$ Hz, 2 H) 3.9 (dd, $J=5.6, 3.2$ Hz, 2 H) 7.4 (s, 2 H) 7.9 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H)

20

PREPARATION 27**N-isopentylhydrazinecarbothioamide**

25

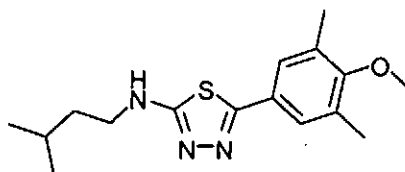
Obtained (86%) from 1-isothiocyanato-3-methylbutane following the experimental procedure of Preparation 1

LRMS: m/z 162 ($M+1$)⁺

Retention time: 4.95min (method B)

30

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.9 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H) 1.4 (m, 2 H) 1.6 (m, 1 H) 3.5 (m, 2 H) 4.4 (s, 2 H) 7.7 (s, 1 H) 8.5 (s, 1 H)

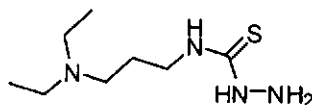
61
63**PREPARATION 28****N-Isopentyl-5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**

- 5 Obtained (72%) from 4-methoxy-3,5-dimethylbenzoic acid and the title compound of Preparation 27 following the experimental procedure of Preparation 2.

LRMS: m/z 306 (M+1)⁺

Retention time: 7.16min (method B)

10

PREPARATION 29**N-(3-(Diethylamino)propyl)hydrazinecarbothioamide**

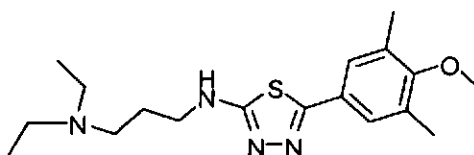
15

Obtained (96%) from N,N-diethyl-3-isothiocyanatopropan-1-amine following the experimental procedure of Preparation 1.

LRMS: m/z 205 (M+1)⁺

20

Retention time: 1.07min (method B)

PREPARATION 30**N1,N1-diethyl-N3-(5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)propane-1,3-diamine**

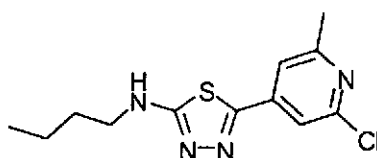
25

Obtained (20 %) from 4-methoxy-3,5-dimethylbenzoic acid and the title compound of Preparation 29 following the experimental procedure of Preparation 2.

62
64

LRMS: m/z 349 (M+1)⁺

Retention time: 4.43min (method B)

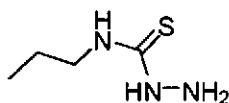
5 PREPARATION 31**N-Butyl-5-(2-chloro-6-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**

- 10 Obtained (30%) from 2-chloro-6-methylisonicotinic acid and N-butylhydrazine-carbothioamide following the experimental procedure of Preparation 2.

LRMS: m/z 283 (M+1)⁺

Retention time: 3.31min (method A)

15

PREPARATION 32**N-propylhydrazinecarbothioamide**

20

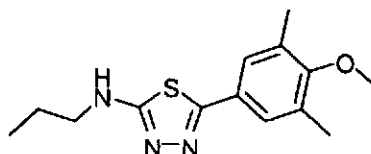
Obtained (88%) from 1-isothiocyanatopropane following the experimental procedure of Preparation 1.

LRMS: m/z 134 (M+1)⁺

25

Retention time: 3.21min (method B)

PREPARATION 33**5-(4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-N-propyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine**



Obtained (76%) from 4-methoxy-3,5-dimethylbenzoic acid and the title compound of Preparation 32 following the experimental procedure of Preparation 2.

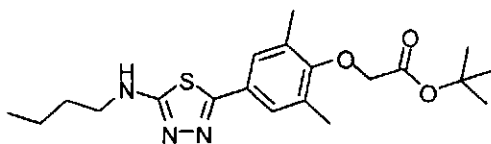
5

LRMS: m/z 278 ($M+1$)⁺

Retention time: 6.29min (method B)

PREPARATION 34

10 ***tert*-Butyl 2-(4-(5-(butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,6-dimethylphenoxy)acetate**



To a 0°C stirred solution of the title compound of Preparation 19 (300 mg, 1.08 mmol) in DMF (5 ml), 60% sodium hydride (43 mg, 1.79 mmol) was added portionwise and the mixture was stirred at rt for 30 min. Then, *tert*-butyl 2-bromoacetate (210 mg, 2.20 mmol) in DMF (1.5 ml) was added and the mixture was stirred at that temperature for 30 min. The reaction mixture was poured onto ice water and was extracted with ethyl acetate twice. The organic layer was washed with water and brine and solvent was finally removed to yield a crude product that was purified according to purification method A. 0.160 g (38% yield) of the title product were obtained.

LRMS: m/z 392 ($M+1$)⁺

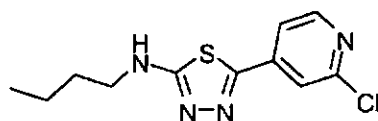
Retention time: 7.28min (method B)

25 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.9 (m, 3 H) 1.4 (m, 2 H) 1.5 (s, 9 H) 1.6 (m, 2 H) 2.3 (s, 6 H) 3.3 (m, 2 H) 4.4 (s, 2 H) 7.4 (s, 2 H) 7.9 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H)

PREPARATION 35

N-Butyl-5-(2-chloropyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine

30

66
~~66~~

Obtained (18%) from 2-chloroisonicotinic acid and N-butylhydrazinecarbothioamide following the experimental procedure of Preparation 2.

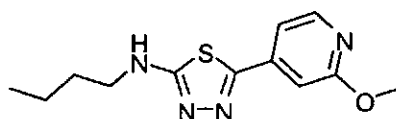
5

LRMS: m/z 269 ($M+1$)⁺

Retention time: 3.15min (method A)

PREPARATION 36

10 **N-Butyl-5-(2-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**



To a stirred solution of the title compound of Preparation 35 in methanol (20ml), sodium (34 mg, 1.48 mmol) was added portionwise and the mixture was stirred at rt overnight. 10 ml of a solution of 100mg of sodium in methanol were further added and the mixture was stirred at 60°C for 4 days. The reaction mixture was poured onto water and extracted with dichloromethane. Solvent was removed to yield 196 mg (73% yield) of the title compound.

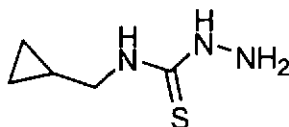
20

LRMS: m/z 265 ($M+1$)⁺

Retention time: 3.10min (method A)

PREPARATION 37

25 **N-(Cyclopropylmethyl)hydrazinecarbothioamide**

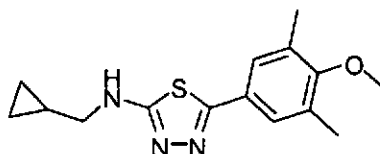


Obtained (88%) from (isothiocyanatomethyl)cyclopropane following the experimental procedure of Preparation 1.

X567

LRMS: m/z 146 (M+1)⁺

Retention time: 3.58min (method B)

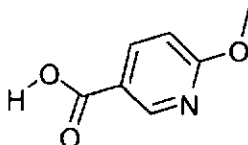
5 PREPARATION 38**N-(Cyclopropylmethyl)-5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**

- 10 Obtained (100%) from 4-methoxy-3,5-dimethylbenzoic acid and the title compound of Preparation 37 following the experimental procedure of Preparation 2.

LRMS: m/z 290 (M+1)⁺

Retention time: 6.35min (method B)

15

PREPARATION 39**6-methoxynicotinic acid**

- 20 A reaction mixture of 6-metoxynicotinonitrile (4g, 29.8mmol) in 60ml of MeOH and 5M NaOH (60ml, 300mmol) was stirred overnight at 100°C. The mixture was concentrated and redissolved in water (50ml). A 2N solution of HCl was added until pH acid and a solid was formed, filtered and washed with water twice and with hexane twice. 3.04g of the title compound were obtained as a white solid (yield=66%).

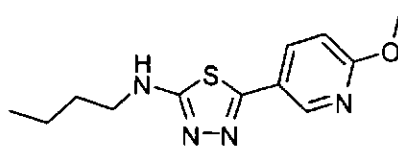
25

LRMS: m/z 154 (M+1)⁺

Retention time: 2.22min (method A)

PREPARATION 40

- 30 **N-butyl-5-(6-methoxypyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**



Obtained (31%) from the title compound of Preparation 39 and the title compound of Preparation 1 following the experimental procedure of Preparation 2.

5

LRMS: m/z 265 ($M+1$)⁺

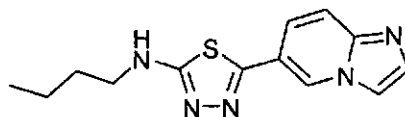
Retention time: 3.06min (method A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.91(t, $J=8$ Hz, 3H), 1.39(m, 2H), 1.58(m, 2H), 3.31 (q, $J=6$ Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 6.93(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.09 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H)

10

PREPARATION 41

N-butyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine



15

Obtained (47%) from imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylic acid and the title compound of Preparation 1 following the experimental procedure of Preparation 2.

20

LRMS: m/z 274 ($M+1$)⁺

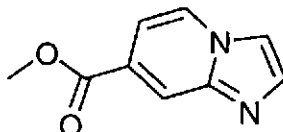
Retention time: 2.08min (method A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.98(t, $J=8$ Hz, 3H), 1.46(m, 2H), 1.69(m, 2H), 3.41(t, $J=8$ Hz, 2H), 5.48 (brs, 1H), 7.65(m, 4H), 8.64(s, 1H)

25

PREPARATION 42

Methyl imidazo[1,2-a]pyridine-7-carboxylate



69
~~AS~~

A mixture of 2-bromo-1,1-diethoxyethane (6.20ml, 41.2mmol) and HCl 35% (0.82ml, 26.8mmol) in water (68ml) was stirred for 2.5h, then heated at 80°C and stirred at this temperature for 1.5h. The mixture was cooled down to 20°C and NaHCO₃ (4.49g, 53.45mmol) was added in four portions. Finally, methyl 2-aminoisonicotinate (5g, 32.86mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The solid formed was filtered, washed with water and dried in the vacuum oven to give 5.15g of the title compound as a brown solid (yield=89%).

LRMS: m/z 177 (M+1)⁺

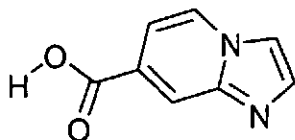
Retention time: 1.46min (method A)

¹H NMR (200 MHz, CHCl₃) ppm 3.97(s, 3H), 7.27(s, 1H), 7.42(d, J=6Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.80(s, 1H), 8.19(d, J=6Hz, 1H), 8.37(s, 1H)

Yield 89%

PREPARATION 43

Imidazo[1,2-a]pyridine-7-carboxylic acid



The title compound of Preparation 42 was dissolved in 100ml of HCl 37%. The reaction mixture was heated at 50°C for 64h. After this time the mixture was concentrated to dryness and dried in the vacuum oven to give 1.95g of the title compound as a solid (yield=100%).

LRMS: m/z 163 (M+1)⁺

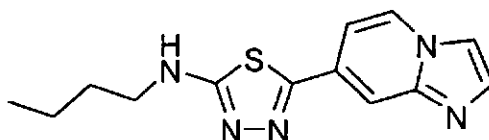
Retention time: 0.41min (method A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.79 (d, J=8Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.97(d, J=8Hz, 1H)

Yield 99.9%

PREPARATION 44

N-butyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine

70


Obtained (76%) from the title compound of Preparation 43 and the title compound of Preparation 1 following the experimental procedure of Preparation 2.

5

LRMS: m/z 274 ($M+1$)⁺

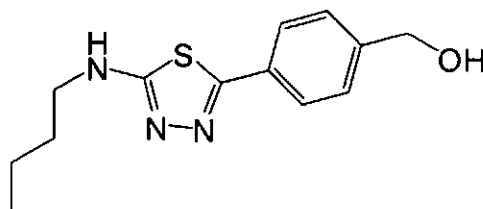
Retention time: 1.97min (method A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.9 (t, $J=6.2$ Hz, 3 H) 1.4 (m, 2 H) 1.6 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 7.4 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 7.7 (s, 1 H) 7.8 (s, 1 H) 8.1 (m, 2 H) 8.6 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H)

10

PREPARATION 45

4-(5-(butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)metanol



15

The title compound of preparation 18 (1.5g, 5.15mmol) was dissolved in THF (20ml) and LiAlH₄ (0.2g, 5.27mmol) was added portionwise and the mixture stirred overnight at room temperature. Then to the mixture was added water (2ml), NaOH 32% (4ml), water (4ml) and finally ethyl acetate. The organic layer was collected, dried and concentrated to yield the title compound as a yellow solid (75%).

20

LRMS: m/z 264 ($M+1$)⁺

Retention time: 2.75min (method A)

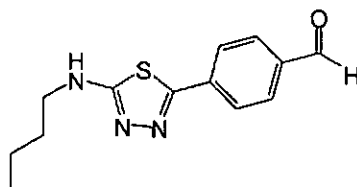
25

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.45 (td, $J=14.74$, 7.22 Hz, 2 H) 1.60 - 1.83 (m, 2 H) 3.37 (t, $J=7.03$ Hz, 2 H) 4.74 (s, 2 H) 5.72 (br. s., 1 H) 7.42 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 7.78 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H)

PREPARATION 46

30

4-(5-(butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzaldehyde

71
28

To a solution of oxalyl chloride (0.73ml, 8.35mmol) in DCM (20ml) under argon at -60°C, DMSO (0.89g, 11.39mmol) was slowly added keeping the temperature at -60°C and the mixture stirred at this temperature for 15min. A suspension of the title compound of preparation 45 (1g, 3.8mmol) in 10ml of DCM was slowly added to this mixture. Finally, diisopropylethylamine was added (4.40ml, 25.3mmol) and the mixture stirred at -60°C for 1h and at room temperature overnight. Solvent was removed and the residue was solved in ethyl acetate and washed with a 4% solution of NaHCO₃.

- 10 The organic layer was dried, solvent was removed in vacuo and the crude was purified according to purification method A to yield the title compound as a solid (yield=18%).

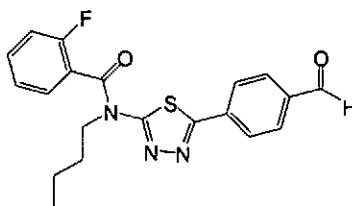
LRMS: m/z 262 (M+1)⁺

- 15 Retention time: 5.87min (method B)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.46 (dd, J=15.03, 7.22 Hz, 2 H) 1.72 (t, J=3.51 Hz, 2 H) 3.41 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 7.85 - 8.05 (m, 4 H) 10.04 (s, 1 H)

20 PREPARATION 47

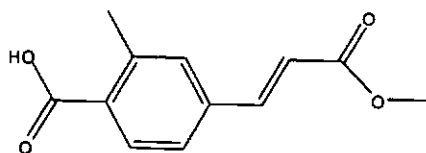
N-butyl-2-fluoro-N-(5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide



- 25 Obtained (18%) from 2-fluorobenzoyl chloride and the title compound of Preparation 46 following the experimental procedure of Preparation 11.

LRMS: m/z 384(M+1)⁺

Retention time: 7.09min (method B)

72
~~80~~**PREPARATION 48****(E)-4-(3-methoxy-3-oxoprop-1-enyl)-2-methylbenzoic acid**

5

To a mixture of 4-bromo-2-methylbenzoic acid (2g, 9.3mmol), methyl acrylate (0.9g, 10.5mmol), N,N-dimethylalanine (0.1g, 0.85mmol), potassium carbonate (2.6g, 18.8mmol) in NMP (50ml) was added Pd(OAc)₂ (0.1g, 0.45mmol) under nitrogen atmosphere. The mixture was stirred overnight at 120°C. The reaction mixture was then concentrated, redissolved in ethyl ether and washed with water. The organic layer was dried and evaporated to give the title compound as an oil (yield= 77%).

10

LRMS: m/z 221(M+1)⁺

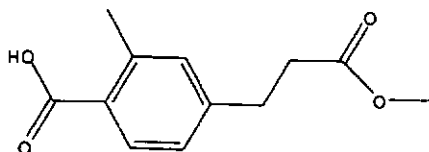
Retention time: 5.49min (method B)

15

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.66 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.52 (d, J=16.01 Hz, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 2 H) 7.68 (d, J=16.01 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=7.81 Hz, 1 H)

PREPARATION 49**4-(3-methoxy-3-oxopropyl)-2-methylbenzoic acid**

20



25

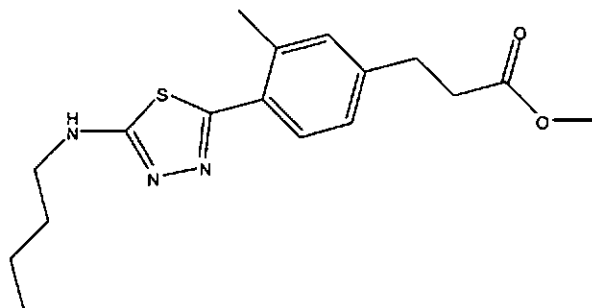
The title compound of preparation 48 (2g, 9.08mmol) was dissolved in methanol (50ml) and after the addition of 10% Pd/C (0.1g, 0.9mmol) the mixture was hydrogenated at 20psi for 1h. The catalyst was filtered off and the filtrate concentrated to give the title compound as a brown oil (yield= 85%) which was used without further purification.

LRMS: m/z 223(M+1)⁺

Retention time: 5.51min (method B)

30

PREPARATION 50**Methyl 3-(4-(5-(butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-methylphenyl)propanoate**



Obtained (15% yield) from the title compound of Preparation 1 and the title compound
5 of Preparation 49 following the experimental procedure of Preparation 2. The crude
was purified according to purification method A.

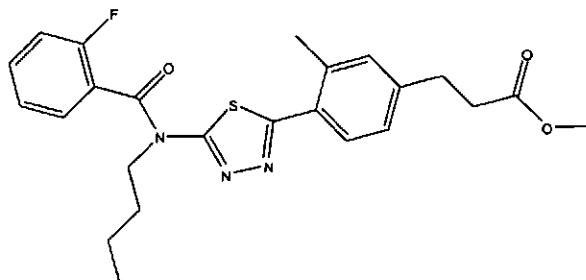
LRMS: m/z 334($M+1$)⁺

Retention time: 3.44min (method A)

10

PREPARATION 51

**Methyl 3-(4-(5-(N-butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-methylphenyl)-
propanoate**



15 Obtained (60%) from 2-fluorobenzoyl chloride and the title compound of Preparation 50
following the experimental procedure of Preparation 11.

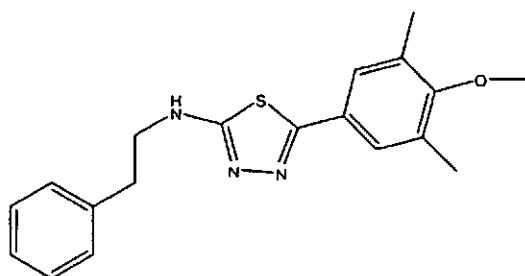
LRMS: m/z 456($M+1$)⁺

Retention time: 7.38min (method B)

20

PREPARATION 52

5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-N-phenethyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine

74
22

Obtained (97%) from 4-methoxy-3,5-dimethylbenzoic acid and N-phenethylhydrazine-carbothioamide following the experimental procedure of Preparation 2.

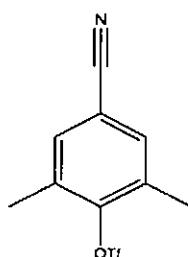
LRMS: m/z 340($M+1$)⁺

Retention time: 6.94min (method B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.27 (s, 6 H) 2.81 - 2.99 (m, 2 H) 3.56 (d, $J=1.56$ Hz, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 7.12 - 7.49 (m, 7 H) 7.98 (s, 1 H).

PREPARATION 53

4-cyano-2,6-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate



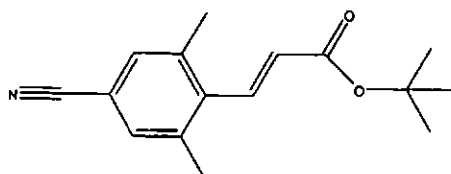
To a mixture of 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzonitrile (7g, 47.5mmol), pyridine (70ml) and DCM (12ml) was added dropwise trifluoromethanesulfonic anhydride (14g, 49.6mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then concentrated to give the title compound as an oil (84% yield).

LRMS: m/z 280($M+1$)⁺

Retention time: 7.04min (method B)

PREPARATION 54

(E)-tert-butyl 3-(4-cyano-2,6-dimethylphenyl)acrylate

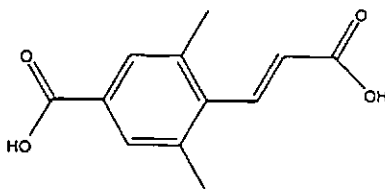


Obtained (38%) from *tert*-butyl acrylate and the title compound of Preparation 53 following the experimental procedure of Preparation 48.

- 5 LRMS: m/z 258($M+1$)⁺
Retention time: 7.31min (method B)
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.55 (s, 9 H) 2.35 (s, 3 H) 6.01 (d, $J=16.40$ Hz, 1 H) 7.34 (s, 2 H) 7.52 - 7.73 (m, 1 H)

10 PREPARATION 55

(E)-4-(2-carboxyvinyl)-3,5-dimethylbenzoic acid



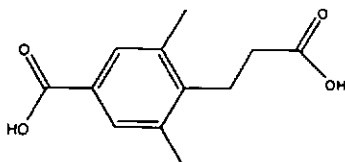
- 15 The title compound of Preparation 54 (1g, 3.89mmol) was dissolved in ethanol (20ml) and NaOH 32% (20ml) was added. The reaction mixture was stirred overnight at 110°C. 5N HCl was added until a solid was formed. This solid was filtered off and dried in the vacuum oven to give a solid as the title compound (yield= 89%).

- 20 LRMS: m/z 221($M+1$)⁺
Retention time: 4.91min (method B)

PREPARATION 56

4-(2-carboxyethyl)-3,5-dimethylbenzoic acid

25



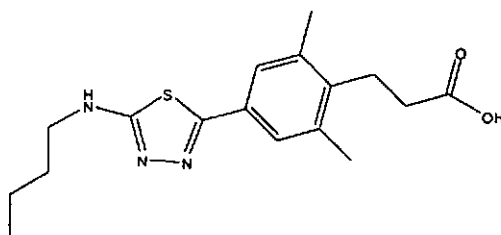
Obtained (84%) from the title compound of Preparation 55 following the experimental procedure of Preparation 49.

LRMS: m/z 223(M+1)⁺

Retention time: 4.95min (method B)

5 PREPARATION 57

3-(4-(5-(butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,6-dimethylphenyl)propanoic acid



10 Obtained (40% yield) from the title compound of Preparation 1 and the title compound of Preparation 56 following the experimental procedure of Preparation 2.

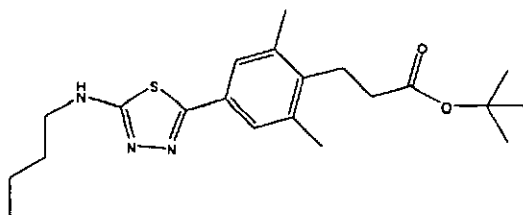
LRMS: m/z 334(M+1)⁺

Retention time: 5.86min (method B)

15 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83 - 0.98 (m, 3 H) 1.22 - 1.44 (m, 2 H) 1.52 (d, J=7.81 Hz, 2 H) 2.33 (s, 6 H) 2.97 (s, 4 H) 3.22 (d, J=5.47 Hz, 2 H) 7.60 (s, 2 H)

PREPARATION 58

20 tert-butyl 3-(4-(5-(butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,6-dimethylphenyl)-propanoate



25 A suspension of the title compound of Preparation 57 (0.2g, 0.6mol) in toluene (10ml) was heated to 100°C and 1,1-di-tert-butoxy-N,N-dimethylmethanamine was added. The mixture was stirred at this temperature for 2h and then concentrated to dryness. The crude mixture was dissolved in ethyl acetate and washed with a solution of potassium carbonate. The organic layer was dried and concentrated to give the title compound as a solid (yield=62%).

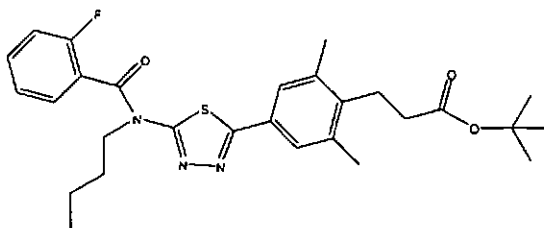
LRMS: m/z 390($M+1$)⁺

Retention time: 7.34min (method B)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.96 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.45 (d, $J=6.25$ Hz, 2 H) 1.59 (s, 9 H) 1.66 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H) 2.37 (s, 6 H) 2.94 - 3.14 (m, 4 H) 3.31 (br. s., 2 H) 7.64 (s, 2 H)

PREPARATION 59

tert-butyl 3-(4-(5-(N-butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,6 dimethyl-phenyl)propanoate



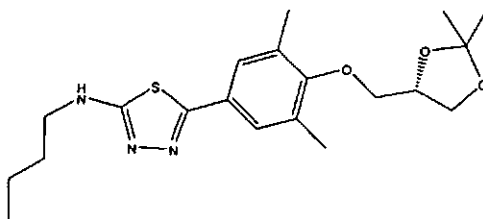
Obtained (20%) from 2-fluorobenzoyl chloride and the title compound of Preparation 58 following the experimental procedure of Preparation 11.

LRMS: m/z 512 ($M+1$)⁺

Retention time: 7.87min (method B)

PREPARATION 60

(R)-N-butyl-5-(4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yloxy)phenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine



Obtained (12% yield) from the title compound of Preparation 19 (0.35 g, 1.26 mmol) and (R)-4-(chloromethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane following the experimental procedure of Preparation 20. The crude was purified according to purification method A.

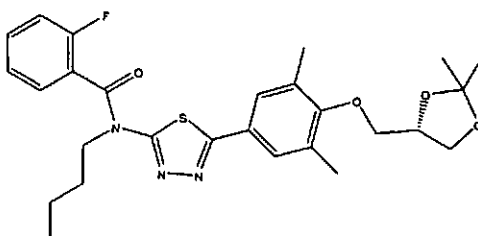
LRMS: m/z 392 ($M+1$)⁺

Retention time: 7.12min (method B)

PREPARATION 61

~~75~~
78

(R)-N-butyl-N-(5-(4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yloxy)phenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-fluorobenzamide



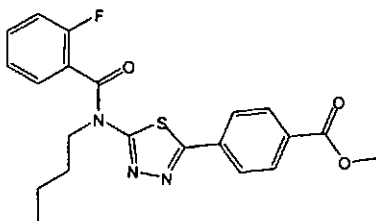
Obtained (20%) from 2-fluorobenzoyl chloride and the title compound of Preparation 60 following the experimental procedure of Preparation 11.

LRMS: m/z 514 ($M+1$)⁺

Retention time: 7.70min (method B)

PREPARATION 62

Methyl 4-(5-(N-butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzoate



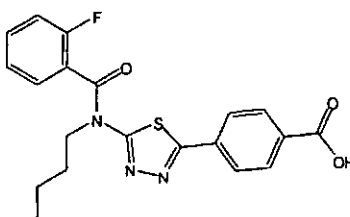
Obtained (41%) from 2-fluorobenzoyl chloride and the title compound of Preparation 18 following the experimental procedure of Preparation 11.

LRMS: m/z 414 ($M+1$)⁺

Retention time: 7.37min (method B)

PREPARATION 63

4-(5-(N-butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzoic acid



Obtained (20%) from the title compound of Preparation 62 following the experimental procedure of Preparation 43.

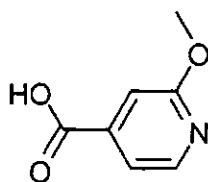
LRMS: m/z 400 ($M+1$)⁺

Retention time: 6.91min (method B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.7 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.2 (m, 2 H) 1.7 (m, 2 H) 4.1 (m, 2 H) 7.5 (m, 2 H) 7.7 (m, 2 H) 8.1 (m, 4 H).

PREPARATION 64

5 2-Methoxyisonicotinic acid



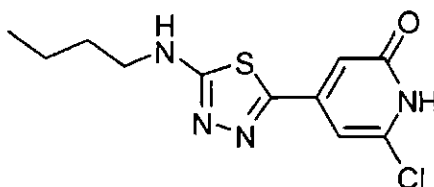
To a solution of 2-chloro-6-methoxyisonicotinic acid (1 g, 5.33 mmol) in methanol (125 mL), Pd/C 10% (0.10 g, 0.09 mmol) and triethylamine (1 mL, 7.21 mmol) were added. The resulting suspension was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 2 days. Additional catalyst (0.13 g, 0.12 mmol) and triethylamine (1 mL, 7.21 mmol) were needed and mixture stirred under 3 psi of hydrogen atmosphere overnight until completion of reaction. Solid was filtered off, solvent was removed, crude redissolved in dichloromethane, washed with a 4% solution of NaHCO₃, aqueous fraction acidified until pH 7-8 and product extracted with diethyl ether to yield 0.82 g (78%) of the title compound.

LRMS: m/z 154(M+1)⁺

Retention time: 3.75min (method B)

PREPARATION 65

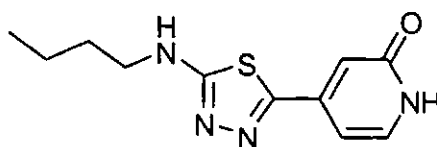
20 4-[5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-chloropyridin-2(1H)-one



To a suspension of the title compound of Preparation 22 (1.94 g, 6.49 mmol) in acetonitrile (150 mL), sodium iodide (4.90 g, 32.69 mmol) and trimethylsilyl chloride (4.10 mL, 32.42 mmol) were added. The resulting suspension was stirred under nitrogen atmosphere at 40°C for 3 days. The mixture was cooled to 0°C and the solid was filtered off, washed with acetonitrile and dried to yield 1.66 g (90%) of the title compound.

LRMS: m/z 285(M+1)⁺

30 Retention time: 2.86min (method B)

PREPARATION 66**4-[5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]pyridin-2(1H)-one**

5

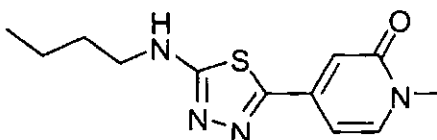
To a mixture of the title compound of Preparation 1 (0.69 g, 4.69 mmol) and the title compound of Preparation 64 (0.72 g, 4.70 mmol) in dioxane (20 mL), phosphorous oxychloride (0.86 mL, 9.42 mmol) was added and the mixture was stirred at 70°C for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature, poured into ice/water and the pH was adjusted to 9 with an aqueous saturated solution of potassium carbonate. It was extracted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried, filtered and the solvent was evaporated under vacuum to yield 0.4 g (32%) of the title compound.

10

LRMS: m/z 251(M+1)⁺

Retention time: 2.40min (method A)

15

PREPARATION 67**4-[5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-methylpyridin-2(1H)-one**

To a solution of the title compound of Preparation 66 (0.40 g, 1.59 mmol) in dimethylformamide (15 mL), cesium carbonate (0.59 g, 1.81 mmol) and methyl iodide (0.12 mL, 1.93 mmol) were added. The resulting suspension was stirred at room temperature for 2 hours, poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water (x 2) and brine, dried, filtered and the solvent was evaporated under vacuum. The residue was triturated with a mixture of isopropyl alcohol and diisopropyl ether to yield 110 mg (17%) of the title compound as a solid.

25

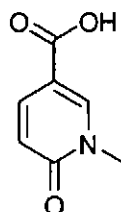
LRMS: m/z 265(M+1)⁺

Retention time: 8.93min (method C)

30

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.97 (t, 3 H) 1.33 - 1.58 (m, $J=14.88$, 7.37, 7.22, 7.22 Hz, 2 H) 1.58 - 1.81 (m, 2 H) 3.40 (t, $J=7.03$ Hz, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 6.01 (s, 1 H) 6.72 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H) 6.92 (dd, $J=7.42$, 1.95 Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H)

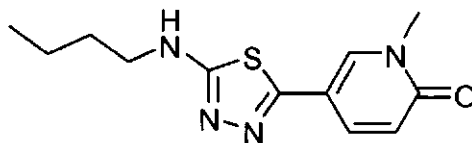
81

PREPARATION 68**1-Methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylic acid**

5 A suspension of sodium hydride (2.70 g, 67.50 mmol) in methanol (60 mL) was stirred under nitrogen atmosphere at room temperature for 5 min. 6-hydroxynicotinic acid (4.70 g, 33.79 mmol) was added, the mixture was stirred at 60°C for 30 min and then methyl iodide (8.4 mL, 134.93 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 60°C overnight. 2N sodium hydroxide (20 mL) was added and the mixture was stirred at 60°C for 30 min. The solvent was evaporated under vacuum, water (200 mL) was added to the residue and it was acidified with 2N hydrochloric acid. The solid was filtered, washed with water and dried and the filtrate was extracted with diethyl ether, dried, filtered and evaporated under vacuum. The resulting crude altogether with the solid was triturated with isopropyl alcohol, filtered, washed with hexanes and dried to give 3.58 g (69%) of the title compound as a solid.

LRMS: m/z 154(M+1)⁺

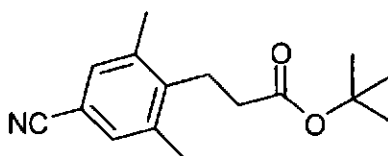
Retention time: 1.58min (method A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.49 (s, 3 H) 6.40 (d, $J=9.76$ Hz, 1 H)7.78 (dd, $J=9.57, 2.54$ Hz, 1 H) 8.48 (d, $J=2.34$ Hz, 1 H) 12.78 (br. s., 1 H)**PREPARATION 69****5-[5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-methylpyridin-2(1H)-one**

Obtained (36% yield) from the title compound of Preparation 1 and the title compound of Preparation 68 following the procedure described for the synthesis of Preparation 66.

LRMS: m/z 265(M+1)⁺

Retention time: 4.74min (method B)

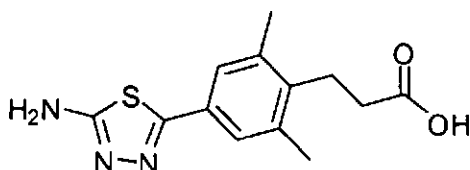
PREPARATION 70**tert-Butyl 3-(4-cyano-2,6-dimethylphenyl)propanoate**

- 5 To a solution of the title compound of Preparation 54 (11.5 g, 44.7 mmol) in methanol (350 mL), sodium acetate (5.52 g, 67.3 mmol) and PdCl₂ (2.42 g, 13.65 mmol) were added and the reaction mixture was stirred under hydrogen atmosphere at rt for 1h. The catalyst was filtered off, the solvent evaporated under vacuum and the crude thus obtained was purified by column chromatography using a 75M Biotage Column and a
- 10 gradient from 100% hexane to hexane/ethyl acetate 9:1. 3 g (26%) of the title compound were obtained as a white solid.

Retention time: 6.99min (method B)

PREPARATION 71

- 15 **3-(4-(5-Amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,6-dimethylphenyl)propanoic acid**



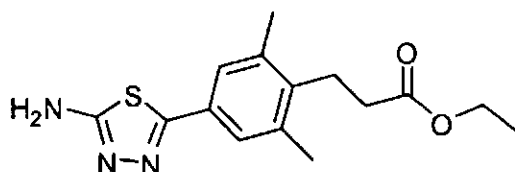
- To a mixture of the title compound of Preparation 70 (0.9 g, 3.47 mmol) and hydrazinecarbothioamide (0.35 g, 3.84 mmol), trifluoroacetic acid (1.3 mL, 16.87 mmol)
- 20 was added and the reaction mixture was stirred at 60°C for 30 min. Acid was removed and the crude was partitioned between water and ethyl acetate, organic layer was dried, filtered and the solvent evaporated under vacuum. Crude was purified according to purification method A to yield 0.7 g (51%) of the title compound as a white solid.

LRMS: m/z 278(M+1)⁺

- 25 Retention time: 2.45min (method A)

PREPARATION 72**Ethyl 3-[4-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,6-dimethylphenyl]propanoate**

283



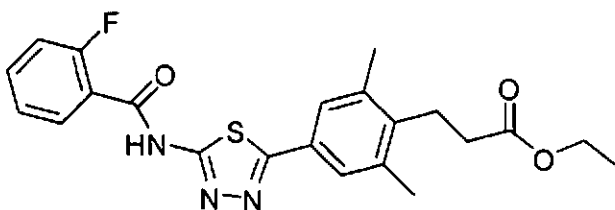
To a solution of the title compound of Preparation 71 (0.7 g, 2.7 mmol) in ethanol (30 mL), concentrated sulphuric acid (1 mL, 18 mmol) was added and the reaction mixture was heated under nitrogen atmosphere at 80°C for two days. The solvent was evaporated in vacuo, dichloromethane was added, washed with Na₂CO₃ 4% and with water. It was dried, filtered and evaporated in vacuo to yield 0.77 g (99% yield) of the title compound.

LRMS: m/z 306(M+1)⁺

Retention time: 3.32min (method A)

PREPARATION 73

Ethyl 3-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenyl)propanoate



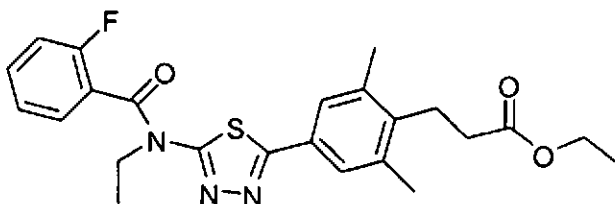
Obtained (73% yield) from the title compound of Preparation 72 and 2-fluorobenzyl chloride following the procedure described for the synthesis of Example 7.

LRMS: m/z 428(M+1)⁺

Retention time: 3.66min (method A)

PREPARATION 74

Ethyl 3-(4-{5-[ethyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenyl)propanoate



To a solution of the title compound of Preparation 73 (100 mg, 0.23 mmol) in dimethylformamide (3 mL), cesium carbonate (83 mg, 0.25 mmol) was added and the

884

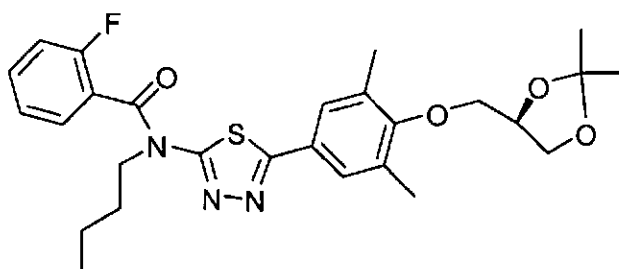
reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. Iodoethane (40 mg, 0.26 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was poured into water and it was extracted with ethyl acetate, dried, filtered and the solvent evaporated under vacuum to yield 42 mg (37%) of the title compound as a brown oil.

LRMS: m/z 456(M+1)⁺

Retention time: 7.80min (method B)

PREPARATION 75

- 10 ***N*-Butyl-*N*-[5-(4-[[*(4R)*-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide**



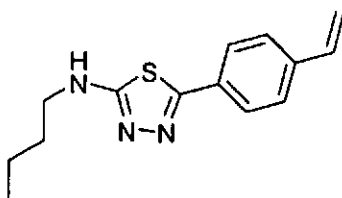
- 15 Obtained (40% yield) from the title compound of Preparation 20 and 2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 21.

LRMS: m/z 392(M+1)⁺

Retention time: 6.94min (method B)

PREPARATION 76

- 20 ***N*-Butyl-5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**

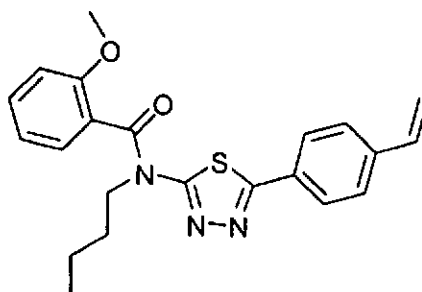


- 25 Obtained (34% yield) from the title compound of Preparation 1 and 4-vinylbenzoic acid following the procedure described for the synthesis of Preparation 2.

LRMS: m/z 260(M+1)⁺

Retention time: 6.68min (method B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.16 - 1.48 (m, 2 H) 1.46 - 1.73 (m, 2 H) 5.34 (d, *J*=10.15 Hz, 1 H) 5.91 (d, *J*=17.96 Hz, 1 H) 6.78 (dd, *J*=17.57, 10.93 Hz, 1 H) 7.29 - 7.86 (m, 3 H) 7.85 - 8.12 (m, 1 H)

PREPARATION 77***N*-Butyl-2-methoxy-*N*-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

5

To a solution of the title compound of Preparation 6A2 (1.00 g, 3.86 mmol) in pyridine (10 mL), DMAP (0.24 g, 1.93 mmol) and 2-methoxybenzoyl chloride (0.79 g, 4.63 mmol) were added and the reaction mixture was heated in a microwave system at 110°C for 35 minutes. The solvent was evaporated in vacuo and the crude was purified following purification method A to give 640 mg (100%) of the title compound.

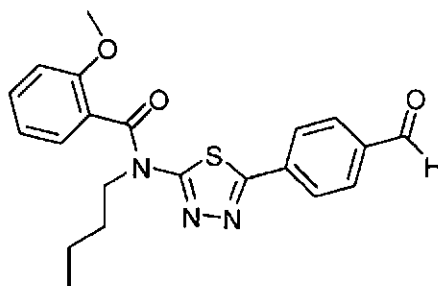
10

LRMS: m/z 394(M+1)⁺

Retention time: 7.62min (method B)

PREPARATION 78***N*-Butyl-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methoxybenzamide**

15



To a suspension of the title compound of Preparation 77 (1.10 g, 2.80 mmol) in acetone (20 mL) and water (2 mL), sodium periodate (1.79 g, 8.37 mmol) and osmium tetroxide (2 mL, 0.31 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through Celite and the solvent was evaporated under vacuum to give 1.10 g (100%) of the title compound as a yellow gummy solid.

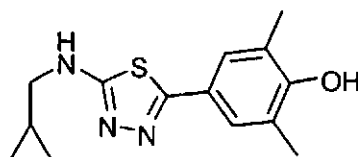
20

LRMS: m/z 396(M+1)⁺

25

Retention time: 7.1min (method B)

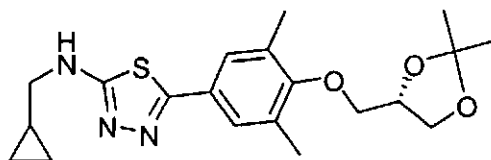
PREPARATION 79

4-{5-[(Cyclopropylmethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenol

Obtained (87% yield) from the title compound of Preparation 38 following the procedure described in Preparation 19.

LRMS: m/z 276($M+1$)⁺

Retention time: 2.9min (method A)

PREPARATION 80**10 (S)-N-(cyclopropylmethyl)-5-(4-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**

A mixture of the title compound of Preparation 79 (0.50 g, 1.82 mmol), (S)-(+)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol (0.28 mL, 2.27 mmol), triphenylphosphine (0.60 g, 2.29 mmol) and DIAD (0.45 mL, 2.58 mmol) in THF (2.5 mL) was heated in a microwave system at 80 °C for 40 minutes. The solvent was evaporated under vacuum and the residue was redissolved with dichloromethane, washed with water, brine, dried, filtered and concentrated in vacuo. The crude was purified on a Biotage 40S chromatography column of silica gel using mixtures of hexane/ethyl acetate as eluent to yield 0.61 g (86%) of the title compound.

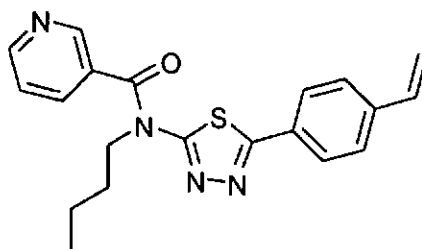
LRMS: m/z 390($M+1$)⁺

Retention time: 6.70min (method B)

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.18 - 0.41 (m, 2 H) 0.50 - 0.69 (m, 2 H) 1.04 - 1.32 (m, 1 H) 1.44 (d, $J=10.93$ Hz, 6 H) 2.32 (s, 6 H) 3.24 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H) 3.66 - 4.04 (m, 3 H) 4.06 - 4.26 (m, 1 H) 4.40 - 4.60 (m, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 7.46 (s, 2 H)

PREPARATION 81**30 N-Butyl-N-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]nicotinamide**

8788



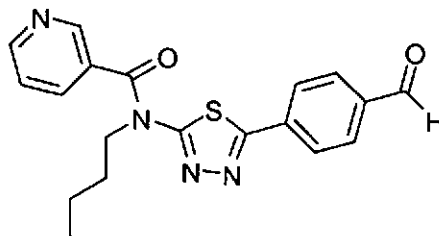
To a solution of nicotinic acid (0.45 g, 1.53 mmol) in DMF (20 mL), EDC.HCl (670 mg, 3.50 mmol) and HOBt (470 mg, 3.48 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. The title compound of Preparation 76 (0.45 g, 1.73 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water, brine, dried, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified on a Biotage 40S chromatography column of silica gel using mixtures of hexane/ethyl acetate as eluent to yield 0.46 g (69%) of the title compound as a white solid.

LRMS: m/z 365(M+1)⁺

Retention time: 6.94min (method B)

15 PREPARATION 82

***N*-Butyl-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]nicotinamide**



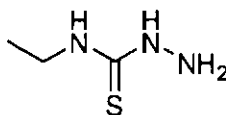
Obtained (100% yield) from the title compound of Preparation 81 following the procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 367(M+1)⁺

Retention time: 6.25min (method B)

PREPARATION 83

25 ***N*-Ethylhydrazinecarbothioamide**



Obtained (95% yield) from 1-isothiocyanatoethane following the experimental procedure of Preparation 1.

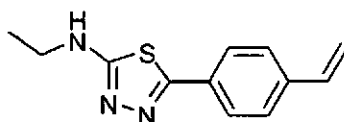
LRMS: m/z 120($M+1$)⁺

Retention time: 1.27min (method B)

5

PREPARATION 84

***N*-Ethyl-5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**



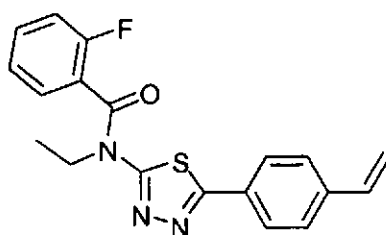
- 10 Obtained (20% yield) from the title compound of Preparation 83 and 4-vinylbenzoic acid following the procedure described for the synthesis of Preparation 2.

LRMS: m/z 232($M+1$)⁺

Retention time: 5.97min (method B)

15 PREPARATION 85

***N*-Ethyl-2-fluoro-*N*-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



- 20 To a 0°C cooled solution of the title compound of Preparation 84 (0.36 g, 1.56 mmol) in THF (20 mL), sodium hydride (38 mg, 1.58 mmol) was added portionwise and the resulting mixture was stirred for 30 min. 2-fluorobenzoyl chloride (278 mg, 1.75 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. 2N hydrochloric acid (5 mL) and ethyl acetate were added, the organic layer was washed with water, brine, dried, filtered and the solvent was removed in vacuo. The crude was
- 25 purified through purification method A to yield 300 mg (49%) of the title compound as a solid.

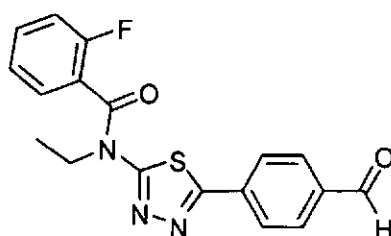
LRMS: m/z 354($M+1$)⁺

Retention time: 7.12min (method B)

30 PREPARATION 86

***N*-Ethyl-2-fluoro-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

89

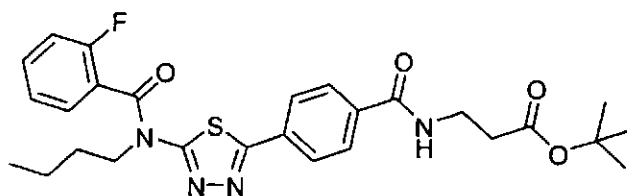


Obtained (100% yield) from the title compound of Preparation 85 following the procedure described in Preparation 78.

- 5 LRMS: m/z 356($M+1$)⁺
Retention time: 6.48min (method B)

PREPARATION 87

- 10 ***tert*-Butyl *N*-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)-*b*-alaninate**

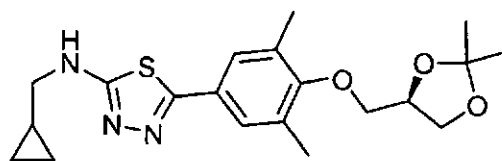


Obtained (85% yield) from the title compound of Preparation 63 and *tert*-butyl-3-aminopropanoate following the experimental procedure of Preparation 81.

- 15 LRMS: m/z 527($M+1$)⁺
Retention time: 3.71min (method B)

PREPARATION 88

- 20 ***N*-(Cyclopropylmethyl)-5-(4-{[(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**



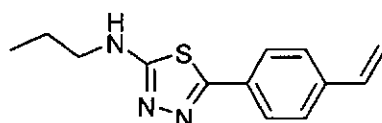
- 25 A mixture of the title compound of Preparation 79 (0.50 g, 1.82 mmol), (R)-(+)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol (482 mg, 3.65 mmol), supported triphenylphosphine (2.3 g, 1.6 mmol/g, 3.67 mmol) and DIAD (1 mL, 3.67 mmol) in THF (15 mL) was heated in a microwave system at 80 °C for 40 minutes. The solvent was evaporated under vacuum and the residue was redissolved with dichloromethane,

washed with water, brine, dried, filtered and concentrated in vacuo. The crude was purified on a Biotage 40S chromatography column of silica gel using mixtures of hexane/ethyl acetate as eluent to yield 0.36 g (51%) of the title compound.

5 LRMS: m/z 390($M+1$)⁺
Retention time: 6.6min (method B)
1H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.15 - 0.43 (m, 2 H) 0.49 - 0.73
(m, 2 H) 0.97 - 1.32 (m, 2 H) 1.44 (d, $J=10.93$ Hz, 6 H) 2.32 (s, 6 H) 3.24 (d,
 $J=7.03$ Hz, 2 H) 3.69 - 4.05 (m, 3 H) 4.08 - 4.27 (m, 1 H) 4.37 - 4.60 (m, 1 H)
10 5.34 (br. s., 1 H) 7.46 (s, 2 H)

PREPARATION 89

***N*-Propyl-5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**



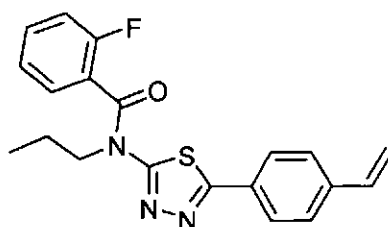
15 Obtained (17% yield) from the title compound of Preparation 32 and 4-vinylbenzoic acid following the procedure described in Preparation 2.

LRMS: m/z 258($M+1$)⁺

Retention time: 6.42min (method B)

PREPARATION 90

2-Fluoro-*N*-propyl-*N*-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



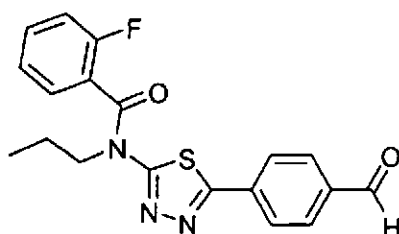
25 Obtained (37% yield) from the title compound of Preparation 89 and 2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described for the synthesis of Preparation 85.

LRMS: m/z 380($M+1$)⁺

Retention time: 7.39min (method B)

30 PREPARATION 91

2-Fluoro-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-*N*-propylbenzamide

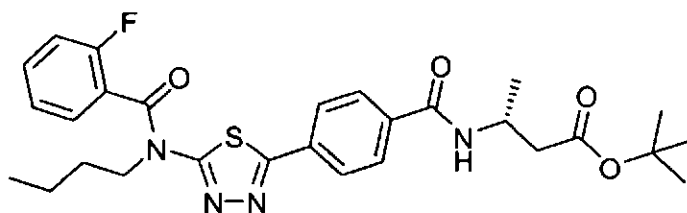


Obtained (38% yield) from the title compound of Preparation 90 following the procedure described in Preparation 78.

- 5 LRMS: m/z 370($M+1$)⁺
Retention time: 6.78min (method B)

PREPARATION 92

- 10 ***tert*-Butyl (3*R*)-3-[(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)amino]butanoate**

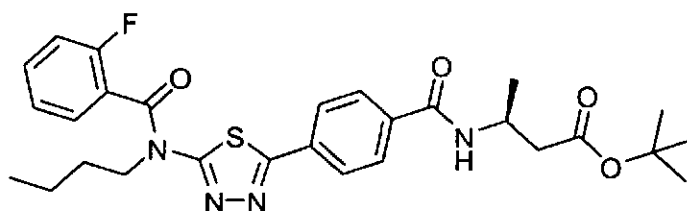


Obtained (42% yield) from the title compound of Preparation 63 and *tert*-butyl (3*R*)-3-aminobutanoate following the procedure described in Preparation 81.

- 15 LRMS: m/z 541($M+1$)⁺
Retention time: 3.75 (method B)

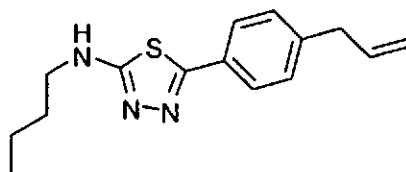
PREPARATION 93

- 20 ***tert*-Butyl (3*S*)-3-[(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)amino]butanoate**



Obtained (100% yield) from the title compound of 63 and *tert*-butyl (3*S*)-3-aminobutanoate following the procedure described in Preparation 81.

- 25 LRMS: m/z 541($M+1$)⁺
Retention time: 17.50min (method C)

PREPARATION 94**5-(4-Allylphenyl)-N-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine**

5

Obtained (70% yield) from the title compound of Preparation 1 and 4-allylbenzoic acid following the procedure described in Preparation 2.

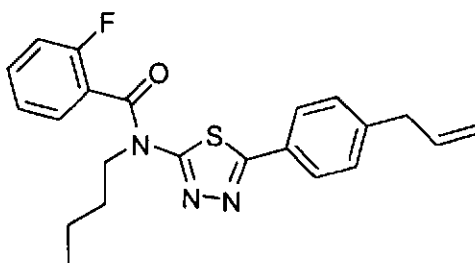
LRMS: m/z 274(M+1)⁺

Retention time: 7.07min (method B)

10

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.97 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.30 - 1.56 (m, $J=14.74, 7.27, 7.27, 7.03$ Hz, 2 H) 1.58 - 1.79 (m, $J=7.22, 7.22, 7.03, 6.64$ Hz, 2 H) 1.91 (d, $J=5.47$ Hz, 2 H) 3.37 (t, $J=6.83$ Hz, 2 H) 5.47 (br. s., 1 H) 6.14 - 6.61 (m, 2 H) 7.12 - 7.60 (m, 2 H) 7.72 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H)

15

PREPARATION 95**N-[5-(4-Allylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-butyl-2-fluorobenzamide**

20

Obtained (9% yield) from the title compound of Preparation 94 and 2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

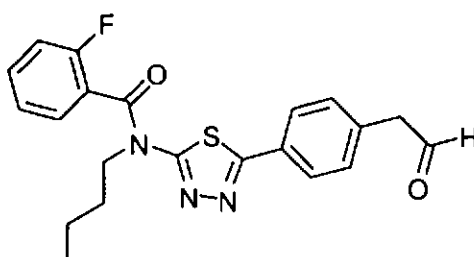
LRMS: m/z 396(M+1)⁺

Retention time: 7.68min (method B)

PREPARATION 96

25

N-Butyl-2-fluoro-N-{5-[4-(2-oxoethyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzamide

03
21

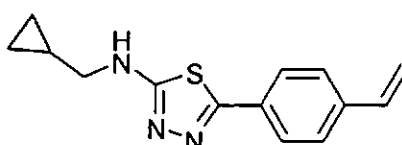
Obtained (60%) from the title compound of Preparation 95 following the procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 398($M+1$)⁺

5 Retention time: 6.7min (method B)

PREPARATION 97

***N*-(Cyclopropylmethyl)-5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**



10

Obtained (78% yield) from the title compound of Preparation 37 and 4-vinylbenzoic acid following the procedure described in Preparation 2.

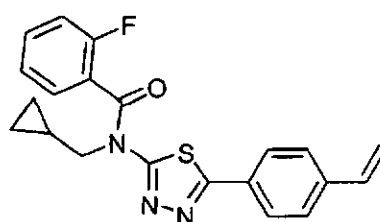
LRMS: m/z 258($M+1$)⁺

Retention time: 6.42min (method B)

15

PREPARATION 98

***N*-(Cyclopropylmethyl)-2-fluoro-*N*-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



20

Obtained (37% yield) from the title compound of Preparation 97 and 2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

LRMS: m/z 380($M+1$)⁺

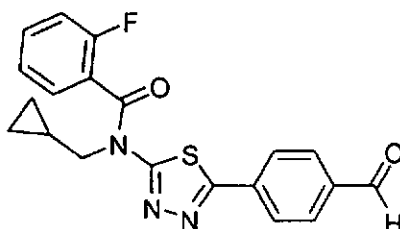
Retention time: 7.42min (method B)

25

PREPARATION 99

94
92

***N*-(Cyclopropylmethyl)-2-fluoro-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



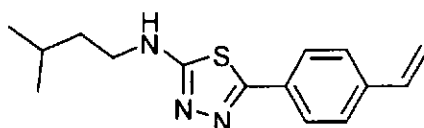
- 5 Obtained (83% yield) from the title compound of Preparation 98 following the procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 382($M+1$)⁺

Retention time: 6.80min (method B)

10 **PREPARATION 100**

***N*-(3-Methylbutyl)-5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**



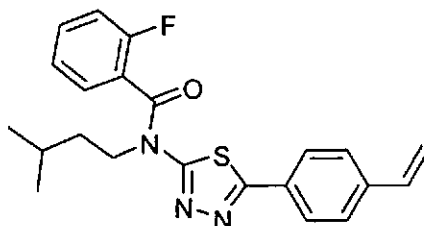
- 15 Obtained (45% yield) from the title compound of Preparation 27 and 4-vinylbenzoic acid following the experimental procedure described in Preparation 2.

LRMS: m/z 274($M+1$)⁺

Retention time: 7.29min (method B)

PREPARATION 101

20 **2-Fluoro-*N*-(3-methylbutyl)-*N*-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

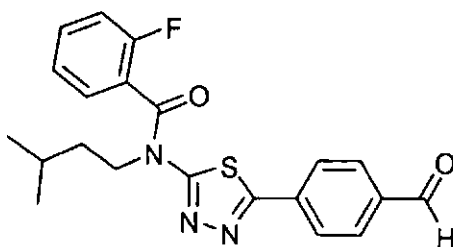


- 25 Obtained (48% yield) from the title compound of Preparation 100 and 2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

LRMS: m/z 396($M+1$)⁺

Retention time: 7.64min (method B)

95

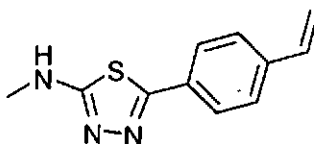
PREPARATION 102**2-Fluoro-N-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-(3-methylbutyl)benzamide**

- 5 Obtained (46% yield) from the title compound of Preparation 101 following the procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 398(M+1)⁺

Retention time: 7.26min (method B)

10 **PREPARATION 103**

N-Methyl-5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine

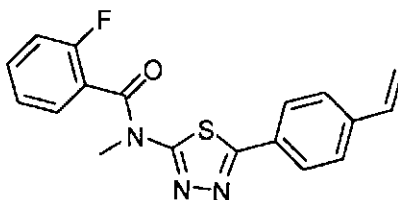
- Obtained (66% yield) from N-methylhydrazinecarbothioamide and 4-vinylbenzoic acid
15 following the experimental procedure described in Preparation 2.

Retention time: 7.01min (method B)

PREPARATION 104

2-Fluoro-N-methyl-N-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

20



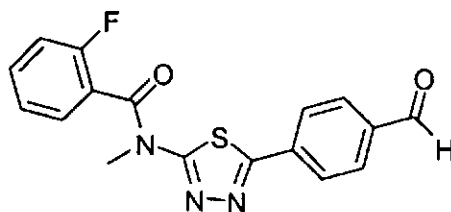
- Obtained (37% yield) from the title compound of Preparation 103 and 2-fluorobenzoyl
chloride following the procedure described in Preparation 85.

LRMS: m/z 340(M+1)⁺

25

Retention time: 7.03min (method B)

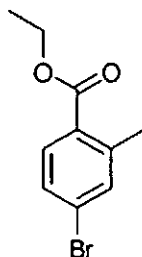
PREPARATION 105

2-Fluoro-N-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-methylbenzamide

Obtained (29% yield) from the title compound of Preparation 18A1 following the
5 procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 342(M+1)⁺

Retention time: 6.26min (method B)

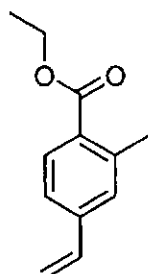
PREPARATION 106**10 Ethyl 4-bromo-2-methylbenzoate**

To a solution of 4-bromo-2-methylbenzoic acid (35.4 g, 0.16 mol) in ethanol (250 mL),
concentrated sulphuric acid (8.77 mL, 0.16 mol) was added and the reaction mixture
15 was heated under nitrogen atmosphere at 100°C overnight. The solvent was
evaporated in vacuo; ethyl acetate was added, washed with water, 2N sodium
hydroxide (x2) and again with water. It was dried, filtered and evaporated in vacuo to
yield 38.30 g (92% yields) of the title compound as colourless oil.

LRMS: m/z 243(M+1)⁺

20 Retention time: 7.08min (method B)

PREPARATION 107**Ethyl 2-methyl-4-vinylbenzoate**



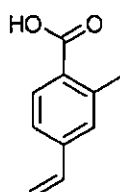
To a degassed solution of the title compound of Preparation 106 (38.3 g, 0.16 mol) in DMF (320 mL), tributyl(vinyl)stannane (58.70 g, 0.19 mol) was added. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (18.21 g, 0.02 mol) was added and the mixture was stirred under nitrogen atmosphere at 90°C overnight. The solvent was partially evaporated in vacuo, ethyl acetate and water were added, the organic phase was separated and the organic layer was extracted with ethyl acetate (x2). The organic layers were washed with brine, dried, filtered and the solvent was evaporated under vacuum to yield 8.69 g (29% yield) of the title compound.

LRMS: m/z 191($M+1$)⁺

Retention time: 6.90min (method B)

PREPARATION 108

2-Methyl-4-vinylbenzoic acid



Obtained (83% yield) from the title compound of Preparation 107 following the procedure described in Preparation 55.

LRMS: m/z 161($M-1$)⁻

Retention time: 5.92min (method B)

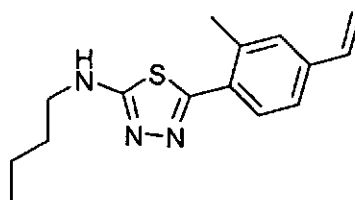
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 5.29 (d, 1 H) 5.86 (d, 1 H)

2.25 (s, 6 H) 6.77 (dd, 2 H) 7.4-7.95 (m, 3 H) 12.8 (s, 1 H)

PREPARATION 109

***N*-Butyl-5-(2-methyl-4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine**

98 ~~16~~



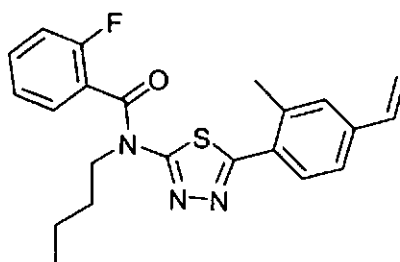
Obtained (66% yield) from the title compound of Preparation 108 and Preparation 1 following the experimental procedure described in Preparation 2.

LRMS: m/z 274(M+1)⁺

5 Retention time: 6.97min (method B)

PREPARATION 110

N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(2-methyl-4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



10

Obtained (37% yield) from the title compound of Preparation 109 and 2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

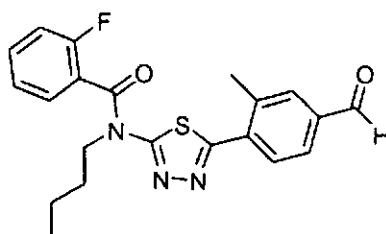
LRMS: m/z 396(M+1)⁺

Retention time: 7.67min (method B)

15

PREPARATION 111

N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(4-formyl-2-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



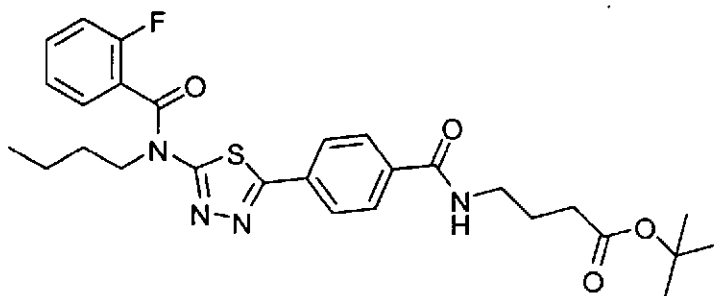
20 Obtained (84% yield) from the title compound of Preparation 110 following the procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 398(M+1)⁺

Retention time: 7.15min (method B)

25 PREPARATION 112

tert-Butyl 4-[(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)-amino]butanoate



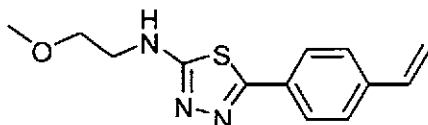
- 5 Obtained (77% yield) from the title compound of Preparation 63 and tert-buty-4-aminobutanoate following the procedure described in Preparation 81.

LRMS: m/z 541($M+1$)⁺

Retention time: 7.31min (method B)

10 PREPARATION 113

N-(2-Methoxyethyl)-5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine



- Obtained (66% yield) from the title compound of Preparation 23 and 4-vinylbenzoic acid following the experimental procedure described in Preparation 2.

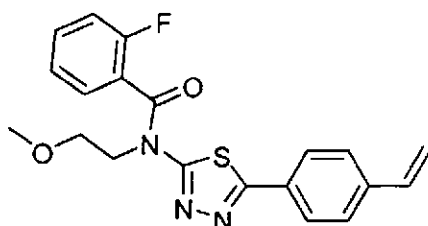
15

LRMS: m/z 262($M+1$)⁺

Retention time: 5.78min (method B)

PREPARATION 114

20 **2-Fluoro-N-(2-methoxyethyl)-N-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



- Obtained (13% yield) from the title compound of Preparation 113 and 2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

25

LRMS: m/z 384($M+1$)⁺

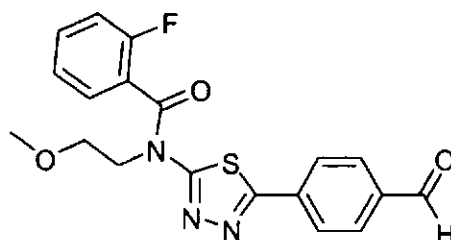
Retention time: 7.13(method B)

1008

PREPARATION 115

2-Fluoro-N-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-(2-methoxyethyl)benzamide

5



Obtained (62% yield) from the title compound of Preparation 114 following the procedure described in Preparation 78.

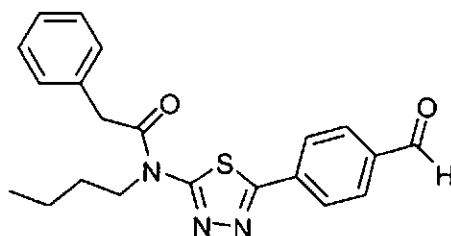
LRMS: m/z 3861)⁺

10

Retention time: 6.47(method B)

PREPARATION 116

N-Butyl-N-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-phenylacetamide



15

Obtained (67% yield) from the title compound of Preparation 46 and 2-phenylacetyl chloride following the procedure described in Example 7.

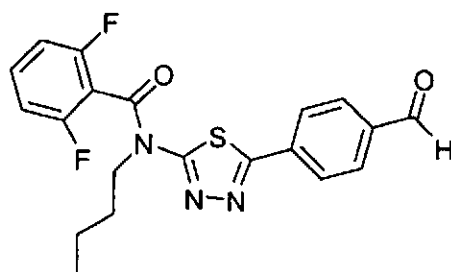
LRMS: m/z 380(M+1)⁺

Retention time: 7.17min (method B)

20

PREPARATION 117

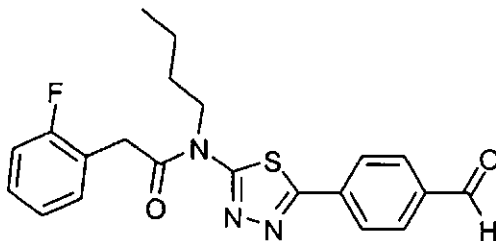
N-Butyl-2,6-difluoro-N-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



Obtained (68% yield) from the title compound of Preparation 46 and 2,6-difluorophenyl chloride following the procedure described in Example 7.

PREPARATION 118

5 ***N*-Butyl-2-(2-fluorophenyl)-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamide**



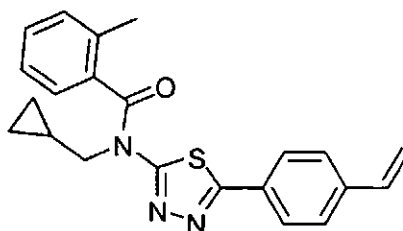
Obtained (100% yield) from the title compound of Preparation 46 and 2-fluorophenylacetyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

10 LRMS: m/z 398($M+1$)⁺

Retention time: 7.15min (method B)

PREPARATION 119

15 ***N*-(cyclopropylmethyl)-2-methyl-*N*-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



Obtained (46% yield) from the title compound of Preparation 97 and 2-methylbenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

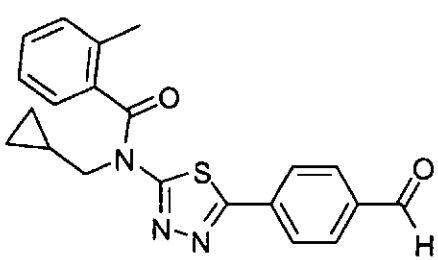
20 LRMS: m/z 376($M+1$)⁺

Retention time: 7.45min (method B)

PREPARATION 120

25 ***N*-(Cyclopropylmethyl)-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methylbenzamide**

102
~~100~~



Obtained (48% yield) from the title compound of Preparation 119 following the procedure described in Preparation 78.

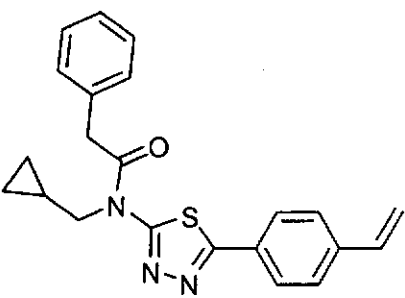
LRMS: m/z 378(M+1)⁺

5 Retention time: 7.05min (method B)

PREPARATION 121

***N*-(Cyclopropylmethyl)-2-phenyl-*N*-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamide**

10



Obtained (90% yield) from the title compound of Preparation 97 and 2-phenylacetyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

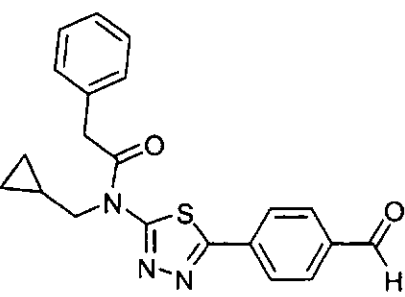
LRMS: m/z 376(M+1)⁺

15 Retention time: 7.55min (method B)

PREPARATION 122

***N*-(Cyclopropylmethyl)-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-phenylacetamide**

20



Obtained (29% yield) from the title compound of Preparation 121 following the procedure described in Preparation 78.

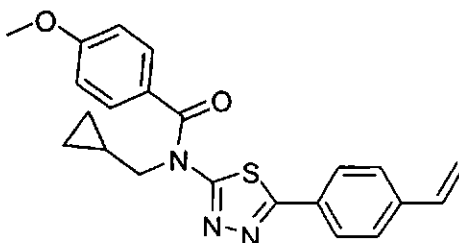
LRMS: m/z 378($M+1$)⁺

Retention time: 6.90min (method B)

5

PREPARATION 123

***N*-(Cyclopropylmethyl)-4-methoxy-*N*-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



10

Obtained (74% yield) from the title compound of Preparation 97 and 2-methoxybenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

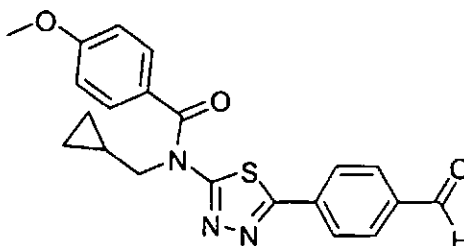
LRMS: m/z 392($M+1$)⁺

Retention time: 7.42min (method B)

15

PREPARATION 124

***N*-(Cyclopropylmethyl)-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-4-methoxybenzamide**



20

Obtained (29% yield) from the title compound of Preparation 123 following the procedure described in Preparation 78.

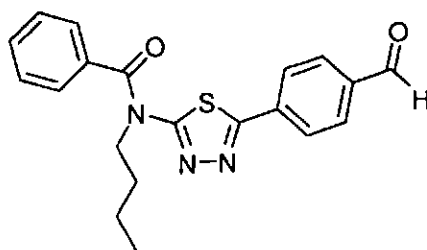
LRMS: m/z 394($M+1$)⁺

Retention time: 6.88min (method B)

25

PREPARATION 125

***N*-Butyl-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



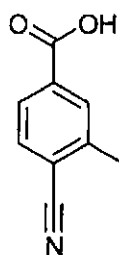
Obtained (9% yield) from the title compound of Preparation 46 and benzoyl chloride following the procedure described in Example 7.

LRMS: m/z 366($M+1$)⁺

5 Retention time: 7.07min (method B)

PREPARATION 126

4-Cyano-3-methylbenzoic acid



10

To a -78°C cooled solution of 4-bromo-2-methylbenzonitrile (4.00 g, 20.40 mmol) in THF (200 mL) under nitrogen atmosphere, 2.5M solution of *n*-BuLi in hexanes (10 mL, 25 mmol) was slowly added and the resulting solution left to stir at -78°C for 1 hour. This solution was slowly poured into a mixture of solid CO₂ (10 g) in THF (100 mL) and it was stirred at room temperature overnight. The solvent was concentrated in vacuo, water was added, it was extracted with diethyl ether (x 3) and the aqueous phase was acidified with 5N hydrochloric acid. The solid was filtered and dried to yield 1.11 g (34% yield) of the title compound.

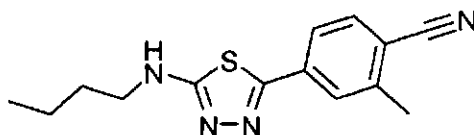
LRMS: m/z 160($M-1$)⁻

20

Retention time: 4.82min (method B)

PREPARATION 127

4-[5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methylbenzonitrile



25

Obtained (96% yield) from the title compound of Preparation 1 and the title compound of Preparation 126 following the procedure described in Preparation 2.

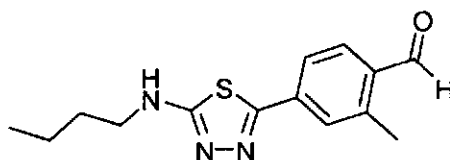
LRMS: m/z 273($M+1$)⁺

Retention time: 3.27min (method A)

5

PREPARATION 128

4-[5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methylbenzaldehyde



- 10 To a solution of the title compound of Preparation 127 (2.40 g, 8.81 mmol) in formic acid (24 mL) and water (7 mL) under nitrogen atmosphere, a nickel aluminium alloy (4.80 g) was added and the reaction mixture was stirred at 100°C overweekend. More nickel aluminium alloy (4.80 g) was added and the reaction mixture left under stirring at 100°C for 24 h more. The reaction mixture was filtered through Celite, washed with
- 15 methanol and concentrated under vacuum. The crude product was purified on a Merck chromatography column of 70 g silica gel using mixtures of hexane/ethyl acetate as eluent. 0.72 g (25% yield).

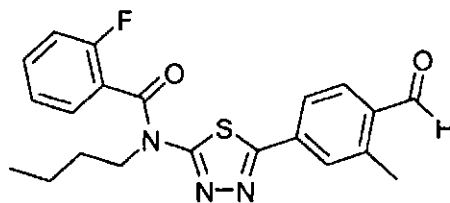
LRMS: m/z 276($M+1$)⁺

Retention time: 6.15min (method B)

20

PREPARATION 129

***N*-Butyl-2-fluoro-*N*-[5-(4-formyl-3-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



- 25 Obtained (28% yield) from the title compound of Preparation 128 and 2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Example 7.

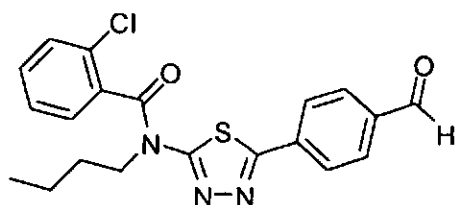
LRMS: m/z 398($M+1$)⁺

Retention time: 7.30min (method B)

30

PREPARATION 130

***N*-Butyl-2-chloro-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

(06)
~~10~~

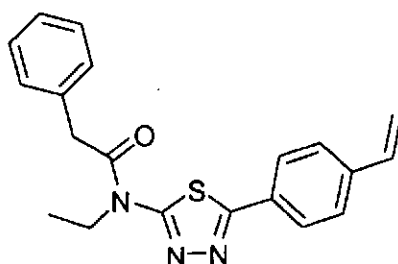
Obtained (26% yield) from the title compound of Preparation 46 and 2-chlorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

5 LRMS: m/z 400 ($M+1$)⁺
Retention time: 7.28min (method B)

PREPARATION 131

***N*-Ethyl-2-phenyl-*N*-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamide**

10



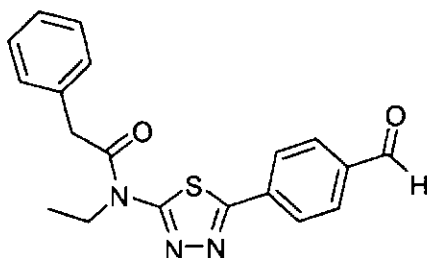
Obtained (15% yield) from the title compound of Preparation 84 and 2-phenylacetyl chloride following the experimental procedure described in Preparation 85.

15 LRMS: m/z 350 ($M+1$)⁺
Retention time: 7.18min (method B)

PREPARATION 132

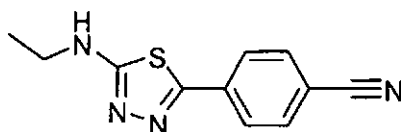
***N*-Ethyl-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-phenylacetamide**

20



Obtained (39% yield) from the title compound of Preparation 131 following the experimental procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 352 ($M+1$)⁺
Retention time: 6.57min (method B)

107
~~107~~PREPARATION 133**4-[5-(Ethylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzonitrile**

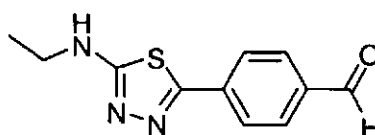
5

Obtained (19% yield) from the title compound of Preparation 83 and 4-cyanobenzoic acid following the experimental procedure described in Preparation 2.

LRMS: m/z 231($M+1$)⁺

10

Retention time: 5.18min (method B)

PREPARATION 134**4-[5-(Ethylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzaldehyde**

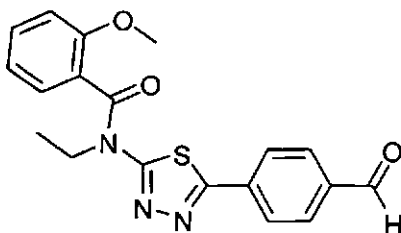
15

Obtained (61% yield) from the title compound of Preparation 133 following the experimental procedure described in Preparation 128.

LRMS: m/z 234($M+1$)⁺

Retention time: 5.00min (method B)

20

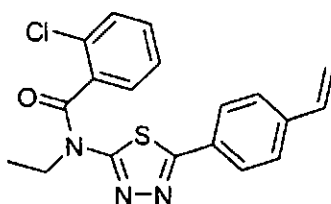
PREPARATION 135**N-Ethyl-N-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methoxybenzamide**

25

Obtained (82% yield) from the title compound of Preparation 134 and 2-methoxybenzoyl chloride following the procedure described in Example 7.

LRMS: m/z 368($M+1$)⁺

Retention time: 6.48min (method B)

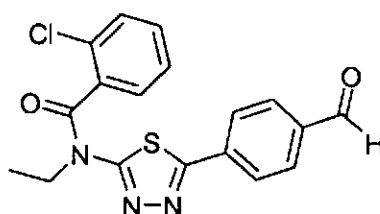
PREPARATION 136**2-Chloro-N-ethyl-N-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

- 5 Obtained (8% yield) from the title compound of Preparation 84 and 2-chlorobenzoyl chloride following the experimental procedure described in Preparation 85.

LRMS: m/z 370($M+1$)⁺

Retention time: 7.35min (method B)

10 PREPARATION 137

2-Chloro-N-ethyl-N-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

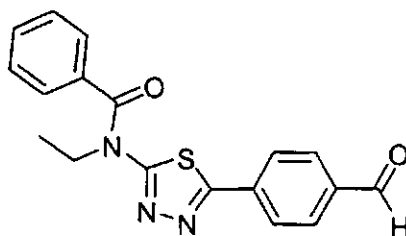
- 15 Obtained (100% yield) from the title compound of Preparation 136 following the experimental procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 372($M+1$)⁺

Retention time: 6.80min (method B)

PREPARATION 138

20 **N-Ethyl-N-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



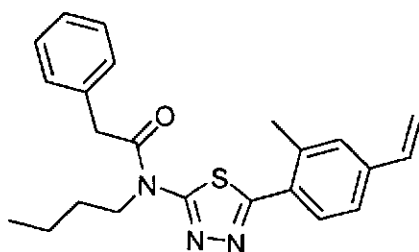
- 25 Obtained (65% yield) from the title compound of Preparation 134 and benzoyl chloride following the experimental procedure described in Example 7.

LRMS: m/z 338($M+1$)⁺

Retention time: 6.52min (method B)

PREPARATION 139

***N*-Butyl-*N*-[5-(2-methyl-4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-phenylacetamide**



5

Obtained (18% yield) from the title compound of Preparation 109 and 2-phenylacetyl chloride following the experimental procedure described in Preparation 85.

LRMS: m/z 398($M+1$)⁺

Retention time: 18.90min (method C)

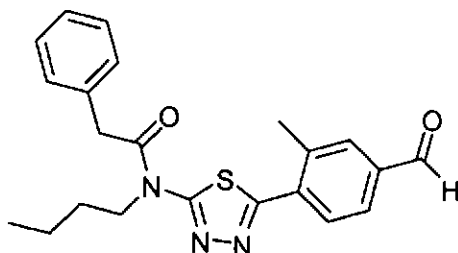
10

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.99 (t, 3 H) 1.27 - 1.64 (m, $J=14.88$, 7.37, 7.22, 7.22 Hz, 2 H) 1.65 - 2.03 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 4.05 (s, 2 H) 4.16 - 4.49 (m, 2 H) 5.32 (d, $J=10.93$ Hz, 1 H) 5.82 (d, $J=17.96$ Hz, 1 H) 6.71 (dd, $J=17.57$, 10.93 Hz, 1 H) 7.06 - 7.55 (m, 7 H) 7.68 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)

15

PREPARATION 140

***N*-Butyl-*N*-[5-(4-formyl-2-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-phenylacetamide**



20

Obtained (90% yield) from the title compound of Preparation 139 following the experimental procedure described in Preparation 78.

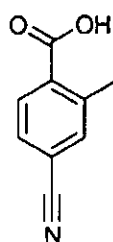
LRMS: m/z 394($M+1$)⁺

Retention time: 7.27min (method B)

PREPARATION 141

25

4-Cyano-2-methylbenzoic acid



Obtained (55%) yield from 4-bromo-3-methylbenzonitrile following the procedure described in Preparation 126.

LRMS: m/z 162(M+1)⁺

5

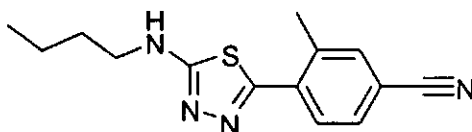
Retention time: 4.70min (method B)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.57 (s, 3 H) 7.48 - 8.13 (m, 3 H)

PREPARATION 142

4-[5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3-methylbenzonitrile

10



Obtained (80% yield) from the title compound of Preparation 1 and the title compound of Preparation 141 following the experimental procedure described in Preparation 2.

LRMS: m/z 273(M+1)⁺

15

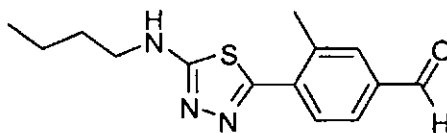
Retention time: 6.23min (method B)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.98 (t, *J*=7.28 Hz, 3 H) 1.35 - 1.59 (m, *J*=7.35, 7.35, 7.35, 7.35, 7.14 Hz, 2 H) 1.62 - 1.85 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 3.40 (t, *J*=7.00 Hz, 2 H) 6.24 (br. s., 1 H) 7.42 - 7.86 (m, 3 H)

20

PREPARATION 143

4-[5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3-methylbenzaldehyde



25

Obtained (57% yield) from the title compound of Preparation 142 following the experimental procedure described in Preparation 128.

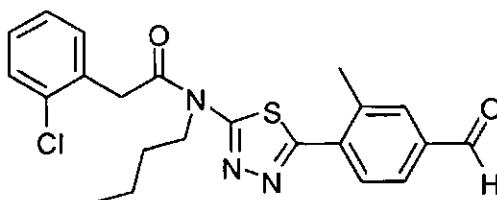
LRMS: m/z 276(M+1)⁺

Retention time: 6.12min (method B)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.98 (t, *J*=7.28 Hz, 3 H) 1.33 - 1.57 (m, *J*=15.00, 7.45, 7.31, 7.31 Hz, 2 H) 1.61 - 1.82 (m, 2 H) 2.69 (s, 3 H) 3.40 (t, *J*=7.14 Hz, 2 H) 6.34 (br. s., 1 H) 7.66 - 7.85 (m, 3 H)

5 PREPARATION 144

***N*-Butyl-2-(2-chlorophenyl)-*N*-[5-(4-formyl-2-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamide**



- 10 Obtained (34 % yield) from the title compound of Preparation 143 and 2-(2-chlorophenyl)acetyl chloride following the experimental procedure described in Example 7.

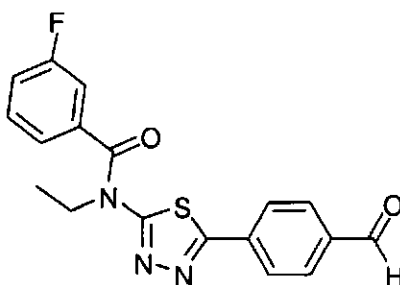
LRMS: *m/z* 428(*M*+1)⁺

Retention time: 7.40min (method B)

15

PREPARATION 145

***N*-Ethyl-3-fluoro-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

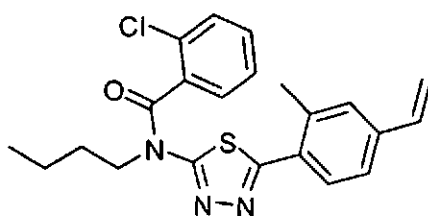


- 20 Obtained (49% yield) from the title compound of Preparation 134 and 2-fluorobenzoyl chloride following the experimental procedure described in Example 7.

PREPARATION 146

***N*-butyl-2-chloro-*N*-[5-(2-methyl-4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

25



Obtained (52% yield) from the title compound of Preparation 109 and 2-chlorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

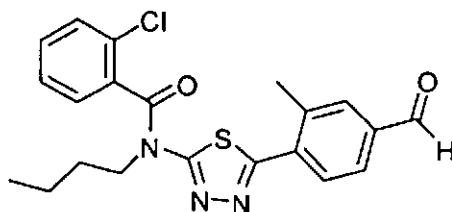
LRMS: m/z 412($M+1$)⁺

5 Retention time: 7.75min (method B)

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.69 - 0.90 (m, 3 H) 1.04 - 1.38 (m, 2 H) 1.50 - 1.76 (m, 2 H) 2.67 (s, 3 H) 4.05 - 4.59 (m, 2 H) 5.34 (dd, $J=10.93$, 0.78 Hz, 1 H) 5.85 (dd, $J=17.57$, 0.78 Hz, 1 H) 6.74 (dd, $J=17.57$, 10.93 Hz, 1 H) 7.30 - 7.60 (m, 6 H) 7.73 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)

10 **PREPARATION 147**

***N*-Butyl-2-chloro-*N*-[5-(4-formyl-2-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



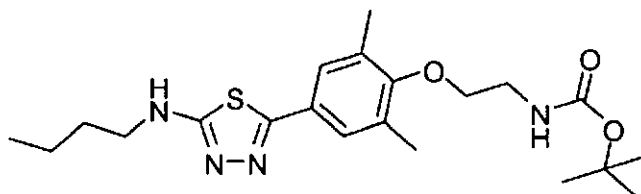
15 Obtained (85% yield) from the title compound of Preparation 146 following the procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 414($M+1$)⁺

Retention time: 7.33min (method B)

20 **PREPARATION 148**

***tert*-Butyl [2-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenoxy)ethyl]carbamate**



25 Obtained (36% yield) from the title compound of Preparation 19 and *tert*-butyl 2-hydroxyethylcarbamate following the procedure described in Preparation 80.

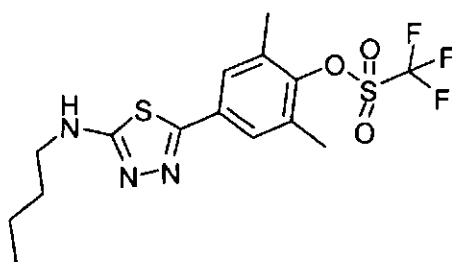
LRMS: m/z 421($M+1$)⁺

Retention time: 6.97min (method B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.39 (s, 11 H)
1.45 - 1.70 (m, 2 H) 2.25 (s, 6 H) 3.55 - 3.88 (m, 2 H) 7.06 (t, 1 H) 7.85 (t,
 $J=5.47$ Hz, 1 H)

PREPARATION 149

**4-[5-(Butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylphenyl
trifluoromethanesulfonate**



To a solution of the title compound of Preparation 19 (8.59 g, 30.97 mmol) in THF (100 mL), DIEA (8.1 mL, 58.84 mmol) and a solution of *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonamida) (16.59 g, 58.84 mmol) in THF (125 mL) were added and it was stirred at 75°C overnight and at 105°C for 5 days. The reaction mixture was cooled to room temperature, the solvent was evaporated under vacuum and diethyl ether (300 mL) was added to the residue. This solution was washed with 1N sodium hydroxide (5 x 200 mL), brine, dried, filtered and the solvent concentrated in vacuo to give 11.68 g (92% yield) of the title compound as a brown solid.

LRMS: m/z 410($M+1$)⁺

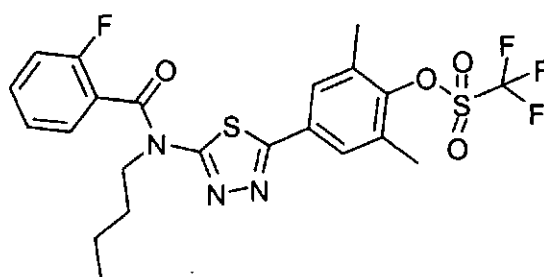
Retention time: 7.45min (method B)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.98 (t, $J=7.28$ Hz, 2 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.60 - 1.79 (m, 2 H) 2.43 (s, 6 H) 3.38 (t, $J=7.14$ Hz, 2 H) 5.70 (br. s., 1 H) 7.57 (s, 2 H)

PREPARATION 150

**4-[5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylphenyl
trifluoromethanesulfonate**

114



Obtained (37% yield) from the title compound of Preparation 149 and 2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

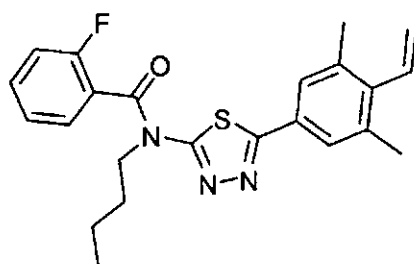
LRMS: m/z 532($M+1$)⁺

5 Retention time: 7.93min (method B)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.68 (t, *J*=7.23 Hz, 3 H) 1.01 - 1.21 (m, 2 H) 1.52 - 1.75 (m, 3 H) 2.42 (s, 6 H) 4.04 (t, 1 H) 7.29 - 7.53 (m, 2 H) 7.56 - 7.81 (m, 2 H) 7.94 (s, 2 H)

10 PREPARATION 151

***N*-Butyl-*N*-[5-(3,5-dimethyl-4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide**



To a solution of the title compound of Preparation 150 (1.91 g, 3.59 mmol) and lithium chloride (0.50 g, 1.80 mmol) in dry DMF (40 mL) under nitrogen atmosphere, tributyl(vinyl)stannane (5.00 mL, 5.40 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0.12 g, 0.10 mmol) were added. The reaction mixture was heated to 90°C under nitrogen atmosphere and it was stirred at this temperature for 2 h. The mixture was cooled to room temperature, water and ethyl acetate were added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (x2), the organic layers were washed with brine, dried, filtered and the solvent was evaporated un vacuo. The resulting crude was purified according to purification method A. 1.17 g (79% yield) of the title product were obtained.

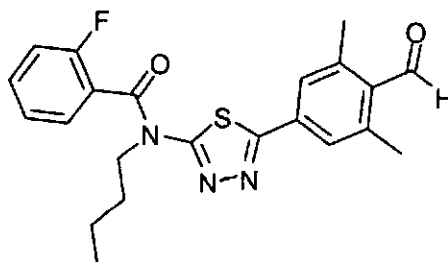
LRMS: m/z 410($M+1$)⁺

25 Retention time: 7.85min (method B)

PREPARATION 152

115 #13

***N*-Butyl-2-fluoro-*N*-[5-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



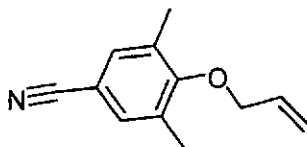
- 5 Obtained (98% yield) from the title compound of Preparation 151 following the procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 412($M+1$)⁺

Retention time: 7.45min (method B)

10 **PREPARATION 153**

4-(Allyloxy)-3,5-dimethylbenzonitrile



- Obtained (69% yield) from 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzonitrile and 3-bromoprop-1-ene following the procedure described in Preparation 20.

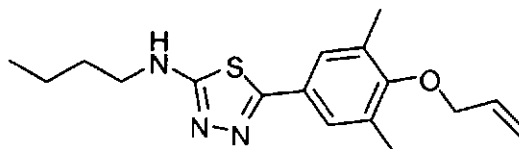
LRMS: m/z 188($M+1$)⁺

Retention time: 6.53min (method B)

- 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.30 (s, 6H) 4.34 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 5.43 (dd, $J=17.1, 1.4$ Hz, 2H), 6.08 (ddd, $J=22.6, 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 2H)

PREPARATION 154

5-[4-(Allyloxy)-3,5-dimethylphenyl]-*N*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine



- 25 Obtained (17% yield) from the title compound of Preparation 1 and the title compound of Preparation 153 following the procedure described in Preparation 71.

LRMS: m/z 318($M+1$)⁺

Retention time: 7.12min (method B)

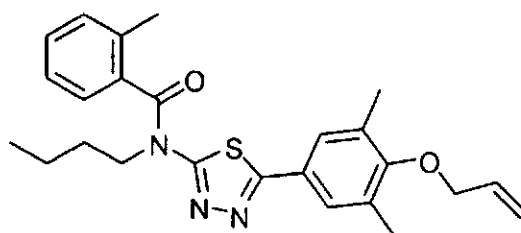
¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.97 (t, 3 H) 1.25 - 1.57 (m, 2 H)

1.57 - 1.81 (m, 2 H) 2.31 (s, 6 H) 3.36 (t, $J=7.03$ Hz, 2 H) 4.33 (dt, $J=5.47$, 1.37

Hz, 2 H) 5.13 - 5.57 (m, 3 H) 5.88 - 6.33 (m, 1 H) 7.47 (s, 2 H)

PREPARATION 155

***N*-{5-[4-(Allyloxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-*N*-butyl-2-methylbenzamide**



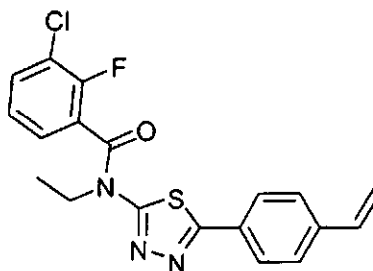
Obtained (94% yield) from the title compound of Preparation 154 and 2-methylbenzoyl chloride following the experimental procedure described in Preparation 85.

LRMS: m/z 436($M+1$)⁺

Retention time: 7.87min (method B)

PREPARATION 156

3-Chloro-*N*-ethyl-2-fluoro-*N*-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



Obtained (8% yield) from the title compound of Preparation 84 and 3-chloro-2-fluorobenzoyl chloride following the experimental method described in Preparation 85.

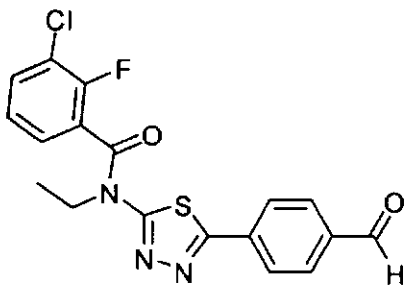
LRMS: m/z 388($M+1$)⁺

Retention time: 7.48min (method B)

PREPARATION 157

3-Chloro-*N*-ethyl-2-fluoro-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

117 ~~115~~



Obtained (35% yield) from the title compound of Preparation 156 following the procedure described for Preparation 78.

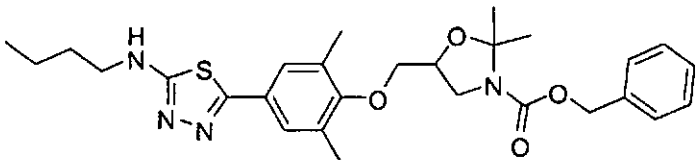
LRMS: m/z 390(M+1)⁺

5 Retention time: 6.95min (method B)

PREPARATION 158

Benzyl 5-((4-(5-(butylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,6-dimethylphenoxy)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate

10



15

To a 0°C cooled solution of the title compound of Preparation 19 (1.2 g, 4.33 mmol) in DMF (20 mL), sodium hydride (153 mg, 3.83 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 30 min at room temperature. Benzyl-2,2-dimethyl-5-((methylsulfonyloxy)methyl)oxazolidine-3-carboxylate (0.65 g, 1.91 mmol) was added and the mixture was stirred at 50°C for 2 hours. Solvent was removed and crude purified following method A to yield 0.23 g (23%) of the title compound.

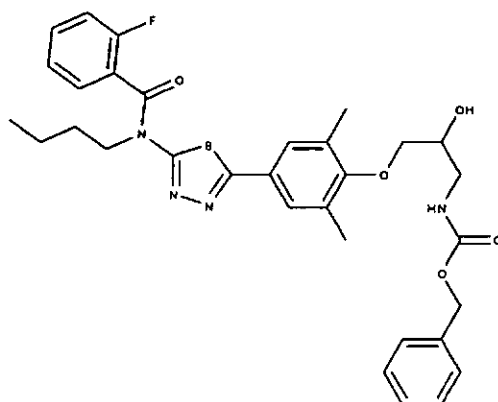
LRMS: m/z 425(M+1)⁺

Retention time: 7.57min (method B)

20

PREPARATION 159

Benzyl 3-(4-(5-(N-butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,6-dimethylphenoxy)-2-hydroxypropylcarbamate



Obtained (44% yield) from the title compound of Preparation 158 and 2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described for Example 105.

LRMS: m/z 607(M+1)⁺

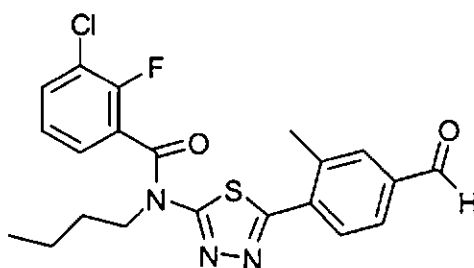
5

Retention time: 7.40min (method B)

PREPARATION 160

***N*-Butyl-3-chloro-2-fluoro-*N*-[5-(4-formyl-2-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

10



Obtained (88% yield) from the title compound of Preparation 143 and 3-chloro-2-fluorobenzoic acid following the experimental procedure described in Preparation 81.

LRMS: m/z 432(M+1)⁺

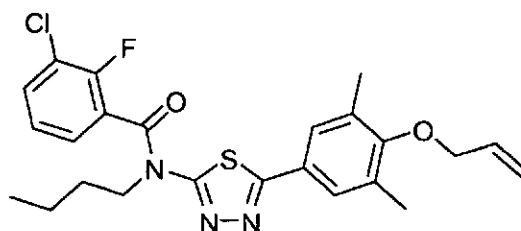
15

Retention time: 7.45min (method B)

PREPARATION 161

***N*-[5-[4-(Allyloxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-*N*-butyl-3-chloro-2-fluorobenzamide**

20



~~119~~
119

Obtained (72% yield) from the title compound of Preparation 154 and 3-chloro-2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

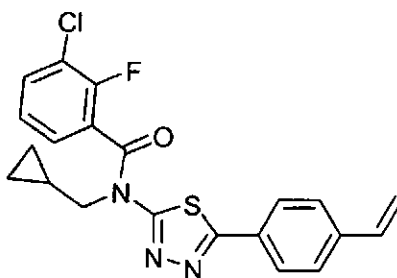
LRMS: m/z 474($M+1$)⁺

Retention time: 7.95min (method B)

5

PREPARATION 162

3-Chloro-*N*-(cyclopropylmethyl)-2-fluoro-*N*-[5-(4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



10

Obtained (85% yield) from the title compound of Preparation 97 and 3-chloro-2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

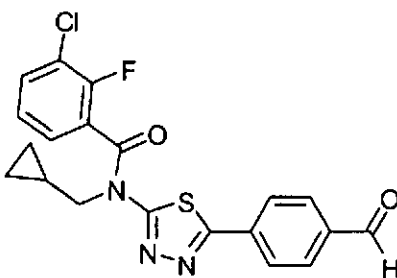
LRMS: m/z 414($M+1$)⁺

Retention time: 7.63min (method B)

15

PREPARATION 163

3-Chloro-*N*-(cyclopropylmethyl)-2-fluoro-*N*-[5-(4-formylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



20

Obtained (92% yield) from the title compound of Preparation 162 following the procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 416($M+1$)⁺

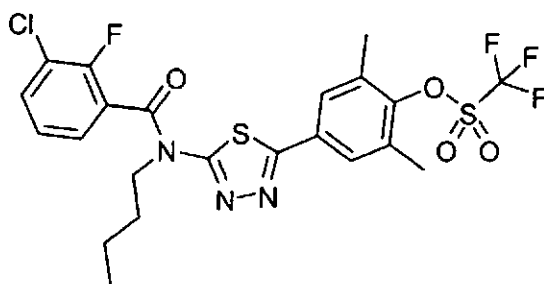
Retention time: 7.63min (method B)

25

PREPARATION 164

#18
120

4-{5-[Butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate



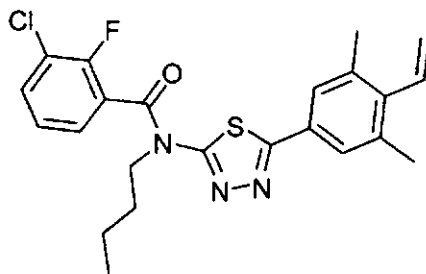
- 5 Obtained (34% yield) from the title compound of Preparation 149 and 3-chloro-2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

LRMS: m/z 566($M+1$)⁺

Retention time: 8.05min (method B)

10 PREPARATION 165

***N*-Butyl-3-chloro-*N*-[5-(3,5-dimethyl-4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide**



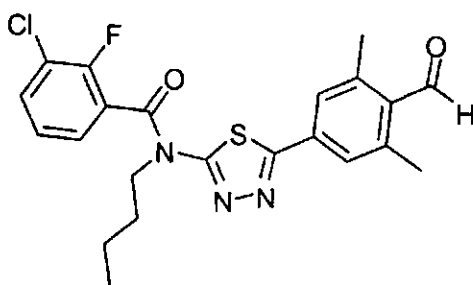
- 15 Obtained (85% yield) from the title compound of Preparation 164 following the procedure described in Preparation 151.

LRMS: m/z 444($M+1$)⁺

Retention time: 8.03min (method B)

20 PREPARATION 166

***N*-Butyl-3-chloro-2-fluoro-*N*-[5-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



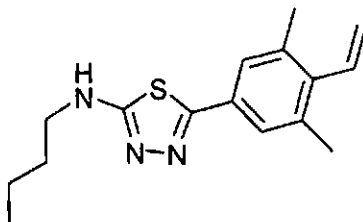
Obtained (41% yield) from the title compound of Preparation 165 following the procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 446($M+1$)⁺

5 Retention time: 7.68min (method B)

PREPARATION 167

N-butyl-5-(3,5-dimethyl-4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine



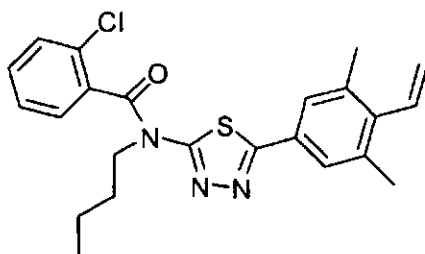
10 Obtained (84% yield) from the title compound of Preparation 149 following the procedure described in Preparation 151.

LRMS: m/z 288($M+1$)⁺

Retention time: 7.28min (method B)

PREPARATION 168

N-Butyl-2-chloro-N-[5-(3,5-dimethyl-4-vinylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



20 Obtained (76% yield) from the title compound of Preparation 167 and 2-chlorobenzoyl chloride following the procedure described in Preparation 85.

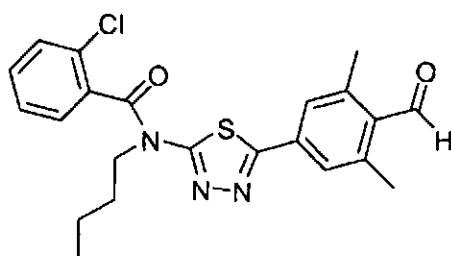
LRMS: m/z 426($M+1$)⁺

Retention time: 7.95min (method B)

122 ~~120~~PREPARATION 169

***N*-Butyl-2-chloro-*N*-[5-(4-formyl-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

5



Obtained (100% yield) from the title compound of Preparation 168 following the procedure described in Preparation 78.

LRMS: m/z 428(M+1)⁺

10

Retention time: 7.60min (method B)

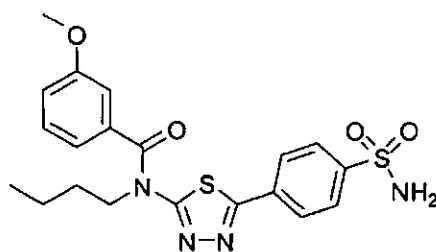
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.70 (t, J =7.42 Hz, 3 H) 1.07 - 1.23 (m, 2 H) 1.68 (br. s., 2 H) 2.65 (s, 6 H) 3.60 - 4.40 (m, 2 H) 7.52 - 7.67 (m, J =15.53, 7.67, 7.67, 5.86 Hz, 2 H) 7.67 - 7.81 (m, 2 H) 7.83 (s, 2 H) 10.56 (s, 1 H)

15

EXAMPLESEXAMPLE 1

***N*-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-*N*-butyl-3-methoxybenzamide**

20



To a stirred solution of the title compound of preparation 4 (100 mg, 0.18 mmol) in dioxane (5 mL), 5 mL of HCl 4M in dioxane were added and the mixture was stirred at rt for 24 h. Solvent was removed *in vacuo* and resulting crude was purified following the purification method A to yield 40 mg (50% yield) of the title product.

25

LRMS: m/z 447 (M+1)⁺

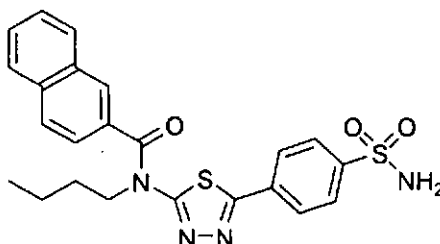
Retention time: 16.34 (method C)

123
~~121~~

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.71 (t, *J*=7.22 Hz, 3 H) 0.99 - 1.27 (m, 2 H) 1.67 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.09 (m, 2 H) 7.19 (m, 4 H) 7.48 (t, *J*=7.81 Hz, 2 H) 7.96 (d, *J*=8.20 Hz, 2 H) 8.19 (d, *J*=8.20 Hz, 2 H)

5 EXAMPLE 2

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-naphthamide



Obtained (43% yield) from the title compound of Preparation 5 following the procedure described in example 1.

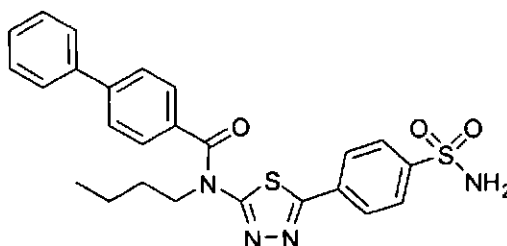
LRMS: *m/z* 467 (*M*+1)⁺

Retention time: 17.90min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.67 (t, *J*=7.22 Hz, 3 H) 1.14 (m, 2 H) 1.73 (m, 2 H) 4.22 (t, *J*=7.03 Hz, 2 H) 7.28 - 7.86 (m, 5 H) 7.86 - 8.53 (m, 8 H).

EXAMPLE 3

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butylbiphenyl-4-carboxamide



Obtained (41% yield) from the title compound of Preparation 6 following the procedure described in example 1.

LRMS: *m/z* 493 (*M*+1)⁺

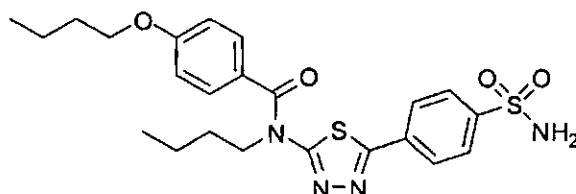
Retention time: 18.78min (method C)

124
~~122~~

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.75 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 0.95 - 1.39 (m, 2 H) 1.53 - 1.91 (m, 2 H) 4.21 (t, $J=7.03$ Hz, 2 H) 7.26 - 7.63 (m, 5 H) 7.64 - 8.09 (m, 8 H) 8.22 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H).

5 **EXAMPLE 4**

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-4-butoxy-N-butylbenzamide



Obtained (14% yield) from the title compound of Preparation 7 following the procedure described in example 1.

10

LRMS: m/z 489 ($M+1$) $^+$

Retention time: 19.24min (method C)

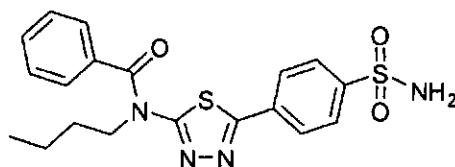
^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.75 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 0.95 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.25 (m, 2H) 1.45 (m, 2 H) 1.65 (m, 4H) 4.07 (t, $J=6.25$ Hz, 2 H) 4.20 (t, $J=6.83$ Hz, 2 H) 7.10 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 7.51 (s, 2 H) 7.62 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 7.97 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 8.19 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H).

15

EXAMPLE 5

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butylbenzamide

20



Obtained (90% yield) from the title compound of Preparation 8 following the procedure described in example 1.

25

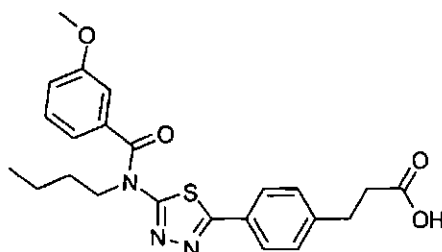
LRMS: m/z 417 ($M+1$) $^+$

Retention time: 16.02min (method C)

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.71 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.16 (m, 2 H) 1.69 (m, 2 H) 4.13 (m, 2 H) 7.63 (m, 5 H) 7.98 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 8.21 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 8.44 (br. s., 2 H)

30

EXAMPLE 6

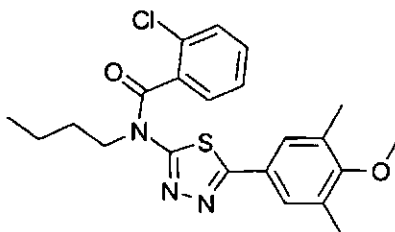
125
233**3-(4-(5-(N-butyl-3-methoxybenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)propanoic acid**

To a stirred solution of the title product of Preparation 14 (74 mg, 0.15 mmol) in dichloromethane (2 mL) at 0°C, 0.5 mL of trifluoroacetic acid were added and the mixture was stirred at rt overnight. Solvent was removed in vacuo and resulting crude was treated with diethyl ether. The solid thus obtained was filtered and washed with cold diethyl ether to yield 14 mg (21% yield) of the title product.

LRMS: m/z 440 ($M+1$)⁺

Retention time: 17.76min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.7 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.1 (m, 2 H) 1.7 (m, 2 H) 2.6 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H) 2.9 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H) 3.8 (s, 3 H) 4.1 (m, 2 H) 7.2 (m, 3 H) 7.5 (m, 3 H) 7.9 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 12.2 (s, 1 H)

EXAMPLE 7**N-butyl-2-chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

To a suspension of the title product of Preparation 9 (1g, 3.43 mmol) in dichloromethane (40 mL), DIEA (2.4 mL, 13.72 mmol) was added and the mixture was stirred for 5 min. Then a solution of 2-chlorobenzoyl chloride (0.87 mL, 6.85 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added dropwise and the final mixture was stirred overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with HCl 2M, sat Na₂CO₃ solution and brine. The organic phase was dried on Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed *in vacuo* to yield a solid that was purified according to purification method A. 620 mg of the title product were obtained (42% yield).

126
124

LRMS: m/z 430 (M+1)⁺

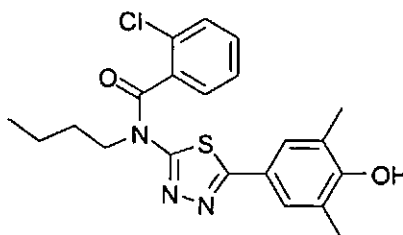
Retention time: 20.52min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0.63 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.12 (m, 2 H)

5 1.70 (m, 2 H) 2.30 (s, 6 H) 3.72 (s, 3 H) 4.10 (m, 2 H) 7.60-7.90 (m, 6 H)

EXAMPLE 8

N-butyl-2-chloro-N-[5-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



10

To a stirred suspension of the title product of example 7 (300 mg, 0.70 mmol) at -78°C a solution of boron tribromide in dichlorometane 1M (1.40 mL, 1.40 mmol) was added and the mixture was stirred at that temperature for 15 min and the it was let to slowly reach rt during 2 h. Ice water was added to the reaction mixture and it was stirred at rt for 30 min. The organic layer was washed with brine, dried on Na₂SO₄ and solvent was removed *in vacuo*. The solid thus obtained was recrystallized from diisopropyl ether. 203 mg (70% yield) of the title product were obtained.

15

LRMS: m/z 416 (M+1)⁺

Retention time: 18.80min (method C)

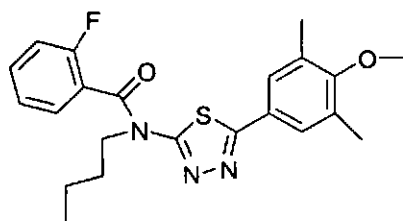
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.69 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.10 (m, 2 H) 1.66 (m, 2 H) 2.25 (s, 6 H) 4.05 (m, 2H) 7.48 - 7.83 (m, 6 H) 8.94 (br. s., 1 H).

20

EXAMPLE 9

N-butyl-2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

25



Obtained (22% yield) from 2-fluorobenzoyl chloride and the title compound of Preparation 9 following the procedure described in example 7.

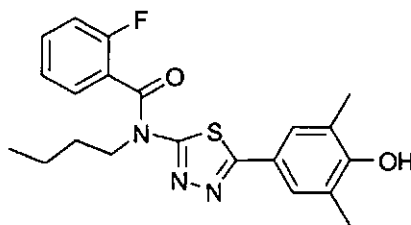
LRMS: m/z 414 ($M+1$)⁺

5 Retention time: 19.94min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.8 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.2 (m, 2 H) 1.7 (m, 2 H) 2.4 (s, 6 H) 3.8 (s, 3 H) 4.1 (m, 2 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (m, 2 H) 7.7 (s, 2 H).

EXAMPLE 10

10 **N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



Obtained (14% yield) from the title compound of Example 9 following the procedure described in example 8.

15

LRMS: m/z 400 ($M+1$)⁺

Retention time: 18.00min (method C)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.77 (t, $J=7.43$ Hz, 3 H) 1.09 - 1.32 (m, 2 H)

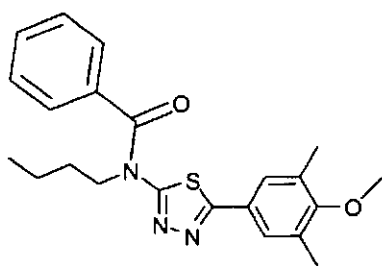
1.74 (m, 2 H) 2.32 (s, 6 H) 4.14 (t, $J=7.24$ Hz, 2 H) 7.03 - 7.60 (m, 4 H) 7.70 (s,

20

2 H).

EXAMPLE 11

N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



25

Obtained (27% yield) from benzoyl chloride and the title compound of Preparation 9 following the procedure described in example 7.

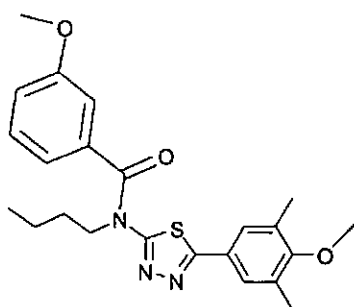
LRMS: m/z 396 ($M+1$)⁺

Retention time: 20.10min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.72 (t, $J=7.26$ Hz, 3 H) 1.13 (sxt, $J=7.26$ Hz, 2 H) 1.68 (quin, $J=7.26$ Hz, 2 H) 2.31 (s, 6 H) 3.78 (s, 3 H) 4.09 (t, $J=7.42$ Hz, 2 H) 7.58 - 7.93 (m, 7 H).

EXAMPLE 12

N-butyl-3-methoxy-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



Obtained (31% yield) from 3-methoxybenzoyl chloride and the title compound of Preparation 9 following the procedure described in example 7.

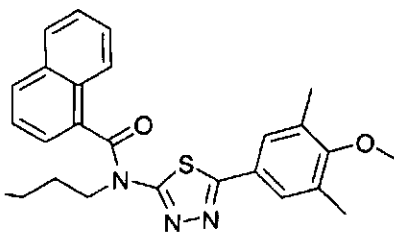
LRMS: m/z 426 ($M+1$)⁺

Retention time: 20.15min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 0.7 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.1 (m, 2 H) 1.7 (m, 2 H) 2.3 (s, 6 H) 3.7 (s, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 4.1 (m, 2 H) 7.2 (m, 3 H) 7.5 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.7 (s, 2 H).

EXAMPLE 13

N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-naphthamide



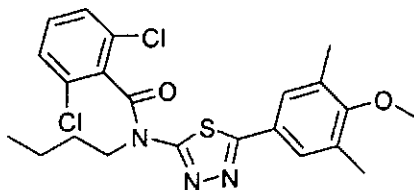
To a 0°C stirred solution of the title compound of Preparation 9 (350 mg, 1.2 mmol) in THF (4 mL), triethylamine (0.52 mL, 3.6 eq), 1-naphthoyl chloride (360 mg, 1.44 mmol) and 4-DMAP (4 mg) were added. The final mixture was stirred at rt for 1 h and then at

60°C overnight. It was let to cool down to rt and HCl 2M was added to pH 7. Solvent was removed *in vacuo* and the final crude was purified following method A. 348 mg (63% yield) of the title product were obtained.

- 5 LRMS: m/z 446 ($M+1$)⁺
Retention time: 21.00min (method C)
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.62 (t, $J=7.26$ Hz, 3 H) 1.05 (m, 2 H) 2.37 (s, 6 H) 3.79 (s, 3 H) 7.42 - 7.84 (m, 7 H) 7.98 (m, 2 H)

10 **EXAMPLE 14**

N-butyl-2,6-dichloro-N-(5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide



- 15 Obtained (31% yield) from 2,6-dichlorobenzoyl chloride and the title compound of Preparation 9 following the procedure described in example 13.

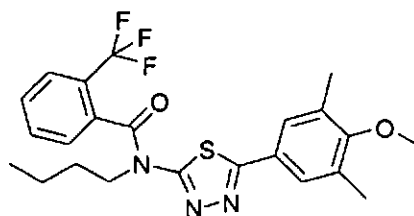
LRMS: m/z 464 ($M+1$)⁺

Retention time: 21.11min (method C)

- 20 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.82 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.30 (m, 2 H) 1.81 (m, 2 H) 2.36 (s, 6 H) 3.78 (s, 3 H) 4.01 (m, 2 H) 7.41 (m, 3 H) 7.80 (s, 2 H)

EXAMPLE 15

- N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide**



Obtained (45% yield) from 2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride and the title compound of Preparation 9 following the procedure described in example 13.

130
~~128~~

LRMS: m/z 464 (M+1)⁺

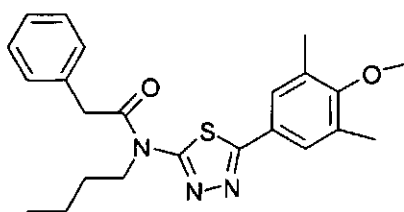
Retention time: 20.40min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.81 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.24 (m, 2 H) 1.65 - 1.95 (m, 2 H) 2.34 (s, 6 H) 3.76 (s, 3 H) 4.13 (m, 2 H) 7.51 - 7.96 (m, 6 H)

5

EXAMPLE 16

N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-phenylacetamide



10

A microwave reactor containing a mixture of the title compound of preparation 9 (200mg, 0.69mmol), 2-phenylacetyl chloride (118mg, 0.76mmol), triethylamine (290 μl, 2.08mol) and DMAP (10mg, 0.08mmol) in THF (2ml) mixture was heated at a Biotage Initiator device at 90°C and medium absorbance for 15 min in the microwave. Then 2N HCl was added and the solvent removed under reduced pressure. The crude obtained was purified according to purification method A to yield the desired product as a yellow solid (yield=29%)

15

LRMS: m/z 410 (M+1)⁺

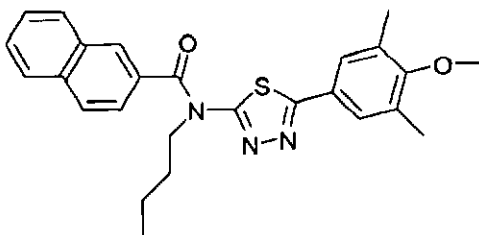
Retention time: 20.14min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.80 (m, 2 H) 2.30 (s, 6 H) 3.76 (s, 3 H) 4.05 (s, 2 H) 4.28 (m, 2 H) 7.30 (m, 5 H) 7.60 (s, 2 H).

20

EXAMPLE 17

N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-naphthamide



25

Obtained (3% yield) from 2-naphthoyl chloride and the title compound of Preparation 9 following the procedure described in example 16.

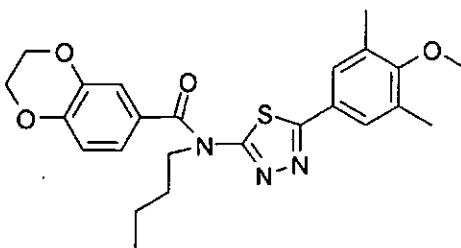
LRMS: m/z 446 ($M+1$)⁺

5 Retention time: 21.10min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.8 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.2 (m, 2 H) 1.8 (m, 2 H) 2.4 (s, 6 H) 3.8 (s, 3 H) 4.3 (m, 2 H) 7.6 (m, 3 H) 7.7 (s, 2 H) 8.0 (m, 4 H).

EXAMPLE 18

10 **N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxamide**



In a microwave oven vessel the title compound of Preparation 9 (250 mg, 0.86 mmol),
15 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-6-carboxylic acid (170 mg, 0.94 mmol), HBTU (325 mg, 0.86 mmol) and diisopropylethylamine (0.300 ml, 1.71 mmol) were placed and DMF (3 ml) was added. The mixture was heated at a Biotage Initiator device at 150°C and high absorbance for 15 min. Then HCl 2M was added and the solvent removed *in vacuo*. The reaction crude was purified according to purification method A to yield 108
20 mg (27%) of the title compound.

LRMS: m/z 454 ($M+1$)⁺

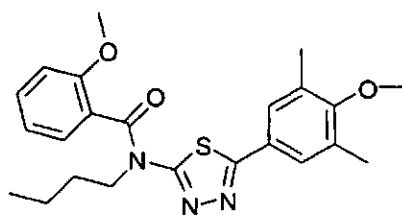
Retention time: 19.90min (method C)

25 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.80 (m, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.28 (m, 2 H) 1.79 (m, 2 H) 2.35 (s, 6 H) 3.77 (s, 3 H) 4.32 (m, 6 H) 6.88 - 7.17 (m, 2 H) 7.23 (s, 2 H) 7.66 (s, 1 H).

EXAMPLE 19

30 **N-butyl-2-methoxy-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

132
~~120~~

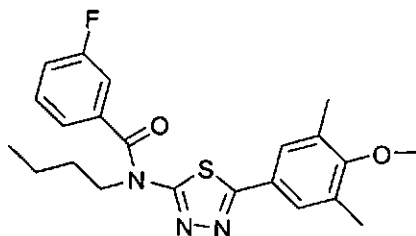


Obtained (27% yield) from 2-methoxybenzoyl chloride and the title compound of Preparation 9 following the procedure described in example 16.

5 LRMS: m/z 426 ($M+1$)⁺
Retention time: 19.60min (method C)
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.8 (m, 3 H) 1.2 (m, 2 H) 1.7 (m, 2 H) 2.3 (m, 6 H) 3.8 (s, 3 H) 3.9 (s, 3 H) 4.2 (m, $J=14.3, 6.4$ Hz, 2 H) 7.0 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.1 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.7 (s, 2 H).

10 EXAMPLE 20

N-Butyl-3-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

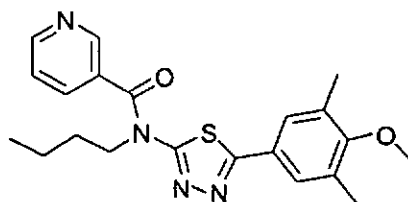


15 Obtained (36% yield) from the title compound of Preparation 9 and 3-fluorobenzoylchloride following the procedure described in example 16. Pyridine was used as solvent.

20 LRMS: m/z 414 ($M+1$)⁺
Retention time: 19.80min (method C)
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.82 (t, $J=7.24$ Hz, 3 H) 1.24 (m, 2 H) 1.79 (m, 2 H) 2.36 (s, 6 H) 3.77 (s, 3 H) 4.19 (m, 2 H) 7.38 (m, 3 H) 7.49 (m, 1 H) 7.66 (s, 2 H).

25 EXAMPLE 21

N-Butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]nicotinamide

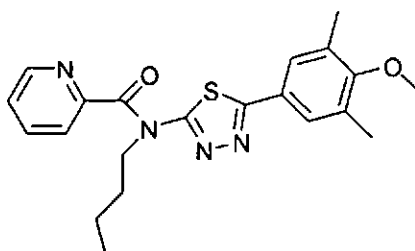


Obtained (34% yield) from the title compound of Preparation 9 and nicotinoyl chloride following the procedure described in example 16. Pyridine was used as solvent.

5 LRMS: m/z 397 ($M+1$)⁺
Retention time: 17.60min (method C)
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.8 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.3 (m, 2 H) 1.8 (m, 2 H) 2.4 (s, 6 H) 3.8 (s, 3 H) 4.2 (m, 2 H) 7.5 (dd, $J=7.8, 5.9$ Hz, 1 H) 7.7 (s, 2 H) 7.9 (m, 1 H) 8.8 (m, 2 H).

10 EXAMPLE 22

N-Butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]pyridine-2-carboxamide

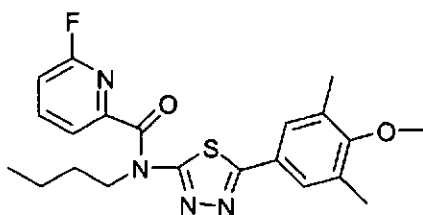


15 Obtained (21% yield) from the title compound of Preparation 9 and picolinoyl chloride following the procedure described in example 16. Pyridine was used as solvent.

20 LRMS: m/z 397 ($M+1$)⁺
Retention time: 19.00min (method C)
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.83 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.26 (m, 2 H) 1.87 (m, 2 H) 2.36 (s, 6 H) 3.77 (s, 3 H) 4.41 (m, 2 H) 7.49 (d, $J=5.47$ Hz, 1 H) 7.67 (s, 2 H) 7.74 - 8.00 (m, 2 H) 8.69 (d, $J=4.69$ Hz, 1 H)

25 EXAMPLE 23

N-Butyl-6-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]pyridine-2-carboxamide

134
132

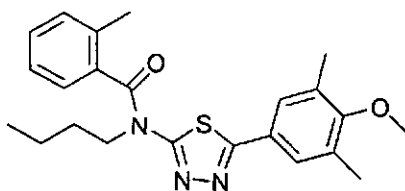
Obtained (5% yield) from the title compound of Preparation 9 and 6-fluoropicolinic acid following the procedure described in example 18.

- 5 LRMS: m/z 415 ($M+1$)⁺
Retention time: 19.70min (method C)
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.87 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.31 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 2.35 (s, 6 H) 3.77 (s, 3 H) 4.37 (m, 2 H) 7.00 - 7.40 (m, 2 H) 7.45 - 8.25 (m, 3 H)

10

EXAMPLE 24

N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methylbenzamide

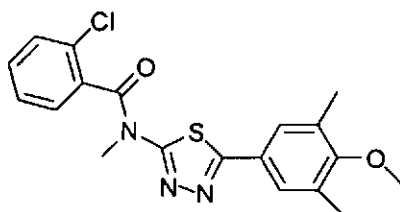


- 15 Obtained (30% yield) from the title compound of Preparation 9 and 2-methylbenzoyl chloride following the procedure described in example 16. Pyridine was used as solvent.

- 20 LRMS: m/z 410 ($M+1$)⁺
Retention time: 20.50min (method C)
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.8 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.2 (m, 2 H) 1.7 (m, 2 H) 2.3 (s, 6 H) 2.4 (s, 3H) 3.8 (s, 3 H) 4.1 (s, 2 H) 7.3 (m, 4 H) 7.7 (s, 2 H).

EXAMPLE 25

- 25 **2-chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-methylbenzamide**

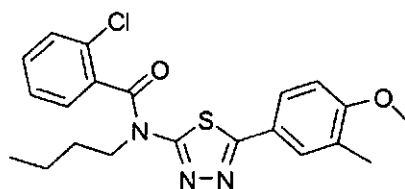
135
~~133~~

Obtained (60% yield) from the title compound of Preparation 15 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

- 5 LRMS: m/z 388 ($M+1$)⁺
Retention time: 18.60min (method C)
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.36 (s, 6 H) 3.52 (s, 3H) 3.91 (s, 3 H) 7.34 - 7.80 (m, 6 H)

10 **EXAMPLE 26**

N-butyl-2-chloro-N-[5-(4-methoxy-3-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

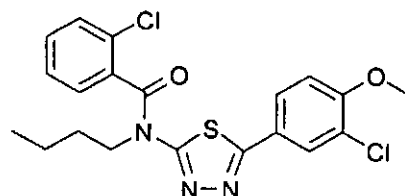


- 15 Obtained (44% yield) from the title compound of Preparation 16 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

- LRMS: m/z 416 ($M+1$)⁺
Retention time: 20.20min (method C)
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.69 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.21 (m, 2 H) 1.66 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 4.20 (m, 2H) 7.11 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.35 - 8.01 (m, 6 H)

EXAMPLE 27

N-butyl-2-chloro-N-[5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



136
~~132~~

Obtained (49% yield) from the title compound of Preparation 17 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

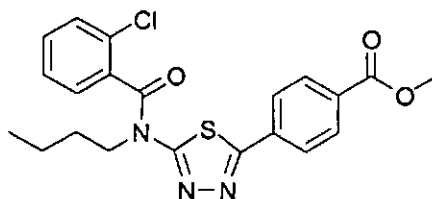
LRMS: m/z 437 (M+1)⁺

5 Retention time: 20.10min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.69 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.14 (m, 2 H) 1.65 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 4.10 (m, 2H) 7.33 (d, J=8.98 Hz, 1 H) 7.46 - 7.84 (m, 4 H) 7.95 (dd, J=8.59, 1.95 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1H)

10 EXAMPLE 28

Methyl 4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoate



15 Obtained (58% yield) from the title compound of Preparation 18 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

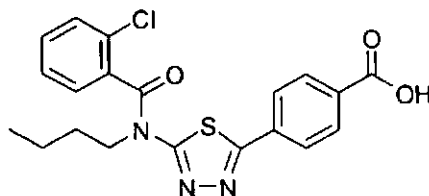
LRMS: m/z 430 (M+1)⁺

Retention time: 18.66min (method C)

20 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.69 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.2 (m, 2 H) 1.6 (m, 2 H) 3.9 (s, 3 H) 4.1 (m, 2 H) 7.6 (m, 4 H) 8.2 (m, 4 H)

EXAMPLE 29

4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoic acid



25 A suspension of the title compound of example 28 (200 mg, 0.47 mmol) in HCl conc (10 ml) was stirred at 50°C overnight. The reaction mixture was cooled down and filtered. The solid thus obtained was washed with water and hexane and dried. 137mg (71% yield) of the title product were obtained as a white solid.

30

LRMS: m/z 416 (M+1)⁺

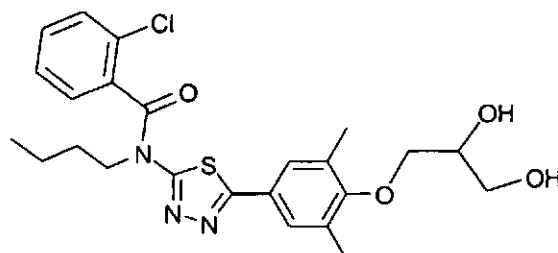
Retention time: 18.00min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.70 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.16 (m, 2 H) 1.68 (m, 2 H) 3.93 (m, 2 H) 7.47 - 7.86 (m, 4 H) 8.01 - 8.27 (m, 4 H)

5

EXAMPLE 30

N-Butyl-2-chloro-N-{5-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzamide



10

To a stirred solution of the title compound of Preparation 21 (56 mg, 0.11 mmol) in acetonitrile (2 ml), HCl 2M (0.1 ml, 0.20 mmol) was added and the mixture was stirred at 40°C for 2 h. Solvent was removed and the resulting crude product was purified according to purification method A. 25 mg (47% yield) of the title compound were obtained.

15

LRMS: m/z 491 (M+1)⁺

Retention time: 17.40min (method C)

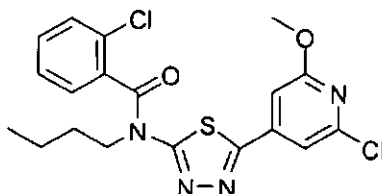
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.69 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.12 (m, 2 H) 1.65 (m, 2 H) 2.33 (s, 6 H) 3.45 - 3.96 (m, 5 H) 4.66 (t, J=5.47 Hz, 1 H) 4.98 (d, J=4.69 Hz, 1 H) 7.40 - 7.94 (m, 6 H).

20

EXAMPLE 31

N-Butyl-2-chloro-N-[5-(2-chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

25



Obtained (58% yield) from the title compound of Preparation 22 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

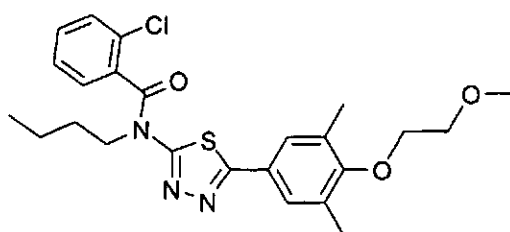
LRMS: m/z 438 (M+1)⁺

Retention time: 20.80min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.69 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.12 (m, 2 H) 1.67 (m, 2 H) 3.79 (m, 2 H) 4.13 (s, 3 H) 7.41 (s, 2 H) 7.48 - 7.91 (m, 4 H)

EXAMPLE 32

N-butyl-2-chloro-N-{5-[4-(2-methoxyethoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzamide



Obtained (21% yield) from the title compound of Preparation 26 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

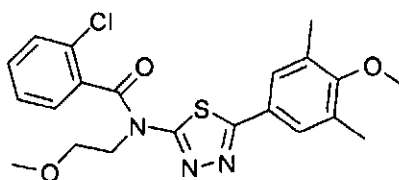
LRMS: m/z 475 (M+1)⁺

Retention time: 19.90min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.8 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.2 (m, 2 H) 1.8 (m, 2 H) 2.4 (s, 6 H) 3.5 (s, 3 H) 3.8 (dd, J=6.1, 3.3 Hz, 2 H) 4.0 (m, 2 H) 4.3 (m, 2 H) 7.5 (m, 4 H) 7.7 (s, 2 H).

EXAMPLE 33

2-Chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-(2-methoxyethyl)benzamide



Obtained (16% yield) from the title compound of Preparation 24 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 16.

LRMS: m/z 432 (M+1)⁺

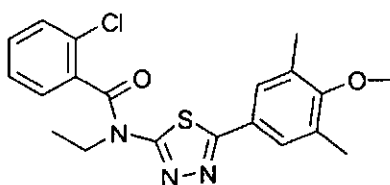
Retention time: 18.85min (method C)

139
(53)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.4 (s, 6 H) 3.2 (s, 3 H) 3.6 (m, 1 H) 3.8 (s, 3 H) 3.9 (m, 1 H) 4.1 (m, 1 H) 4.5 (m, 1 H) 7.4 (m, 4 H) 7.7 (s, 2 H).

EXAMPLE 34

5 2-Chloro-N-ethyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



10 Obtained (20% yield) from the title compound of Preparation 25 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 16.

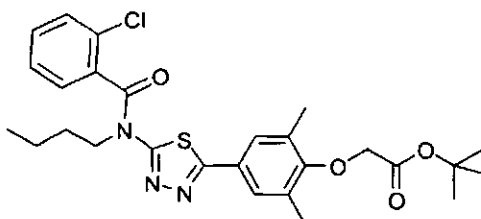
LRMS: m/z 402 ($M+1$) $^+$

Retention time: 19.00min (method C)

15 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.32 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H) 2.36 (s, 6 H) 3.78 (s, 3 H) 7.45 (m, 4 H) 7.67 (s, 2 H)

EXAMPLE 35

tert-Butyl (4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenoxy)acetate



20 Obtained (70% yield) from the title compound of Preparation 34 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

LRMS: m/z 530 ($M+1$) $^+$

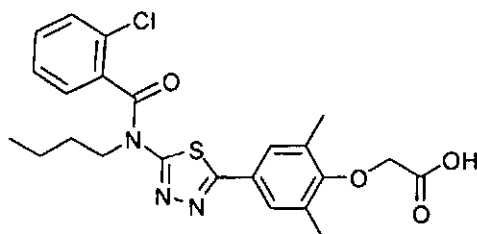
25 Retention time: 21.01min (method C)

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.7 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.2 (m, 2 H) 1.5 (s, 9 H) 1.7 (m, 2 H) 2.3 (s, 6 H) 3.8 (m, 1 H) 4.1 (m, 1 H) 4.5 (s, 2 H) 7.7 (m, 6 H).

EXAMPLE 36

1480
1380

(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenoxy)acetic acid



- 5 Obtained (45% yield) from the title compound of Example 35 following the procedure described in example 6.

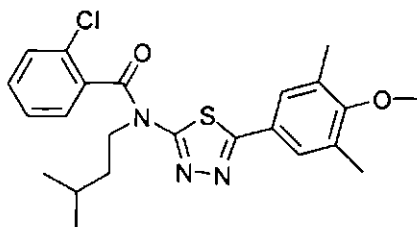
LRMS: m/z 474 (M+1)⁺

Retention time: 18.31min (method C)

- 10 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.7 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.2 (m, 2 H) 1.7 (m, 2 H) 2.33 (s, 6 H) 3.60 (t, J=6.25 Hz, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 7.7 (m, 6 H).

EXAMPLE 37

- 15 **2-Chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-(3-methylbutyl)benzamide**



Obtained (30% yield) from the title compound of Preparation 28 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 16.

20

LRMS: m/z 444 (M+1)⁺

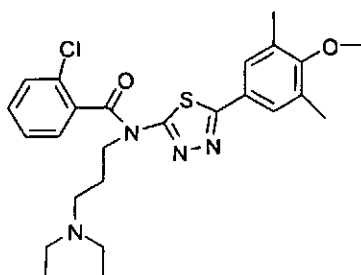
Retention time: 20.90min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.74 (s, 6 H) 1.50 (m, 2 H) 2.36 (s, 6 H) 3.78 (s, 3 H) 4.12 (m, 2 H) 7.72 (m, 6 H)

25

EXAMPLE 38

2-Chloro-N-[3-(diethylamino)propyl]-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

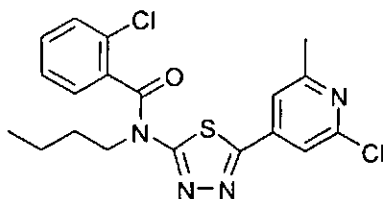
14
391

Obtained (30% yield) from the title compound of Preparation 30 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 16.

- 5 LRMS: m/z 488 ($M+1$)⁺
Retention time: 13.70min (method C)
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.9 (t, $J=7.2$ Hz, 6 H) 2.4 (m, 12 H) 3.8 (s, 3 H) 3.9 (m, 1 H) 4.3 (m, 1 H) 7.5 (m, 4 H) 7.7 (s, 2 H).

10 EXAMPLE 39

N-Butyl-2-chloro-N-[5-(2-chloro-6-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

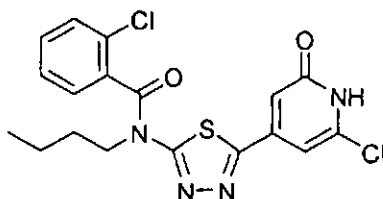


- 15 Obtained (25% yield) from the title compound of Preparation 31 and 2-chlorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

- LRMS: m/z 422 ($M+1$)⁺
Retention time: 19.80min (method C)
20 ¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.69 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.15 (m, 2 H) 1.65 (m, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 3.95 - 4.24 (m, 2 H) 7.42 - 7.80 (m, 4 H) 7.95 (s, 2 H)

EXAMPLE 40

- 25 **N-Butyl-2-chloro-N-[5-(6-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



To a stirred solution of the title compound of Example 31 (100 mg, 0.23 mmol) in acetonitrile (5 ml) under argon, sodium iodide (172 mg, 1.15 mmol) and trimethylsilyl chloride (145 μ l, 1.15 mmol) were added. The mixture was stirred at R.T. for 1h and then water (50 ml) was added. The aqueous solution was extracted with dichloromethane, then basified and extracted with dichloromethane again. The combined organic layers were dried and solvent was removed. The crude product thus obtained was purified according to purification method A to yield 82 mg (85%) of the title compound.

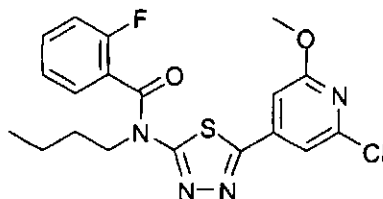
LRMS: m/z 424 ($M+1$)⁺

Retention time: 18.40min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.69 (t, $J=7.26$ Hz, 3 H) 1.14 (sxt, $J=7.26$ Hz, 2 H) 1.67 (m, 2 H) 3.85 - 4.18 (m, 2 H) 7.18 (s, 2 H) 7.45 - 7.88 (m, 4 H).

EXAMPLE 41

N-Butyl-N-[5-(2-chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide



Obtained (68% yield) from the title compound of Preparation 22 and 2-fluorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

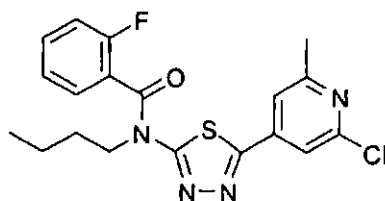
LRMS: m/z 421 ($M+1$)⁺

Retention time: 20.40min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.87 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.31 (m, 2 H) 1.93 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 4.37 (m, 2 H) 7.42 (m, 3 H) 7.75 (m, 3 H).

EXAMPLE 42

N-Butyl-N-[5-(2-chloro-6-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide



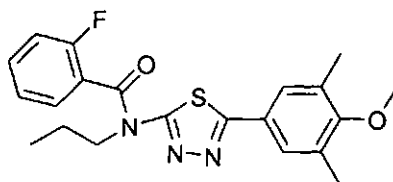
Obtained (40% yield) from the title compound of Preparation 31 and 2-fluorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

- 5 LRMS: m/z 405 (M+1)⁺
Retention time: 19.20min (method C)
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.70 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.10 (m, 2 H) 1.65 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 4.09 (t, J=7.22 Hz, 2 H) 7.42 (m, 2H), 7.68 (m, 2H) 7.92 (s, 2 H)

10

EXAMPLE 43

2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-propylbenzamide

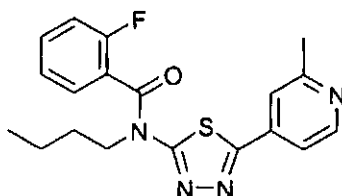


- 15 Obtained (40% yield) from the title compound of Preparation 33 and 2-fluorobenzoylchloride following the procedure described in example 16.

- LRMS: m/z 400 (M+1)⁺
Retention time: 19.30min (method C)
20 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.80 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.78 (m, 2H) 2.36 (s, 6 H) 3.78 (s, 3H) 4.08 (m, 2 H) 7.23 (m, 2H) 7.45 (m, 2 H) 7.66 (s, 2 H).

EXAMPLE 44

N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(2-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



25

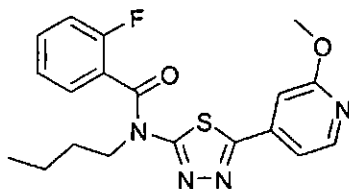
To a stirred solution of title compound of Example 42 (60 mg, 0.15 mmol) in ethanol (10 ml), 10% Pd/C (12 mg) and HCl in dioxane (0.1 ml) were added and the mixture was

144
142

stirred under hydrogen (30 psi) for 4 days. The reaction mixture was filtered and solvent removed in vacuo to yield a crude product that was purified according to purification method A to yield 36 mg (65%) of the title compound.

- 5 LRMS: m/z 371 ($M+1$)⁺
Retention time: 15.90min (method C)
¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.70 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.05 (m, 2H) 1.64 (m, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 4.09 (t, $J=7.42$ Hz, 2 H) 7.40 (m, 2H) 7.64 (m, 2 H) 7.82 (s, 2H) 8.63 (d, $J=5.08$ Hz, 1 H)

10

EXAMPLE 45**N-butyl-2-fluoro-N-[5-(2-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**

- 15 Obtained (16% yield) from the title compound of Preparation 36 and 2-fluorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

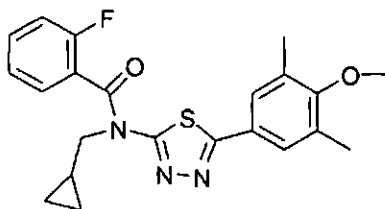
LRMS: m/z 387 ($M+1$)⁺

Retention time: 18.70min (method C)

- 20 ¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.70 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.16 (m, 2 H) 1.66 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.09 (m, 2 H) 7.37 - 7.80 (m, 6 H) 8.35 (d, $J=5.08$ Hz, 1 H).

EXAMPLE 46

- 25 **N-(cyclopropylmethyl)-2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide**



Obtained (10% yield) from the title compound of Preparation 38 and 2-fluorobenzoylchloride following the procedure described in example 16.

30

145
~~142~~

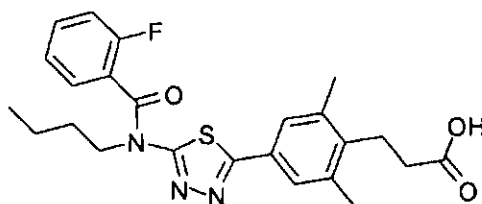
LRMS: m/z 419 (M+1)⁺

Retention time: 19.44min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.1 (q, J=5.3 Hz, 2 H) 0.4 (m, 2 H) 1.3 (m, 1 H) 2.4 (s, 6 H) 3.8 (s, 3 H) 4.1 (d, J=7.0 Hz, 2 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (m, 2 H) 7.7 (s, 2 H).

EXAMPLE 47

3-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenyl)propanoic acid



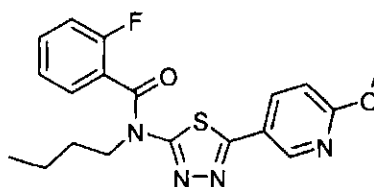
Obtained (6% yield) from the title compound of Preparation 59 following the procedure described in example 1.

LRMS: m/z 456 (M+1)⁺

Retention time: 18.01min (method C)

EXAMPLE 48

N-butyl-2-fluoro-N-(5-(6-methoxypyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide



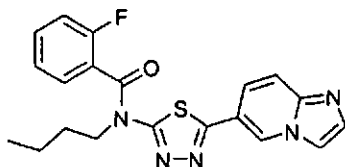
Obtained (20% yield) from the title compound of Preparation 40 and 2-fluorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

LRMS: m/z 387 (M+1)⁺

Retention time: 18.26min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.77 (t, J=8 Hz, 3 H) 1.23 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 4.16 (m, 2 H) 6.87 (d, J=10 Hz, 1 H) 7.35 (m, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 8.23 (m, 1 H) 8.73 (s, 1 H).

EXAMPLE 49

N-butyl-2-fluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide

- 5 Obtained (36% yield) from the title compound of Preparation 41 and 2-fluorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

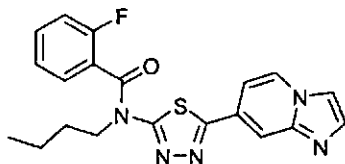
LRMS: m/z 396 (M+1)⁺

Retention time: 11.96min (method C)

- 10 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.71 (t, J=8 Hz, 3 H) 1.17 (m, 2 H) 1.67 (m, 2 H) 4.08 (t, J=8 Hz, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 7.75 (m, 4 H) 8.07 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.41 (s, 1 H).

EXAMPLE 50

- 15 **N-butyl-2-fluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide**



Obtained (34% yield) from the title compound of Preparation 44 and 2-fluorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

- 20 LRMS: m/z 396 (M+1)⁺

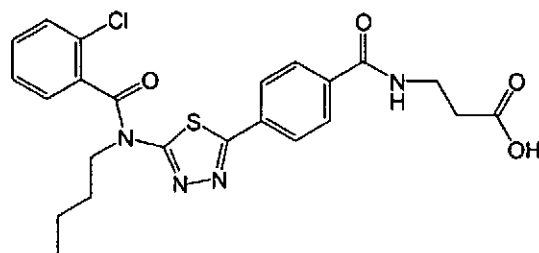
Retention time: 11.91min (method C)

- ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.71 (t, J=8 Hz, 3 H) 1.17 (m, 2 H) 1.67 (m, 2 H) 4.08 (t, J=6 Hz, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 7.57 (m, 2 H) 7.74 (m, 2 H) 8.15 (d, J=16 Hz, 2 H) 8.70 (d, J=6 Hz, 1 H).

25

EXAMPLE 51

3-(4-(5-(N-butyl-2-chlorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamido)propanoic acid



A mixture of the title compound of Example 29 (50mg, 0.12mmol), EDC (25mg, 0.13mmol) and HOBt (18mg, 0.13mmol) in THF (2ml) was stirred at room temperature for 2h. Then ethyl 3-aminopropanoate (16mg, 0.14 mmol) was added and the reaction mixture stirred at rt overnight. Solvent was removed and the crude redissolved in ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried and solvent was removed. TFA (1ml) and DCM (1ml) were added and the final mixture was stirred at rt overnight. Solvent was removed *in vacuo* and the oil obtained purified according to purification method A. 15mg of the title compound were obtained (yield=49%) as a white solid.

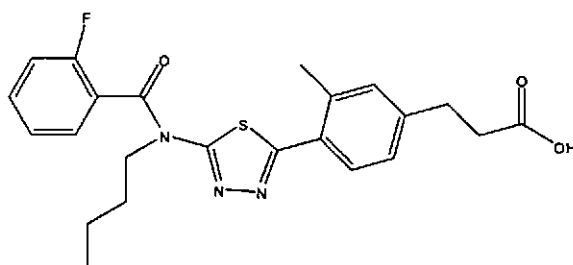
LRMS: m/z 487 ($M+1$)⁺

Retention time: 16.67min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.76 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.20 (m, 2 H) 1.48 - 2.01 (m, 2 H) 2.57 - 2.89 (m, 2 H) 3.54 - 3.96 (m, 2 H) 4.27 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 7.47 (m, 4 H) 7.76 - 8.23 (m, 4 H).

EXAMPLE 52

Ethyl 3-(4-(5-(N-butyl-2-chlorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamido)propanoate



Obtained (2% yield) from the title compound of Preparation 51 following the procedure described in example 29.

LRMS: m/z 442 ($M+1$)⁺

Retention time: 18.14min (method C)

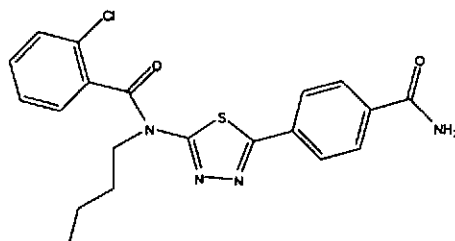
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.77 (s, 3 H) 1.10 - 1.33 (m, 2 H) 1.64 - 1.83 (m, 2 H) 2.70 - 2.80 (m, 2 H) 2.93 - 3.08 (m, 2 H) 4.09 - 4.22 (m, 2

148
15/5

H) 7.13 - 7.24 (m, 2 H) 7.24 - 7.25 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 1 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 1 H) 7.64 - 7.68 (m, 1 H).

EXAMPLE 53

5 N-butyl-N-(5-(4-carbamoylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-chlorobenzamide



Obtained (23% yield) from the title compound of Example 29 and ammonia following the procedure described in example 51.

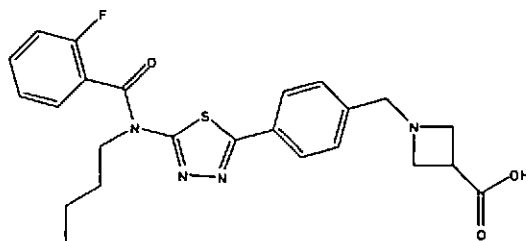
LRMS: m/z 415 ($M+1$)⁺

Retention time: 16.51min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.70 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.01 - 1.25 (m, 2 H) 1.65 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 3.86 (br. s., 2 H) 7.43 - 7.84 (m, 4 H) 7.93 - 8.22 (m, 4 H) 8.39 (s, 2 H).

EXAMPLE 54

1-(4-(5-(N-butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (23% yield) from the title compound of Preparation 47 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Preparation 10.

LRMS: m/z 469 ($M+1$)⁺

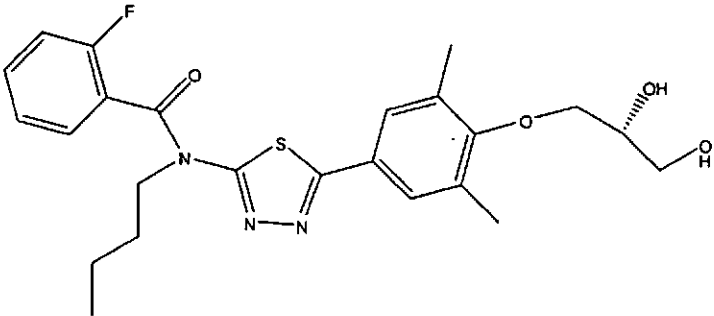
Retention time: 13.02min (method C)

149
#43

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.72 (t, 3 H) 1.16 (m, 2 H) 1.66 (m, 2 H) 3.24 (m., 1 H) 3.34 - 3.53 (m, 2 H) 3.64 (s, 6 H) 4.06 (t, 2 H) 7.46 (m, 4 H) 7.61 - 7.86 (m, 2 H) 7.95 (m, 2 H).

5 **EXAMPLE 55**

(R)-N-butyl-N-(5-(4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-fluorobenzamide



10 Obtained (16% yield) from the title compound of Preparation 61 following the procedure described in Example 30.

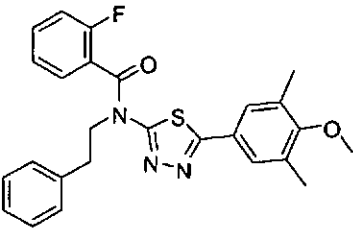
LRMS: *m/z* 475 (M+1)⁺

Retention time: 16.96min (method C)

15 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.73 (t, *J*=7.22 Hz, 3 H) 1.18 (m, 2 H) 2.33 (s, 6 H) 3.86 (m, 4 H) 4.66 (m, 3 H) 7.40 - 7.84 (m, 6 H).

EXAMPLE 56

2-fluoro-N-(5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-phenethylbenzamide



20

Obtained (27% yield) from the title compound of Preparation 52 and 2-fluorobenzoylchloride following the procedure described in example 13.

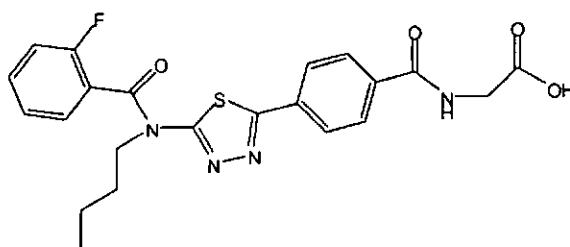
25 LRMS: *m/z* 462 (M+1)⁺

Retention time: 20.26min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.4 (s, 6 H) 3.1 (t, J=7.0 Hz, 2 H) 3.8 (s, 3 H) 4.4 (m, 2 H) 7.0 (m, 3 H) 7.2 (m, 5 H) 7.5 (m, 1 H) 7.7 (s, 2 H).

EXAMPLE 57

5 2-(4-(5-(N-butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamido)acetic acid



Obtained (5% yield) from the title compound of Preparation 63 and *tert*-butyl 2-aminoacetate following the procedure described in example 51

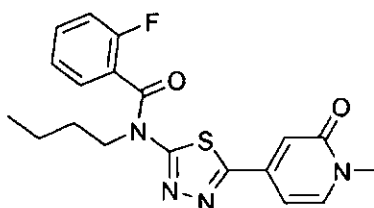
LRMS: m/z 457 (M+1)⁺

Retention time: 15.85min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.6 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.1 (m, 2 H) 1.6 (m, 2 H) 4.0 (m, 4 H) 7.2 (m, 2 H) 7.4 (m, 2 H) 7.8 (m, 4 H) 8.2 (s, 1 H).

EXAMPLE 58

N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



- 20 To a stirred suspension of title compound of Preparation 67 (114 mg, 0.43 mmol) in THF (3mL), DMAP (10 mg, 0.08 mmol), DIEA (0.23 mL, 1.32 mmol) and 2-fluorobenzoyl chloride (82 mg, 0.52 mmol) were added. The resulting suspension was stirred under nitrogen atmosphere at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried, filtered and
- 25 evaporated under vacuum to give a crude which was purified using a Biotage 40+S column (5% methanol in dichloromethane) and then crystallized using diethyl ether to yield 55 mg of the title compound (49% yield) as a white crystalline solid.

LRMS: m/z 387 (M+1)⁺

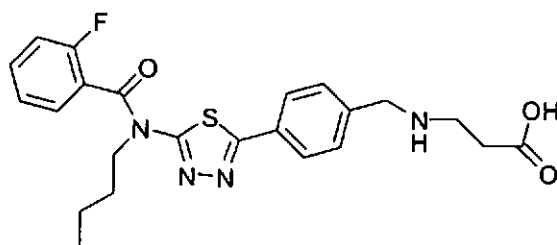
Retention time: 15.41min (method C)

151
~~145~~

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.77 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.04 - 1.38 (m, 2 H) 1.63 - 1.84 (m, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 4.07 - 4.27 (m, 2 H) 6.96 (dd, J=7.03, 1.95 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 7.15 - 7.67 (m, 5 H)

5 EXAMPLE 59

N-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-beta-alanine



Obtained (28% yield) from the title compound of Preparation 47 and β -alanine following the procedure described in Preparation 10.

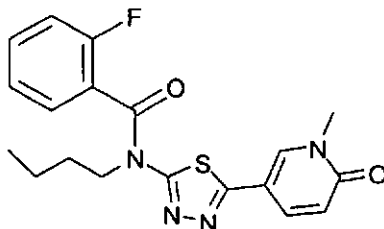
LRMS: m/z 457 (M+1)⁺

Retention time: 12.32min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.70 (t, J=10.45 Hz, 3 H) 1.06 - 1.23 (m, 2 H) 1.64 (m, 2 H) 2.35 (t, J=6.64 Hz, 3 H) 2.76 (t, J=6.64 Hz, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 4.01 - 4.12 (m, 2 H) 7.37 - 7.56 (m, 4 H) 7.58 - 7.81 (m, 3 H) 7.96 (d, J=8.20 Hz, 2 H).

EXAMPLE 60

N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



Obtained (10% yield) from the title compound of Preparation 69 and 2-fluorobenzoyl chloride following the procedure described in Example 58.

LRMS: m/z 387 (M+1)⁺

Retention time: 15.35min (method C)

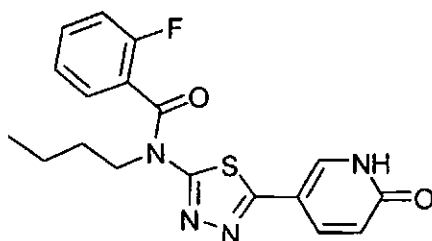
¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.67 - 0.86 (m, 3 H) 1.03 - 1.36 (m, 2 H) 1.73 (quin, J=7.51 Hz, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 4.13 (d, J=7.51 Hz, 2 H) 6.69

152
150

(d, J=9.37 Hz, 1 H) 7.16 - 7.37 (m, 2 H) 7.39 - 7.62 (m, 2 H) 7.92 (dd, J=9.57, 2.54 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=2.54 Hz, 1 H).

EXAMPLE 61

5 N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



10 To a stirred solution of the title compound of Example 48 (84 mg, 0.16 mmol) in acetonitrile (3 mL), sodium iodide (160 mg, 1.08 mmol) and trimethylsilyl chloride (0.14 mL, 1.11 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The reaction mixture was poured into ice/water, extracted with dichloromethane and the organic layer washed with water, brine, dried, filtered and the solvent removed in
15 vacuo to yield a crude product which was purified according to purification method A to yield 21 mg (36 %) of the title compound.

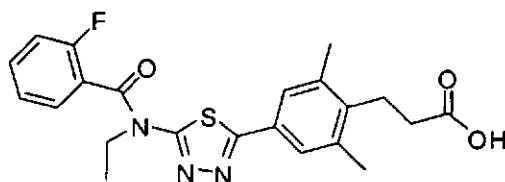
LRMS: m/z 373 (M+1)⁺

Retention time: 14.54min (method C)

1H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.69 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.02 -
20 1.22 (m, 2 H) 1.53 - 1.73 (m, 2 H) 3.57 (s, 1 H) 3.95 - 4.12 (m, 2 H) 6.50 (d, J=9.37 Hz, 1 H) 7.36 - 7.53 (m, 2 H) 7.59 - 7.78 (m, 2 H) 7.97 - 8.14 (m, 2 H)

EXAMPLE 62

25 N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide



Obtained (28% yield) from the title compound of Preparation 74 following the procedure described in Example 6.

30 LRMS: m/z 428 (M+1)⁺

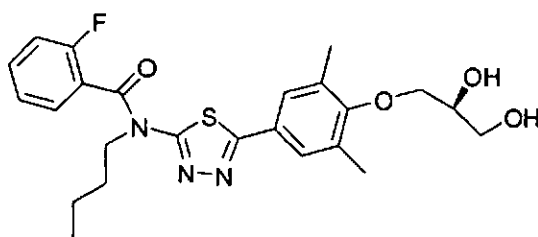
Retention time: 19.20min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45 (t, 3 H) 2.37 (s, 6 H) 2.78 - 2.95 (m, 2 H) 4.50 (q, 2 H) 7.21 - 7.38 (m, 2 H) 7.55 (s, 2 H) 8.02 - 8.22 (m, 1 H) 8.31 - 8.49 (m, 1 H)

5

EXAMPLE 63

N-Butyl-N-[5-(4-(((2S)-2,3-dihydroxypropyl)oxy)-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide



10

Obtained (96% yield) from the title compound of Preparation 75 following the procedure described in Example 30.

LRMS: m/z 474 (M+1)⁺

15

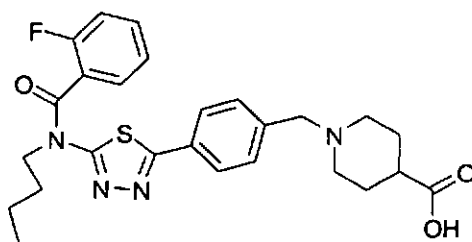
Retention time: 16.93min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.72 - 0.83 (m, 3 H) 1.24 (q, J=7.29 Hz, 2 H) 1.72 (d, J=7.42 Hz, 2 H) 2.36 (s, 6 H) 3.75 - 3.97 (m, 4 H) 4.04 - 4.22 (m, 3 H) 7.13 - 7.37 (m, 2 H) 7.48 (dd, J=11.91, 6.05 Hz, 2 H) 7.67 (s, 2 H)

20

EXAMPLE 64

1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)piperidine-4-carboxylic acid



25

Obtained (10% yield) from the title compound of Preparation 47 and piperidine-4-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 497 (M+1)⁺

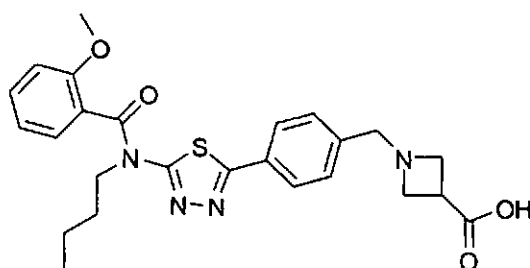
Retention time: 12.12min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.60 - 0.83 (m, 3 H) 0.99 - 1.26 (m, 2 H)
1.60 (m, 6 H) 2.15 (m, 3 H) 2.66 - 2.89 (m, 2 H) 3.51 (s, 2 H) 4.03 (d, J=8.20 Hz,
2 H) 7.33 - 7.54 (m, 4 H) 7.58 - 7.81 (m, 2 H) 7.93 (d, J=8.20 Hz, 2 H)

5

EXAMPLE 65

1-(4-{5-[Butyl(2-methoxybenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



10

Obtained (82% yield) from the title compound of Preparation 78 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 481 (M+1)⁺

Retention time: 13.02min (method C)

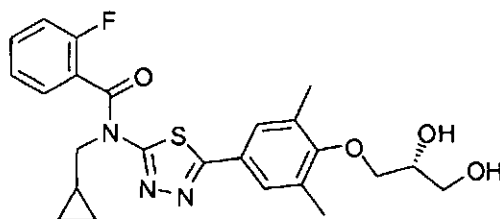
15

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.68 (t, 3 H) 0.99-1.23 (m, 2 H) 1.52-1.72
(m, 2 H) 3.32-3.49 (m, 5 H) 3.62 (s, 5 H) 4.01 - 4.16 (m, 2 H) 7.04 - 7.28 (m,
2H) 7.37 - 7.62 (m, 4 H) 7.92 (d, J=8.59 Hz, 2 H)

EXAMPLE 66

20

N-(Cyclopropylmethyl)-N-[5-(4-[[[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]oxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide



25

To a stirred solution of the title compound of Preparation 80 (360 mg, 0.92 mmol) in THF (4 ml) at 0°C, NaH 60% (75 mg, 1.88 mmol) was added in one portion and mixture stirred for 30 min. A solution of 2-fluorobenzoyl chloride (295 mg, 1.86 mmol) in THF (3 ml) was then added dropwise to this mixture and stirred at room temperature for 1h. To this solution, HCl 2M (3.7 ml, 7.4 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for

135
~~133~~

1h and then at 60°C for 1 h. Mixture was partitioned between water and dichloromethane, the organic layer was dried and solvent removed to yield a crude product that was purified according to purification method A. 140 mg (51% yield) of the title compound were obtained.

5

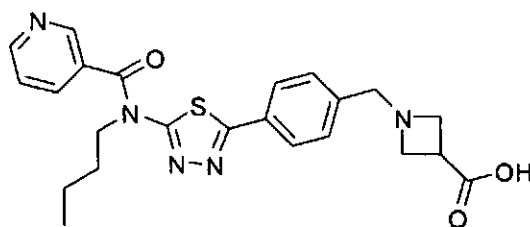
LRMS: m/z 472 ($M+1$)⁺

Retention time: 16.13min (method C)

1H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.13 (m, $J=5.34$ Hz, 2 H) 0.37 - 0.52 (m, 2 H) 1.15 - 1.37 (m, 1 H) 2.37 (s, 6 H) 3.75 - 3.89 (m, 2 H) 3.93 (d, $J=5.08$ Hz, 2 H) 4.14 (m, $J=4.49$ Hz, 3 H) 7.13 - 7.37 (m, 2 H) 7.44 - 7.58 (m, 2 H) 7.67 (s, 2 H)

EXAMPLE 67

15 1-(4-{5-[butyl(pyridin-3-ylcarbonyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (7% yield) from the title compound of Preparation 82 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

20

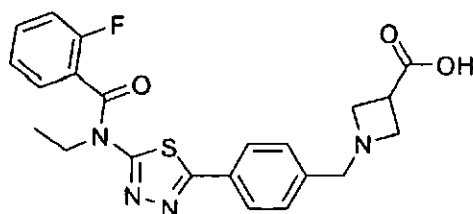
LRMS: m/z 452 ($M+1$)⁺

Retention time: 10.04min (method C)

1H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.67 - 0.81 (m, 3 H) 1.06 - 1.26 (m, 2 H) 1.59 - 1.82 (m, 2 H) 3.16 - 3.25 (m, 3 H) 3.32 - 3.52 (m, 2 H) 3.62 (s, 2 H) 3.99 - 4.17 (m, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.62 (dd, $J=8.00, 4.88$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.10 - 8.22 (m, 1 H) 8.80 (dd, $J=5.08, 1.17$ Hz, 1 H) 8.89 (d, $J=2.34$ Hz, 1 H).

EXAMPLE 68

30 1-(4-{5-[Ethyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (44% yield) from the title compound of Preparation 86 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

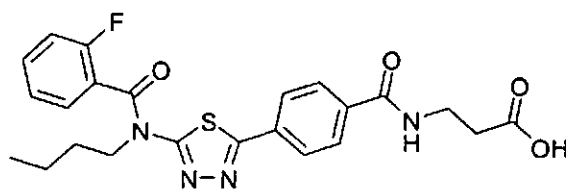
LRMS: m/z 441 ($M+1$)⁺

5 Retention time: 11.13min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.72 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 3.09- 3.50 (m, 5 H) 3.59 - 3.70 (m, 2 H) 4.01 (d, $J=9.37$ Hz, 2 H) 7.47 (m, 4 H) 7.60 - 7.80 (m, 2 H) 7.96 (d, 2 H)

10 **EXAMPLE 69**

N-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)-beta-alanine



Obtained (76% yield) from the title compound of Preparation 87 following the same procedure described in Example 6.

LRMS: m/z 471 ($M+1$)⁺

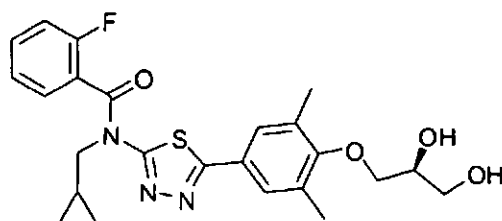
Retention time: 15.94min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.71 (t, 3 H) 1.02 - 1.28 (m, 2 H) 1.57 - 1.80 (m, 2 H) 2.42 - 2.60 (m, 2 H) 3.41 - 3.55 (m, 2 H) 4.01 - 4.18 (m, 2 H) 7.39 - 7.54 (m, 2 H) 7.62 - 7.81 (m, 2 H) 7.96 - 8.05 (m, 2 H) 8.07 - 8.15 (m, 2 H) 8.77 (t, $J=5.66$ Hz, 1 H).

EXAMPLE 70

N-(Cyclopropylmethyl)-N-[5-(4-{[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide

157
158



Obtained (50% yield) from the title compound of Preparation 88 and 2-fluorobenzyl chloride following the procedure described in Example 66.

LRMS: m/z 472 ($M+1$)⁺

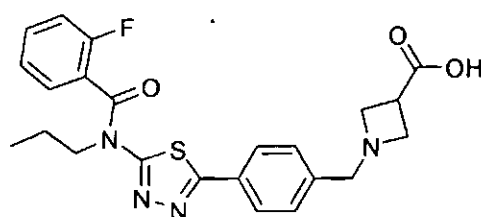
5 Retention time: 16.31min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.07 - 0.20 (m, 2 H) 0.44 (q, $J=5.99$ Hz, 2 H) 1.16 - 1.36 (m, 1 H) 2.36 (s, 6 H) 3.86 (t, $J=4.49$ Hz, 2 H) 3.93 (d, $J=5.08$ Hz, 2 H) 4.05 - 4.21 (m, 3 H) 7.13 - 7.37 (m, 2 H) 7.44 - 7.61 (m, 2 H) 7.67 (s, 2 H)

10

EXAMPLE 71

1-(4-{5-[(2-Fluorobenzoyl)(propyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



15

Obtained (81% yield) from the title compound of Preparation 91 and azetidine-3-carboxylic acid following the same procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 455 ($M+1$)⁺

Retention time: 12.19min (method C)

20

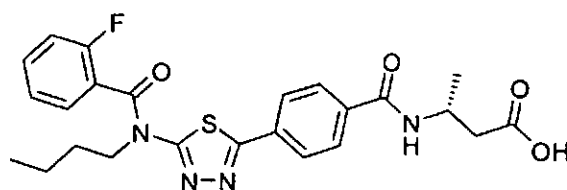
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.72 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.57 - 1.79 (m, 2 H) 3.11 - 3.52 (m, 5 H) 3.62 - 3.72 (m, 2 H) 4.04 (d, $J=9.37$ Hz, 2 H) 7.43 (d, $J=3.12$ Hz, 4 H) 7.62 - 7.84 (m, 2 H) 7.97 (d, 2 H)

EXAMPLE 72

25

(3R)-3-[(4-{5-[(2-Fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)amino]-butanoic acid

158



Obtained (69% yield) from the title compound of Preparation 92 following the same procedure described in Example 62.

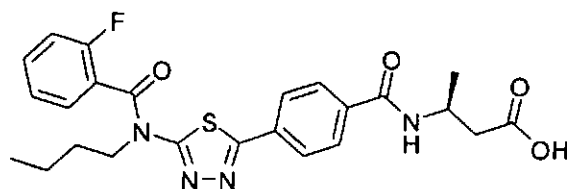
LRMS: m/z 485 ($M+1$)⁺

5 Retention time: 16.43min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.70 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.02 - 1.38 (m+d, 2H + 3H) 1.56 - 1.80 (m, 2 H) 2.31 - 2.70 (m, 2 H) 3.96 - 4.19 (t, 2 H) 4.21 - 4.53 (m, 1 H) 7.31 - 7.58 (m, 2 H) 7.62 - 7.86 (m, 2 H) 7.87 - 8.20 (m, 4 H) 8.58 (d, 1 H)

10 EXAMPLE 73

(3S)-3-[(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)amino]-butanoic acid



15 Obtained (93% yield) from the title compound of Preparation 93 following the same procedure described in Example 62.

LRMS: m/z 485 ($M+1$)⁺

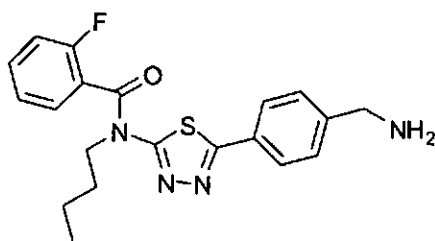
Retention time: 16.43min (method C)

20 ¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.77 (t, 3 H) 1.09 - 1.32 (m, 2 H) 1.39 (d, 3 H) 1.63 - 1.85 (m, 2 H) 2.75 (t, $J=4.49$ Hz, 2 H) 4.11 - 4.27 (m, 2 H) 4.52 - 4.73 (m, 1 H) 7.05 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.38 (m, 2 H) 7.41 - 7.63 (m, 2 H) 7.83 - 7.95 (d, 2 H) 8.07 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H)

EXAMPLE 74

25 **N-{5-[4-(Aminomethyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-fluorobenzamide**

159



To a solution of the title compound of Preparation 47 (1.00 g, 2.61 mmol) in methanol (40mL), hydroxylamine (0.39 g, 5.61 mmol) in water (2 mL) was added and the solution was stirred at room temperature for 2 hours. Zinc (0.37 g, 5.70 mmol) was added and the resulting suspension was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through Celite, washed with methanol and the solvent evaporated under vacuum. The resulting crude was purified according to purification method A and the resulting solid was dissolved in HCl 4N in dioxane (5mL), stirred for 5 hours, concentrated and crystallized with diethyl ether to yield 220 mg (21 %) of the title compound as hydrochloride salt.

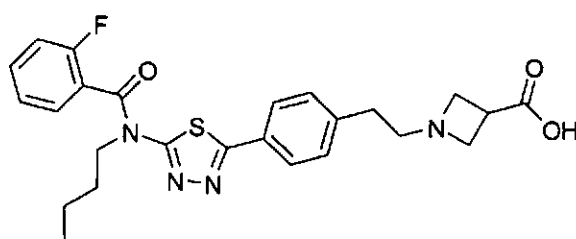
LRMS: m/z 385 (M+1)⁺

Retention time: 10.75min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.70 (t, 3 H) 1.04 - 1.26 (m, 2 H) 1.55 - 1.76 (m, 2 H) 4.00 - 4.15 (m, 4 H) 7.35 - 7.54 (m, 2 H) 7.60 - 7.81 (m, 4 H) 8.06 (d, J=8.20 Hz, 2 H)

EXAMPLE 75

1-[2-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}phenyl)ethyl]azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (11% yield) from the title compound of Preparation 96 following the same procedure described in Example 54.

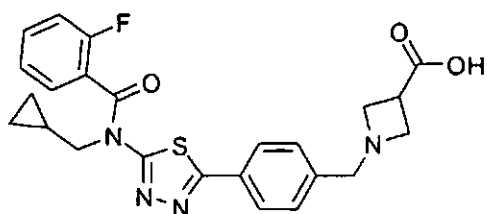
LRMS: m/z 483 (M+1)⁺

Retention time: 13.54min (method C)

EXAMPLE 76

1-(4-{5-[(cyclopropylmethyl)(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid

160
158



Obtained (21% yield) from the title compound of Preparation 99 and azetidine-3-carboxylic acid following the same procedure described for the synthesis of Example 54.

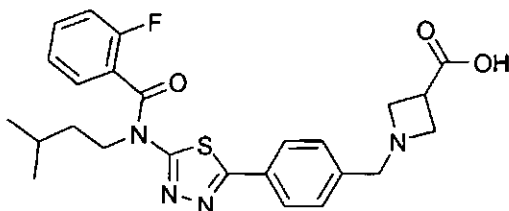
LRMS: m/z 467 ($M+1$)⁺

Retention time: 12.10min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.04 (q, $J=4.82$ Hz, 2 H) 0.26 - 0.47 (m, 2 H) 0.94 - 1.31 (m, 2 H) 3.18 (d, $J=1.95$ Hz, 4 H) 3.37 (br. s., 2 H) 3.57 (s, 2 H) 3.98 (d, $J=6.64$ Hz, 2 H) 7.38 (dd, $J=8.00, 2.15$ Hz, 3 H) 7.52 - 7.79 (m, 3 H) 7.88 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H)

EXAMPLE 77

1-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)(3-methylbutyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (16% yield) from the title compound of Preparation 102 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

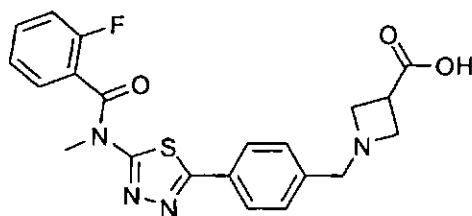
LRMS: m/z 483 ($M+1$)⁺

Retention time: 14.03min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.68 (d, $J=6.64$ Hz, 6 H) 1.30 - 1.67 (m, 3 H) 3.12 - 3.73 (m, 9 H) 4.05 (d, $J=7.81$ Hz, 2 H) 7.45 (d, $J=8.20$ Hz, 3 H) 7.74 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 7.95 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H)

EXAMPLE 78

1-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)(methyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (5% yield) from the title compound of Preparation 105 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

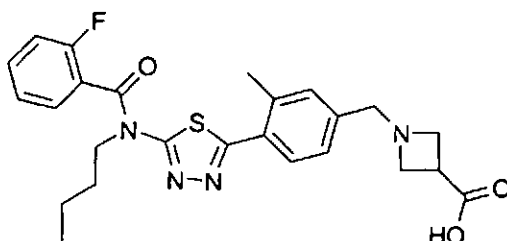
LRMS: m/z 427 ($M+1$)⁺

5 Retention time: 10.16min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.97 - 3.83 (m, 10 H) 7.45 (d, $J=7.42$ Hz, 4 H) 7.58 - 7.81 (m, 2 H) 7.94 (d, $J=7.81$ Hz, 2 H)

EXAMPLE 79

10 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (27% yield) from the title compound of Preparation 111 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

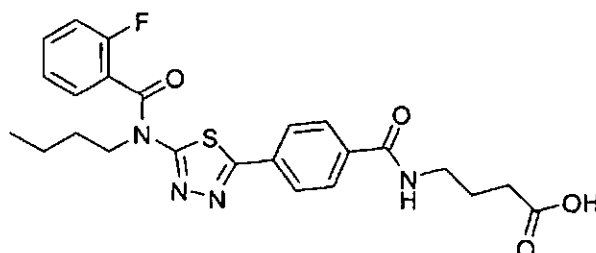
15 LRMS: m/z 483($M+1$)⁺

Retention time: 13.55min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.70 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.02 - 1.27 (m, $J=7.32, 7.32, 7.32, 7.32, 7.03$ Hz, 2 H) 1.67 (quin, $J=7.32$ Hz, 2 H) 3.22 (br. s., 3 H) 3.43 (br. s., 3 H) 3.49 - 3.65 (m, 4 H) 4.07 (t, $J=7.61$ Hz, 2 H) 7.26 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.36 - 7.58 (m, 2 H) 7.67 (d, $J=7.81$ Hz, 2 H)

EXAMPLE 80

25 4-[(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)amino]-butanoic acid

162
~~160~~

Obtained (76% yield) from the title compound of Preparation 112 following the same procedure described for the synthesis of Example 62.

LRMS: m/z 485($M+1$)⁺

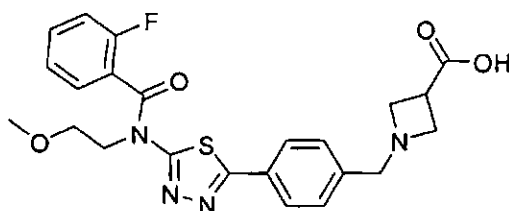
5 Retention time: 16.18min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.77 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.07 - 1.33 (m, 2 H) 1.73 (s, 2 H) 1.90 - 2.13 (m, 2 H) 2.53 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H) 3.57 (q, $J=5.86$ Hz, 2 H) 4.17 (t, 2 H) 6.81 - 6.94 (m, 1 H) 7.14 - 7.38 (m, 2 H) 7.40 - 7.63 (m, 2 H) 7.90 (d, 2 H) 8.04 (d, 2 H)

10

EXAMPLE 81

1-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)(2-methoxyethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid



15

Obtained (28% yield) from the title compound of Preparation 115 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 471($M+1$)⁺

Retention time: 10.78min (method C)

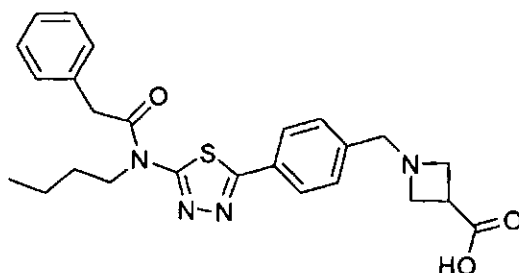
20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.49 - 3.70 (m, 11 H) 4.20 - 4.38 (m, 2 H) 7.33 - 7.51 (m, 4 H) 7.60 - 7.78 (m, 2 H) 7.94 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)

EXAMPLE 82

1-(4-{5-[butyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid

25

163
~~163~~

Obtained (7% yield) from the title compound of Preparation 116 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described for the synthesis of Example 54.

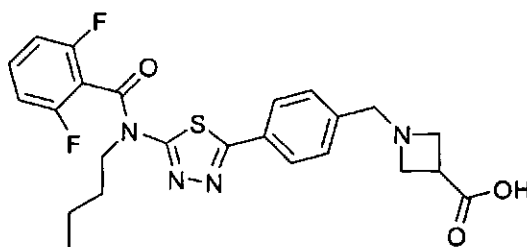
LRMS: m/z 465($M+1$)⁺

5 Retention time: 13.49min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.93 (t, 3 H) 1.28 - 1.52 (m, 2 H) 1.69 (q, 2 H) 3.31 - 3.50 (m, 5 H) 3.63 (s, 2 H) 4.20 (s, 2 H) 4.30 (t, 2 H) 7.28 - 7.47 (m, 7 H) 7.86 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H)

10 **EXAMPLE 83**

1-(4-{5-[butyl(2,6-difluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



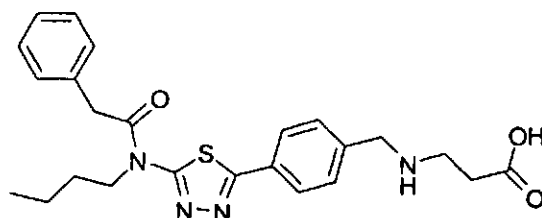
15 Obtained (9% yield) from the title compound of Preparation 117 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 487($M+1$)⁺

Retention time: 11.96min (method C)

20 **EXAMPLE 84**

N-(4-{5-[butyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-beta-alanine



Obtained (41% yield) from the title compound of Preparation 116 and β -alanine following the procedure described for the synthesis of Example 54.

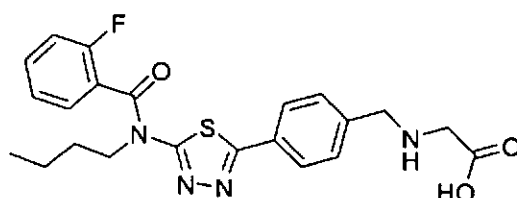
LRMS: m/z 453(M+1)⁺

Retention time: 13.10min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (t, 3 H) 1.30 - 1.48 (m, 2 H) 1.62 - 1.78 (m, 2 H) 2.33 (t, J=6.64 Hz, 2 H) 2.76 (t, 2 H) 3.82 (s, 2 H) 4.17 (s, 2 H) 4.25 (t, 2 H) 7.24 - 7.38 (m, 5 H) 7.47 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=8.20 Hz, 2 H)

EXAMPLE 85

N-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)glycine



Obtained (2% yield) from the title compound of Preparation 47 and glycine following the procedure described in Example 54.

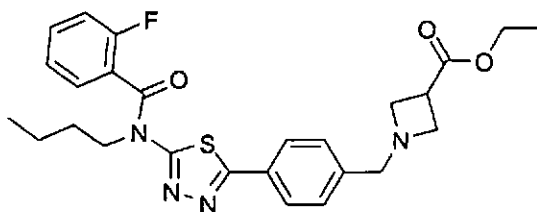
LRMS: m/z 443(M+1)⁺

Retention time: 14.48min (method C)

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.68 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 0.99 - 1.32 (m, J=13.03, 6.78, 6.78, 6.59 Hz, 2 H) 1.48 - 1.83 (m, 2 H) 3.30 - 3.65 (m, 2 H) 3.92 - 4.33 (m, 4 H) 7.10 - 7.33 (m, 2 H) 7.37 - 7.73 (m, 4 H) 7.89 (br. s., 2 H)

EXAMPLE 86

Ethyl 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylate



The title compound of Example 54 (3.00 g, 6.4 mmol) was dissolved in HCl 1.25N in ethanol (12 mL) and the solution was stirred at 75°C for 3 hours and at room temperature overnight. The solvent was evaporated under vacuum and the crude was triturated with diisopropyl ether to give an impure compound which was purified

105 ~~103~~

according to purification method A to yield 20 mg of the title compound (0.6%) as a solid.

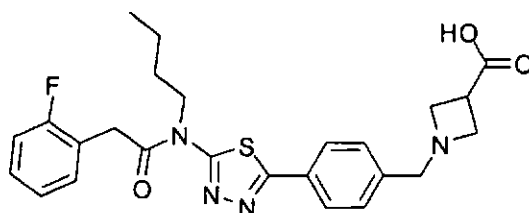
LRMS: m/z 497($M+1$)⁺

Retention time: 12.50min (method C)

- 5 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.61 - 0.77 (m, 3 H) 1.19 (t, $J=7.03$ Hz, 5 H) 1.53 - 1.75 (m, $J=7.81, 7.42, 7.22, 7.22$ Hz, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.43 (d, $J=4.69$ Hz, 2 H) 3.62 (s, 2 H) 3.98 - 4.18 (m, 4 H) 7.44 (d, $J=7.81$ Hz, 4 H) 7.60 - 7.84 (m, 2 H) 7.94 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H)

10 **EXAMPLE 87**

1-[4-(5-{Butyl[(2-fluorophenyl)acetyl]amino}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzyl]azetidine-3-carboxylic acid



- 15 Obtained (28% yield) from the title compound of Preparation 118 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

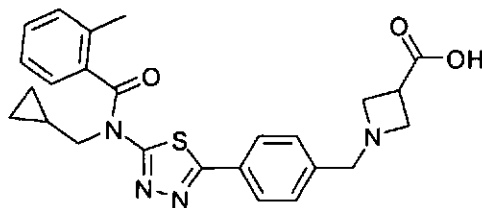
LRMS: m/z 483($M+1$)⁺

Retention time: 13.63min (method C)

- 20 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (t, 3 H) 1.43 (q, 2 H) 1.72 - 1.88 (m, 2 H) 3.52 - 3.66 (m, 7 H) 4.26 (s, 2 H) 4.27 - 4.41 (m, 2 H) 7.11 - 7.30 (m, 3 H) 7.31 - 7.47 (m, 3 H) 7.85 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H)

EXAMPLE 88

- 25 **1-(4-{5-[(Cyclopropylmethyl)(2-methylbenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid**



Obtained (10% yield) from the title compound of Preparation 120 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 463($M+1$)⁺

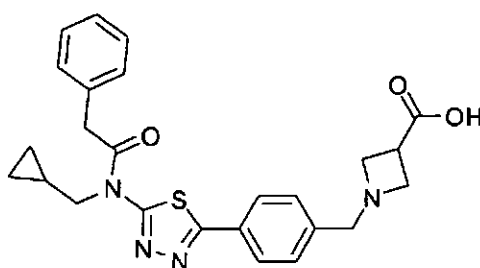
Retention time: 12.62min (method C)

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.53 (d, $J=6.64$ Hz, 2 H) 1.17 (t, $J=7.03$ Hz, 2 H) 1.30 - 1.51 (m, 1 H) 3.12 - 3.65 (m, 5 H) 3.91 - 4.13 (m, 2 H) 4.32 (d, $J=6.64$ Hz, 2 H) 7.41 (d, $J=7.81$ Hz, 4 H) 7.86 (d, $J=8.20$ Hz, 4 H)

5

EXAMPLE 89

1-(4-{5-[(Cyclopropylmethyl)(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



10

Obtained (24% yield) from the title compound of Preparation 122 and azetidine-3-carboxylic acid following the same procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 463($M+1$) $^+$

Retention time: 12.94min (method C)

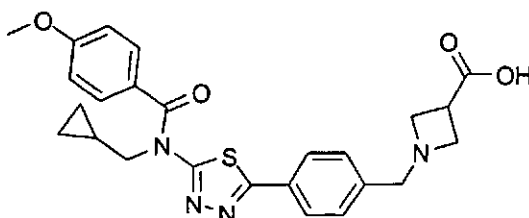
15

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.05 (d, $J=3.51$ Hz, 2 H) 0.41 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H) 1.04 - 1.26 (m, 2 H) 3.42 (m, 2 H) 3.09 - 3.42 (m, 3 H) 3.62 (s, 2 H) 3.96 (d, $J=6.64$ Hz, 2 H) 7.27 - 7.63 (m, 5 H) 7.94 (d, $J=8.20$ Hz, 4 H)

EXAMPLE 90

20

1-(4-{5-[(Cyclopropylmethyl)(4-methoxybenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



25

Obtained (29% yield) from the title compound of Preparation 124 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described for the synthesis of Example 54.

LRMS: m/z 479($M+1$) $^+$

Retention time: 12.27min (method C)

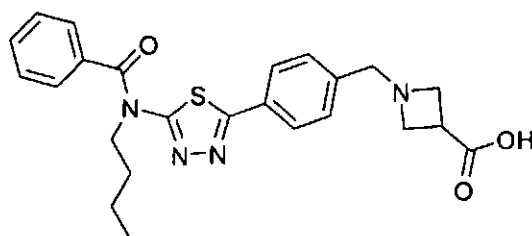
^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.05 - 0.17 (m, 3 H) 0.39 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H) 1.18 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 3.12 - 3.50 (m, 5 H) 3.62 (s, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.17

167
f165

(d, $J=6.64$ Hz, 2 H) 7.09 (d, $J=8.98$ Hz, 2 H) 7.44 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 7.64 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.92 (d, 2 H)

EXAMPLE 91

5 1-(4-{5-[Benzoyl(butyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (20% yield) from the title compound of Preparation 125 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

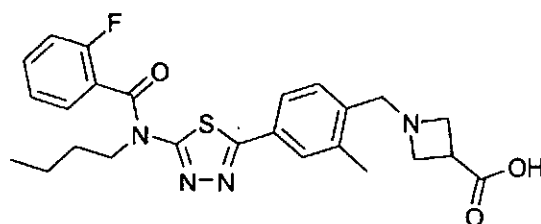
LRMS: m/z 451($M+1$)⁺

Retention time: 12.95min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.71 (t, 3 H) 1.02 - 1.27 (m, 2 H) 1.56 - 1.79 (m, 2 H) 3.61 (s, 2 H) 4.02 - 4.21 (m, 2 H) 7.44 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 7.54 - 7.71 (m, 5 H) 7.92 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H)

EXAMPLE 92

20 1-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2-methylbenzyl)-azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (21% yield) from the title compound of Preparation 129 and azetidine-3-carboxylic acid following the same procedure described in Example 54.

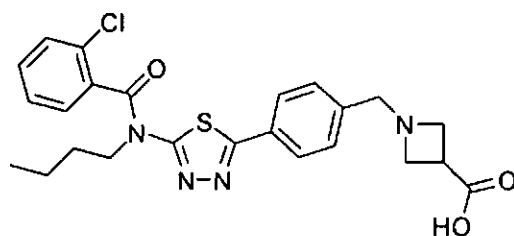
LRMS: m/z 483($M+1$)⁺

Retention time: 13.55min (method C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.70 (t, $J=7.24$ Hz, 3 H) 1.04 - 1.25 (m, 2 H) 1.51 - 1.77 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 3.17 - 3.33 (m, 4 H) 3.53 - 3.66 (m, 2 H) 3.97 - 4.14 (m, 2 H) 7.27 - 7.54 (m, 3 H) 7.57 - 7.87 (m, 4 H)

EXAMPLE 93

1-(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



5

Obtained (48% yield) from the title compound of Preparation 130 and azetidine-3-carboxylic acid following the same procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 485(M+1)⁺

Retention time: 13.69min (method C)

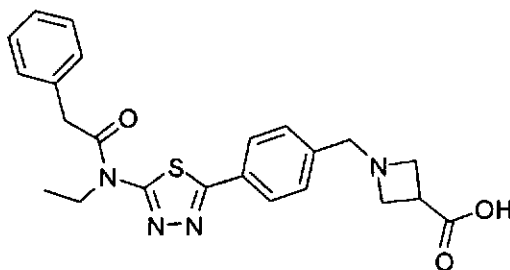
10

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.49 - 0.84 (m, 3 H) 0.94 - 1.30 (m, 2 H) 1.48 - 1.87 (m, 2 H) 3.08 - 3.30 (m, 2 H) 3.52 - 3.70 (m, 2 H) 3.97 - 4.32 (m, 2 H) 7.36 - 7.50 (m, 2 H) 7.51 - 7.83 (m, 3 H) 7.85 - 8.06 (m, 2 H)

EXAMPLE 94

15

1-(4-{5-[Ethyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (20% yield) from the title compound of Preparation 132 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

20

LRMS: m/z 437(M+1)⁺

Retention time: 11.21min (method C)

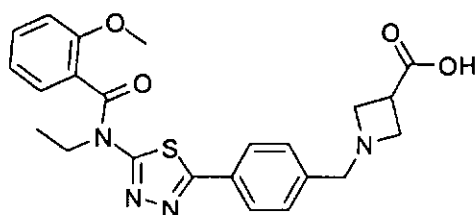
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H) 3.17 - 3.25 (m, 4 H) 3.59 (s, 2 H) 4.19 (s, 2 H) 4.36 (q, $J=6.78$ Hz, 2 H) 7.18 - 7.50 (m, 7 H) 7.85 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H)

25

EXAMPLE 95

1-(4-{5-[Ethyl(2-methoxybenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid

169



Obtained (5% yield) from the title compound of Preparation 135 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described for the synthesis of Example 54.

5 LRMS: m/z 453($M+1$)⁺

Retention time: 11.14min (method C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 (t, $J=6.85$ Hz, 3 H) 3.13 - 3.52 (m, 5

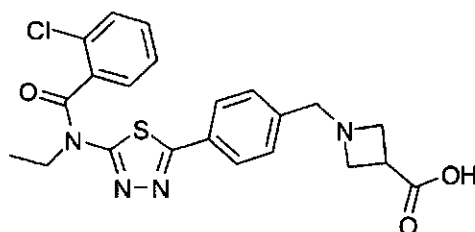
H) 3.62 (br. s., 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.14 (br. s., 2 H) 7.12 (t, $J=7.43$ Hz, 2 H) 7.23

(d, $J=8.22$ Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=13.69$ Hz, 2 H) 7.56 (d, $J=15.26$ Hz, 2 H) 7.92 (d,

10 $J=7.83$ Hz, 1 H)

EXAMPLE 96

1-(4-{5-[(2-Chlorobenzoyl)(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



15

Obtained (7% yield) from the title compound of Preparation 137 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described for the synthesis of Example 54.

LRMS: m/z 457($M+1$)⁺

Retention time: 11.90min (method C)

20 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 (t, $J=6.25$ Hz, 3 H) 3.22 (br. s., 3 H)

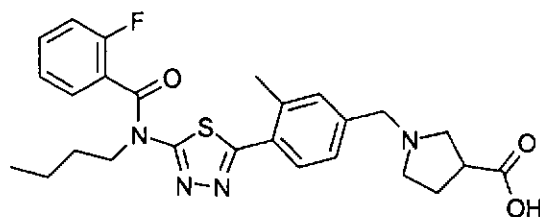
3.40 (d, $J=4.69$ Hz, 2 H) 3.62 (br. s., 1 H) 4.13 (br. s., 2 H) 7.44 (d, $J=7.42$ Hz, 2

H) 7.51 - 7.82 (m, 4 H) 7.94 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H)

EXAMPLE 97

25 1-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid

~~168~~
170



Obtained (19% yield) from the title compound of Preparation 111 and pyrrolidine-3-carboxylic acid following the procedure described for the synthesis of Example 54.

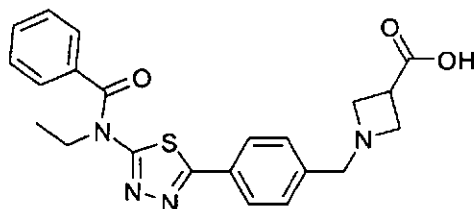
LRMS: m/z 497($M+1$)⁺

5 Retention time: 13.10min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.70 (t, 3 H) 1.07 - 1.24 (m, 2 H) 1.67 (t, $J=8.39$ Hz, 2 H) 1.86 - 2.05 (m, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.57 - 2.81 (m, 2 H) 2.84 - 3.03 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 4.08 (t, 2 H) 7.24 - 7.54 (m, 4 H) 7.59 - 7.79 (m, 3 H)

10 EXAMPLE 98

1-(4-{5-[Benzoyl(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (29% yield) from the title compound of Preparation 138 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

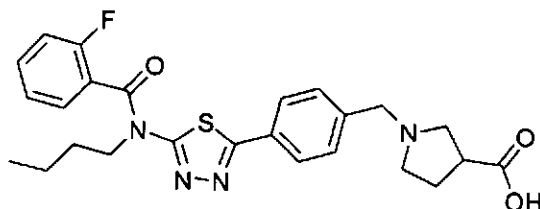
LRMS: m/z 423($M+1$)⁺

Retention time: 11.04min (method C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (t, $J=6.85$ Hz, 3 H) 3.27 (br. s., 3 H) 3.46 (br. s., 2 H) 3.66 (br. s., 2 H) 4.12 (q, $J=7.04$ Hz, 2 H) 7.45 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H) 7.51 - 7.61 (m, 3 H) 7.94 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H).

EXAMPLE 99

1-(4-{5-[Butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid



156
171

Obtained (23% yield) from the title compound of Preparation 47 and pyrrolidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

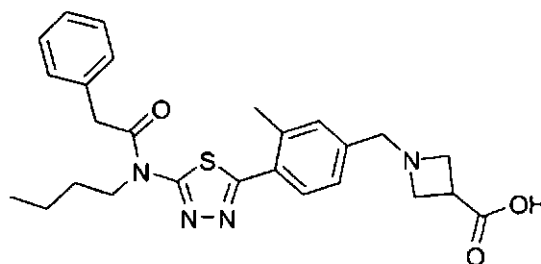
LRMS: m/z 483($M+1$)⁺

Retention time: 11.65min (method C)

5 ¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.73 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.09 - 1.25 (m, 2 H) 1.58 - 1.76 (m, 2 H) 1.90 - 2.09 (m, 3 H) 2.63 - 2.79 (m, 2 H) 2.89 - 3.06 (m, 2 H) 3.68 (br. s., 2 H) 4.08 (t, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.39 - 7.58 (m, 4 H) 7.64 - 7.81 (m, 2 H) 7.91 - 8.04 (m, 2 H)

10 **EXAMPLE 100**

1-[4-{5-[Butyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl]azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (9% yield) from the title compound of Preparation 140 and azetidine-3-carboxylic acid following the same procedure described in Example 54.

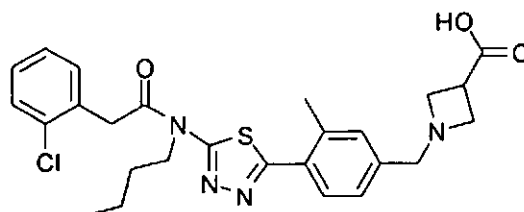
LRMS: m/z 479($M+1$)⁺

Retention time: 14.08min (method C)

15 ¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.94 (t, $J=7.22$ Hz, 3 H) 1.26 - 1.52 (m, 2 H) 1.57 - 1.82 (m, 2 H) 3.20 (br. s., 4 H) 3.56 (br. s., 2 H) 3.99 - 4.40 (m, 4 H) 7.08 - 7.42 (m, 7 H) 7.60 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H)

20 **EXAMPLE 101**

1-[4-{5-[Butyl[(2-chlorophenyl)acetyl]amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl]azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (66% yield) from the title compound of Preparation 144 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described for the synthesis of Example 54.

~~150~~
172

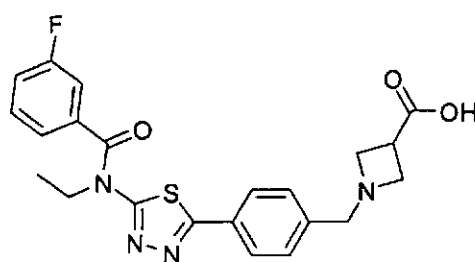
LRMS: m/z 514($M+1$)⁺

Retention time: 15.15min (method C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.99 (t, $J=7.26$ Hz, 3 H) 1.39 - 1.55 (m, $J=14.88$, 7.39, 7.39, 7.26 Hz, 2 H) 1.79 - 1.94 (m, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 3.15 - 3.26 (m, 4 H) 3.56 (s, 2 H) 4.28 - 4.42 (m, 4 H) 7.22 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 2 H) 7.36 (qd, 2 H) 7.41 - 7.52 (m, 2 H) 7.59 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H)

EXAMPLE 102

1-(4-{5-[Ethyl(3-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (10% yield) from the title compound of Preparation 145 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

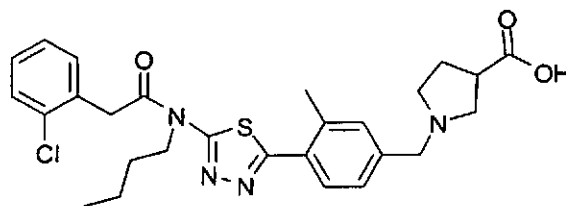
LRMS: m/z 441($M+1$)⁺

Retention time: 11.55min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 (d, $J=5.86$ Hz, 3 H) 3.19 (d, $J=9.76$ Hz, 5 H) 3.61 (br. s., 2 H) 4.08 (br. s., 2 H) 7.44 (d, $J=7.42$ Hz, 3 H) 7.60 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H) 7.93 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H).

EXAMPLE 103

1-[4-(5-{Butyl[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-methylbenzyl]pyrrolidine-3-carboxylic acid



Obtained (10% yield) from the title compound of Preparation 144 and pyrrolidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 528($M+1$)⁺

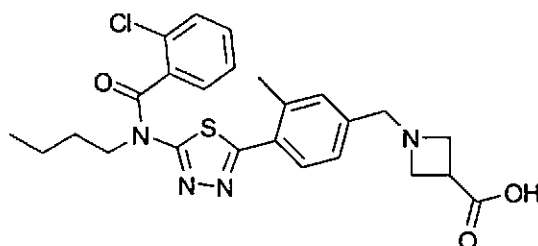
Retention time: 14.52min (method C)

173

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.99 (t, *J*=7.43 Hz, 3 H) 1.37 - 1.56 (m, 3 H) 1.78 - 1.92 (m, 2 H) 1.92 - 2.01 (m, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 2.60 - 2.69 (m, 1 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 2.84 - 3.02 (m, 2 H) 3.52 - 3.66 (m, 3 H) 4.23 - 4.45 (m, 4 H) 7.26 (d, *J*=8.61 Hz, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 3 H) 7.40 - 7.53 (m, 2 H) 7.61 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H)

EXAMPLE 104

1-(4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (25% yield) from the title compound of Preparation 147 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

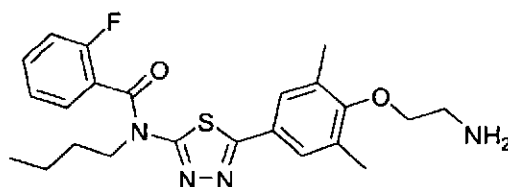
LRMS: *m/z* 499(*M*+1)⁺

Retention time: 14.28min (method C)

1H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.69 (t, *J*=7.22 Hz, 3 H) 0.95 - 1.38 (m, 2 H) 1.39 - 1.96 (m, 2 H) 2.52 (s, 3 H) 3.03 - 3.31 (m, 4 H) 3.32 - 3.48 (m, 2 H) 3.49 - 3.65 (m, 2 H) 6.97 - 7.40 (m, 2 H) 7.40 - 7.93 (m, 5 H)

EXAMPLE 105

N-{5-[4-(2-Aminoethoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-fluorobenzamide



To a 0°C cooled solution of the title compound of Preparation 148 (0.54 g, 1.28 mmol) in THF (6 mL), sodium hydride (108 mg, 2.70 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min. 2-Fluorobenzoyl chloride (428 mg, 2.70 mmol) in THF (5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min and at room temperature for 2 hours. Acetic acid (5 mL) in water (25 mL) was added, it was extracted with ethyl acetate (x2), the organic layers were washed with water, brine,

174 ~~172~~

dried, filtered and the solvent concentrated in vacuo. The crude was dissolved in dioxane (25 mL), 4M hydrochloric acid in dioxane (2 mL, 8 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The solid was filtered off, washed with diethyl ether and dried to yield 335 mg (59% yields) of the title compound as a white crystalline solid.

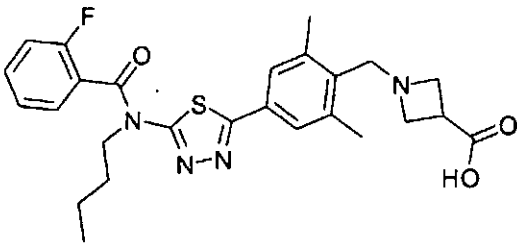
LRMS: m/z 443(M+1)⁺

Retention time: 12.83min (method C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.70 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.03 - 1.25 (m, 2 H) 1.53 - 1.76 (m, 2 H) 2.26 - 2.41 (s, 6 H) 3.17 - 3.35 (m, 2 H) 3.90 - 4.15 (m, J=5.08, 5.08 Hz, 4 H) 7.35 - 7.55 (m, 2 H) 7.60 - 7.80 (m, 4 H) 8.11 - 8.35 (m, 3 H)

EXAMPLE 106

1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzyl)-azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (35% yield) from the title compound of Preparation 152 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

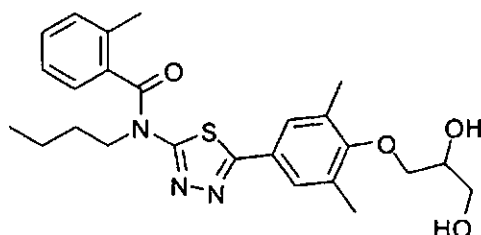
LRMS: m/z 497(M+1)⁺

Retention time: 14.34min (method C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.71 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 1.08 - 1.22 (m, 2 H) 1.57 - 1.74 (m, 2 H) 2.45 (s, 6 H) 3.13 - 3.21 (m, 1 H) 3.26 (t, J=6.46 Hz, 3 H) 3.41 (t, J=6.85 Hz, 3 H) 3.97 - 4.11 (m, 2 H) 7.36 - 7.54 (m, 2 H) 7.57 - 7.81 (m, 4 H)

EXAMPLE 107

N-Butyl-N-{5-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2-methylbenzamide



Obtained (89% yield) from the title compound of Preparation 155 following the procedure described in Preparation 78.

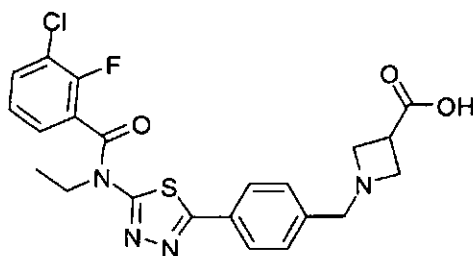
LRMS: m/z 470($M+1$)⁺

5 Retention time: 17.68min (method C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.69 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.03 - 1.20 (m, 2 H) 1.54 - 1.74 (m, $J=6.87$ Hz, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.33 (s, 6 H) 3.43 - 3.55 (m, 2 H) 3.66 - 3.78 (m, 1 H) 3.78 - 3.89 (m, 4 H) 4.69 (s, 1 H) 5.02 (s, 1 H) 7.31 - 7.43 (m, 2 H) 7.44 - 7.57 (m, 2 H) 7.67 (s, 2 H)

10 EXAMPLE 108

1-(4-{5-[(3-Chloro-2-fluorobenzoyl)(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid



15 Obtained (19% yield) from the title compound of Preparation 157 and azetidine-3-carboxylic acid following the experimental procedure described in Example 54.

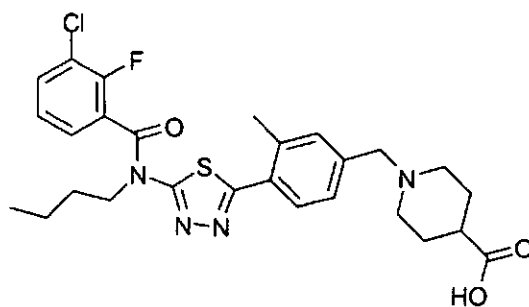
LRMS: m/z 475($M+1$)⁺

Retention time: 12.38min (method C)

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.11 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 25.3$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 0H), 7.68 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

25 EXAMPLE 109

1-(4-{5-[Butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)piperidine-4-carboxylic acid

176
H4

Obtained (27% yield) from the title compound of Preparation 160 and piperidine-4-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

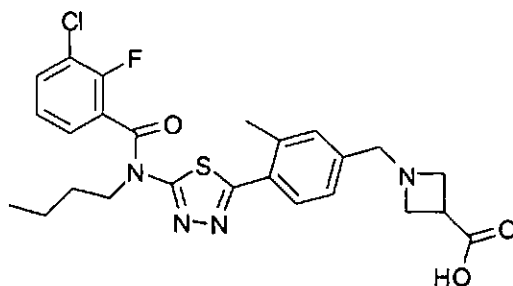
LRMS: m/z 546($M+1$)⁺

5 Retention time: 13.48min (method C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.73 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.12 - 1.24 (m, $J=14.61$, 7.57, 7.57, 7.38 Hz, 2 H) 1.69 (quin, $J=7.52$ Hz, 2 H) 1.76 - 1.90 (m, 2 H) 2.00 - 2.11 (m, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 3.36 (br. s., 4 H) 4.06 (t, 2 H) 4.29 - 4.35 (m, 1 H) 4.35 - 4.40 (m, 0 H) 7.47 (t, $J=8.01$ Hz, 1 H) 7.53 - 7.68 (m, 2 H) 7.75 (t, $J=7.82$ Hz, 1 H) 7.81 - 7.91 (m, 2 H)

EXAMPLE 110

1-(4-{5-[Butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid



Obtained (20% yield) from the title compound of Preparation 160 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

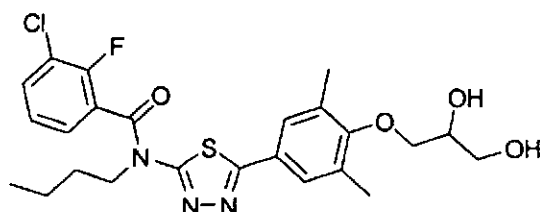
LRMS: m/z 518($M+1$)⁺

20 Retention time: 14.80min (method C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.72 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.12 - 1.24 (m, 2 H) 1.62 - 1.74 (m, $J=7.82$, 7.52, 7.38, 7.38 Hz, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 3.36 - 3.43 (m, 1 H) 3.54 - 3.69 (m, 2 H) 4.06 (t, 2 H) 4.15 - 4.21 (m, 2 H) 4.40 (br. s., 2 H) 7.42 - 7.54 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.71 - 7.78 (m, 1 H) 7.80 (d, $J=8.21$ Hz, 1 H) 7.87 (t, $J=7.82$ Hz, 1 H)

EXAMPLE 111

N-Butyl-3-chloro-N-{5-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2-fluorobenzamide



Obtained (95% yield) from the title compound of Preparation 161 following the experimental procedure described in Preparation 78.

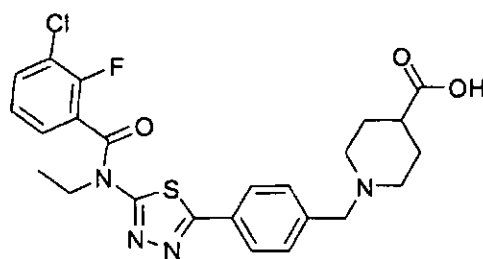
LRMS: m/z 509($M+1$)⁺

Retention time: 18.34min (method C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.72 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.10 - 1.22 (m, 2 H) 1.60 - 1.72 (m, 2 H) 2.33 (s, 6 H) 3.49 (t, $J=5.67$ Hz, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 1 H) 3.77 - 3.90 (m, 2 H) 3.99 - 4.09 (m, 2 H) 4.64 (t, $J=5.67$ Hz, 1 H) 4.96 (d, $J=5.08$ Hz, 1 H) 7.45 (t, $J=7.82$ Hz, 1 H) 7.68 (s, 2 H) 7.74 (t, $J=6.25$ Hz, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H)

EXAMPLE 112

1-(4-{5-[(3-chloro-2-fluorobenzoyl)(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-piperidine-4-carboxylic acid



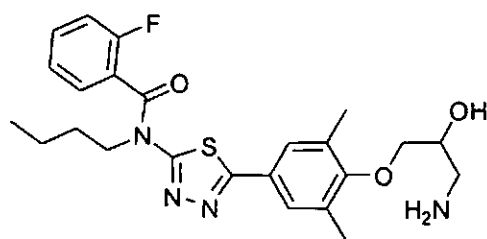
Obtained (89% yield) from the title compound of Preparation 157 and piperidine-4-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 503($M+1$)⁺

Retention time: 11.55min (method C)

EXAMPLE 113

N-{5-[4-(3-Amino-2-hydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-fluorobenzamide



To a solution of the title compound of Preparation 159 (123 mg, 0.20 mmol) in THF (5 mL) and methanol (5 mL), Pd/C 10% was added (180 mg) and the reaction mixture was hydrogenated at 28 psi for 20 hours. The catalyst was filtered and the solvent was evaporated under vacuum to yield a crude product that was purified following purification method A to give 43 mg (43%) of the title compound.

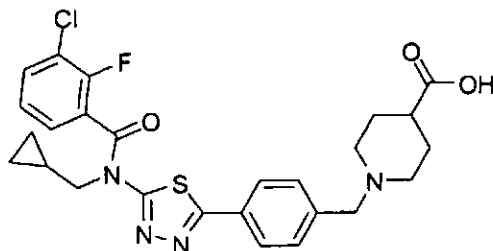
LRMS: m/z 473(M+1)⁺

Retention time: 12.48min (method C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.33 (m, 6H), 3.80 (m, 1H), 4.07 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.06 (dt, J = 24.3, 17.7 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 11.7 Hz, 1H).

EXAMPLE 114

1-(4-{5-[(3-Chloro-2-fluorobenzoyl)(cyclopropylmethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)piperidine-4-carboxylic acid



Obtained (6% yield) from the title compound of Preparation 163 and piperidine-6-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

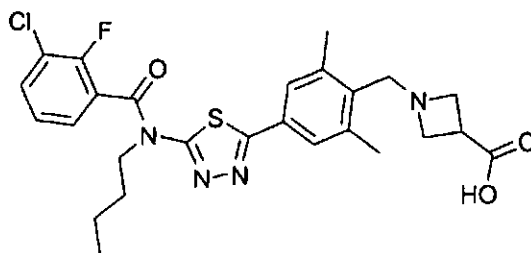
LRMS: m/z 530(M+1)⁺

Retention time: 12.51min (method C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.13 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 0.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.11 (dd, J = 24.6, 17.6 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 17.8, 10.7 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 24.1 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.06 (m, 1H).

EXAMPLE 115

1-(4-{5-[Butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid



5

Obtained (16% yield) from the title compound of Preparation 166 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described for the synthesis of Example 54.

LRMS: m/z 532($M+1$)⁺

Retention time: 15.13min (method C)

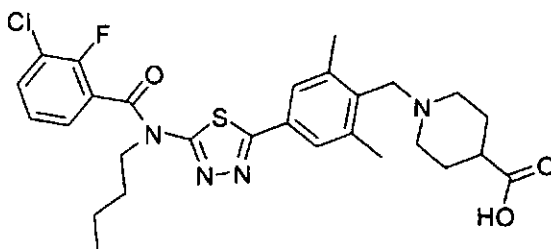
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.72 (t, $J=7.23$ Hz, 3 H) 1.04 - 1.25 (m, 2 H) 1.67 (quin, $J=7.42$ Hz, 2 H) 2.50 (s, 6 H) 3.35 (m, 3 H) 4.05 (t, 2 H) 4.12 - 4.74 (m, 2 H) 7.47 (t, $J=7.82$ Hz, 1 H) 7.65 - 7.83 (m, 3 H) 7.82 - 7.97 (m, 1 H)

EXAMPLE 116

15

1-(4-{5-[Butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)piperidine-4-carboxylic acid



20

Obtained (68% yield) from the title compound of Preparation 166 and piperidine-4-carboxylic acid following the experimental procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 560($M+1$)⁺

Retention time: 13.78min (method C)

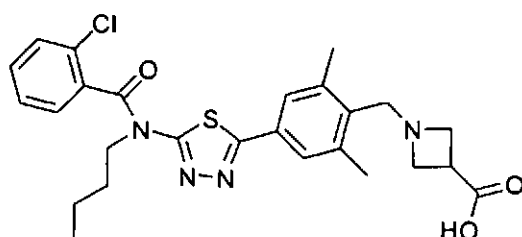
25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.72 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.09 - 1.25 (m, 2 H) 1.57 - 1.76 (m, 2 H) 1.79 - 2.21 (m, 5 H) 2.55 (s, 6 H) 3.11 - 3.56 (m, 4 H) 4.05 (t, 2 H) 4.40 (d, $J=4.69$ Hz, 2 H) 7.47 (t, $J=7.82$ Hz, 1 H) 7.76 (t, 1 H) 7.82 (s, 2 H) 7.88 (td, $J=7.82, 1.56$ Hz, 1 H)

EXAMPLE 117

180
178

1-(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)-azetidine-3-carboxylic acid



- 5 Obtained (20% yield) from the title compound of Preparation 169 and azetidine-3-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

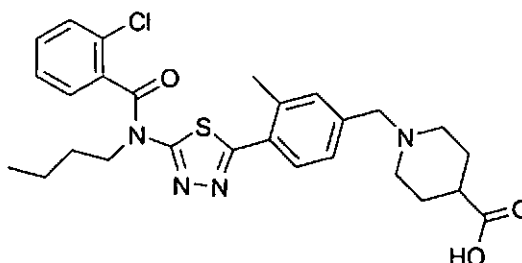
LRMS: m/z 514($M+1$)⁺

Retention time: 14.43min (method C)

- 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.41 - 0.88 (m, 3 H) 0.99 - 1.34 (m, 2 H)
10 1.45 - 1.90 (m, 2 H) 2.45 (s, 6 H) 3.04 - 3.51 (m, 6 H) 3.61 (t, 2 H) 7.14 - 8.11
(m, 6 H)

EXAMPLE 118

- 15 **1-(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-piperidine-4-carboxylic acid**

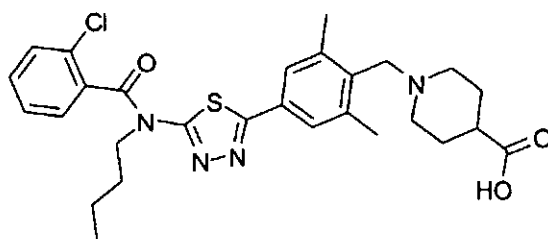


Obtained (18% yield) from the title compound of Preparation 147 and piperidine-4-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

- 20 LRMS: m/z 528($M+1$)⁺
Retention time: 12.35min (method C)
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.70 (t, $J=7.23$ Hz, 3 H) 1.08 - 1.21 (m, 2 H)
1.59 - 1.86 (m, 4 H) 2.05 (br. s., 4 H) 2.55 - 2.61 (m, 3 H) 2.91 - 3.05 (m, 2 H)
3.29 (br. s., 1 H) 3.43 (d, $J=12.90$ Hz, 1 H) 3.84 (br. s., 1 H) 4.15 (br. s., 1 H)
25 4.28 - 4.42 (m, 2 H) 7.51 - 7.66 (m, 4 H) 7.68 - 7.72 (m, 1 H) 7.77 (d, $J=7.42$ Hz,
1 H) 7.82 - 7.88 (m, 1 H)

EXAMPLE 119

1-(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)-piperidine-4-carboxylic acid



5 Obtained (7% yield) from the title compound of Preparation 169 and piperidine-4-carboxylic acid following the procedure described in Example 54.

LRMS: m/z 542($M+1$)⁺

Retention time: 13.85min (method C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.69 (t, $J=7.23$ Hz, 3 H) 1.05 - 1.25 (m, 2 H)
 10 H) 1.54 - 1.81 (m, 2 H) 1.81 - 2.18 (m, 4 H) 2.55 (s, 6 H) 3.16 - 3.33 (m, 2 H)
 3.42 - 3.53 (m, 2 H) 3.74 - 3.94 (m, 1 H) 4.04 - 4.24 (m, 1 H) 4.30 - 4.53 (m, 2 H)
 H) 7.43 - 7.93 (m, 6 H)

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

15

35S-GTP- γ binding assay:

The effect of the compounds was measured using a 35S-GTP γ S binding assay. Briefly, membranes were incubated in a buffer containing 20 mM HEPES pH 7.4, 100 mM
 20 NaCl, 10 mM MgCl₂, 10 μ M GDP, 50 μ g/ml saponin and 0.2% fatty acid-free BSA at various concentrations (0.1 nM-10 μ M) and 0.1 nM 35S-GTP γ S. 10 μ M S1P was used as 100% maximum efficacy. The assay was incubated for 90 min at room temperature with gentle mixing, and terminated by filtrating the reaction mixture through GF/C filter plates using the Manifold Filtration System. The filters were immediately washed with
 25 sodium phosphate pH 7.4 buffers. After drying the filter plate's scintillant liquid were added to each well and 35S-GTP γ S binding was measured on a Trilux Scintillation Counter.

The results are shown in Table 1.

30

Table 1

EXAMPLES	EC ₅₀ (nM)
8	6.2

182 ~~180~~

9	4.4
19	8.3
31	3.4
32	64.2
39	3.8
46	36.0
48	115.5
49	88.7
53	46.3
59	2.3
69	55
87	1.4
97	2
105	0.45
108	7.0
111	0.15
113	1.52
118	4.42

The 2-amidothiadiazoole derivatives of the invention may also be combined with other active compounds in the treatment of diseases known to be susceptible to improvement by treatment with a sphingosine-1-phosphate receptor agonist (S1P1).

5

The combinations of the invention can optionally comprise one or more additional active substances which are known to be useful in the treatment of autoimmune diseases, chronic immune and inflammatory diseases, transplant rejection, malignant neoplastic diseases, angiogenic-related disorders, pain, neurological diseases, viral and infectious diseases, such as (a) beta interferons such as Betaseron, Avonex or Rebif, (b), immunomodulators such as glatiramer acetate, (c) inhibitors of DNA synthesis and repair, such as Mitoxantrone, (d) anti-alpha 4 integrin antibodies, such as Natalizumab (Tysabri), (e) alpha 4 integrin antagonists such as R-1295 , TBC-4746, CDP-323, ELND-002, Finategrast and TMC-2003, (f), dyhydrofolate reductase inhibitors, such as Methotrexate or CH-1504, (g) glucocorticoids such as prednisone or methylprednisolone, (h), DHODH inhibitors such as Teriflunomide, (i) fumaric acid esters, such as BG-12, (j) immunomodulators such as Laquinimod, (k) anti-CD20 monoclonal antibodies such as Rituximab, Ocrelizumab Ofatumumab or TRU-015, (l)

10

15

183 181

anti-CD52 such as alemtuzumab, (m) anti-CD25 such as daclizumab, (n) anti-CD88, such as eculizumab or pexelizumab, (o) calcineurin inhibitors such as cyclosporine A or tacrolimus, (p) IMPDH inhibitors, such as mycophenolate mophetyl, (q) cannabinoid receptor agonists such as Sativex, (r) chemokine CCR1 antagonists such as MLN-
5 3897 or PS-031291, (s) chemokine CCR2 antagonists such as INCB-8696, (t) interferon alpha such as Sumiferon MP, (u) NF-kappaB activation inhibitors such as FAE and MLN-0415, (v) JAK inhibitors such as CP-690550 or INCB018424, (w) Syk inhibitors, such as R-112, (x) PKC inhibitors, such as NVP-AEB071, (y) phosphodiesterase IV inhibitors such as GRC-4039, (z) P38 Inhibitors such as ARRY-
10 797, and (aa) MEK inhibitors, such as ARRY-142886 or ARRY-438162

The combinations of the invention may be used in the treatment of disorders which are susceptible to amelioration by sphingosine-1-phosphate receptors agonists (S1P1). Thus, the present application encompasses methods of treatment of these disorders,
15 as well as the use of the combinations of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of these disorders.

Preferred examples of such disorders are multiple sclerosis, transplant rejection, systemic lupus erythematosus, asthma, psoriasis, rheumatoid arthritis, psoriatic
20 arthritis and Crohn's disease, more preferably multiple sclerosis, transplant rejection, asthma and rheumatoid arthritis, and most preferably multiple sclerosis.

The active compounds in the combinations of the invention may be administered by any suitable route, depending on the nature of the disorder to be treated, e.g. orally (as
25 syrups, tablets, capsules, lozenges, controlled-release preparations, fast-dissolving preparations, etc); topically (as creams, ointments, lotions, nasal sprays or aerosols, etc); by injection (subcutaneous, intradermic, intramuscular, intravenous, etc.) or by inhalation (as a dry powder, a solution, a dispersion, etc).

30 The active compounds in the combination, i.e. the sphingosine-1-phosphate agonist of the invention, and the other optional active compounds may be administered together in the same pharmaceutical composition or in different compositions intended for separate, simultaneous, concomitant or sequential administration by the same or a different route.

35

One execution of the present invention consists of a kit of parts comprising a sphingosine-1-phosphate agonist of the invention together with instructions for

simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with another active compound useful in the treatment of multiple sclerosis, transplant rejection, systemic lupus erythematosus, asthma, psoriasis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and Crohn's disease,

5

Another execution of the present invention consists of a package comprising a sphingosine-1-phosphate agonist of formula (I) and another active compound useful in the treatment of multiple sclerosis, transplant rejection, systemic lupus erythematosus, asthma, psoriasis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and Crohn's disease,

10

The pharmaceutical formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy.

15

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

20

A syrup formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, peanut oil, olive oil, glycerine or water with flavouring or colouring agent.

25

Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include magnesium stearate, talc, gelatine, acacia, stearic acid, starch, lactose and sucrose.

30

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, lubricating, surface active or dispersing agent. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

35

The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein.

183

~~183~~

Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers in a hard gelatine capsule.

Where the composition is in the form of a soft gelatine capsule any pharmaceutical carrier routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils, and are incorporated in a soft gelatine capsule.

Dry powder compositions for topical delivery to the lung by inhalation may, for example, be presented in capsules and cartridges of for example gelatine or blisters of for example laminated aluminium foil, for use in an inhaler or insufflator. Formulations generally contain a powder mix for inhalation of the compound of the invention and a suitable powder base (carrier substance) such as lactose or starch. Use of lactose is preferred. Each capsule or cartridge may generally contain between 2 µg and 150 µg of each therapeutically active ingredient. Alternatively, the active ingredient (s) may be presented without excipients.

Packaging of the formulation for inhalation may be carried out by using suitable inhaler devices such as the Novolizer SD2FL which is described in the following patent applications: WO 97/000703, WO 03/000325 and WO 03/061742.

Typical compositions for nasal delivery include those mentioned above for inhalation and further include non-pressurized compositions in the form of a solution or suspension in an inert vehicle such as water optionally in combination with conventional excipients such as buffers, anti-microbials, tonicity modifying agents and viscosity modifying agents which may be administered by nasal pump.

Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a medicated plaster, patch or membrane.

Preferably the composition is in unit dosage form, for example a tablet, capsule or metered aerosol dose, so that the patient may administer a single dose.

186

10/1

The amount of each active which is required to achieve a therapeutic effect will, of course, vary with the particular active, the route of administration, the subject under treatment, and the particular disorder or disease being treated.

- 5 Effective doses are normally in the range of 2-2000 mg of active ingredient per day. Daily dosage may be administered in one or more treatments, preferably from 1 to 4 treatments, per day. Preferably, the active ingredients are administered once or twice a day.
- 10 When combinations of actives are used, it is contemplated that all active agents would be administered at the same time, or very close in time. Alternatively, one or two actives could be taken in the morning and the other (s) later in the day. Or in another scenario, one or two actives could be taken twice daily and the other (s) once daily, either at the same time as one of the twice-a-day dosing occurred, or separately.
- 15 Preferably at least two, and more preferably all, of the actives would be taken together at the same time. Preferably, at least two, and more preferably all actives would be administered as an admixture.

The following preparations forms are cited as formulation examples:

20

COMPOSITION EXAMPLE 1

50,000 capsules, each containing 100 mg of N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-naphthamide (active ingredient), were prepared according to the following formulation:

25

Active ingredient	5 Kg
Lactose monohydrate	10 Kg
Colloidal silicon dioxide	0.1 Kg
Corn starch	1 Kg
Magnesium stearate	0.2 Kg

Procedure

- 30 The above ingredients were sieved through a 60 mesh sieve, and were loaded into a suitable mixer and filled into 50,000 gelatine capsules.

187 785

COMPOSITION EXAMPLE 2

50,000 tablets, each containing 50 mg of N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-naphthamide (active ingredient), were prepared from the

5 following formulation:

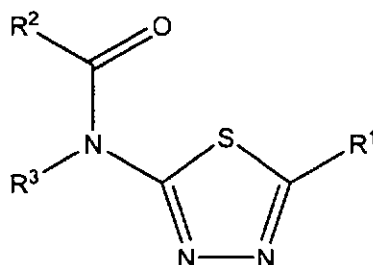
Active ingredient	2.5 Kg
Microcrystalline cellulose	1.95 Kg
Spray dried lactose	9.95 Kg
Carboxymethyl starch	0.4 Kg
Sodium stearyl fumarate	0.1 Kg
Colloidal silicon dioxide	0.1 Kg

Procedure

- 10 All the powders were passed through a screen with an aperture of 0.6 mm, then mixed in a suitable mixer for 20 minutes and compressed into 300 mg tablets using 9 mm disc and flat bevelled punches. The disintegration time of the tablets was about 3 minutes.

Claims

1. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or N-oxide thereof



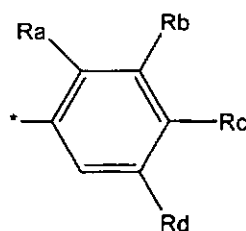
5

Formula (I)

wherein

R¹ represents:

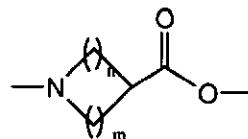
- 10 ➤ an 8 to 10 membered bicyclic N-containing heteroaryl group optionally substituted by one or more substituents selected from halogen atoms, hydroxycarbonyl groups, C₁₋₄ alkyl groups, C₁₋₄ haloalkyl groups, C₁₋₄ alkoxy groups and C₃₋₄ cycloalkyl groups;
- 15 ➤ a pyridyl group substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, hydroxy groups, hydroxycarbonyl groups, C₁₋₄ alkyl groups, C₁₋₄ haloalkyl groups, C₁₋₄ alkoxy groups, C₃₋₄ cycloalkyl groups and, -NR'R'' groups, wherein R' represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group and R'' represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by a hydroxy group;
- 20 ➤ a pyridinone group substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, C₁₋₄ alkyl groups and C₁₋₄ haloalkyl groups; or
- a group of formula:



wherein:

- 25 • Ra represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group,
- Rb represents a hydrogen atom, halogen atom or C₁₋₄ alkyl group,
- Rd represents a hydrogen atom, a C₁₋₄ alkyl group or a C₃₋₄ cycloalkyl group,

- 5
- Rc represents a hydroxy group; a C₁₋₄ alkoxy group which is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups, C₁₋₃ alkoxy groups, hydroxycarbonyl groups, C₁₋₄ alkoxycarbonyl groups and NHR⁴ groups, wherein R⁴ represents a hydrogen atom; or Rc is a C₂₋₄ acyl group or a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group, or Rc represents -(CH₂)₍₀₋₄₎-L-R⁵ wherein L represents -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)₂NH-, -NH-, -CONHS(O)₂- or a group of formula:



- 10
- wherein n and m independently are integer from 1 to 2, and R⁵ represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group;

R² represents:

- 15
- a monocyclic or bicyclic C₅₋₁₀ aryl group optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, C₁₋₄ alkyl groups, C₁₋₄ alkoxy groups and phenyl groups, wherein the alkyl group is optionally substituted by one or more halogen atoms,
 - a monocyclic or bicyclic 5-10 membered heteroaryl group comprising one or more heteroatoms selected from N, S and O optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkoxy groups, wherein the C₁₋₄ alkyl group is optionally substituted by one or more halogen atoms,
 - a dihydrobenzodioxine group or a benzyl group which is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms,

and

25

R³ represents:

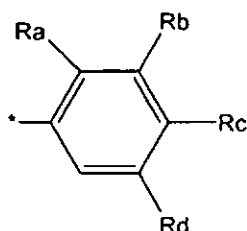
- a linear or branched C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl, di-alkylamino-C₁₋₄alkyl group, or phenyl-C₁₋₄alkyl group;

- 30
- With the proviso that when Rc represents a methoxy or ethoxy group, then one of Rb or Rd can not be a hydrogen atom;

With the additional proviso that the compound of formula (I) is not *N*-methyl-*N*-(5-(6-methylpyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)nicotinamide, nor *N*-methyl-*N*-(5-(6-methylpyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)isonicotinamide.

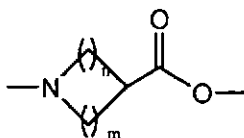
5 2. A compound according to claim 1, wherein R^5 represents a hydrogen atom or a linear or branched C_{1-4} alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group.

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein R^1 represents an
 10 imidazo[1,2-*a*]pyridyl group; a pyridyl group which is substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl groups and C_{1-4} alkoxy groups; a pyridinone group substituted with a chlorine atom; or a group of formula:



wherein:

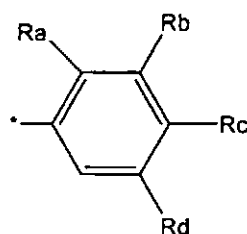
- Ra represents a hydrogen atom or a methyl group,
- 15 • Rb represents a hydrogen atom, halogen atom or C_{1-4} alkyl group,
- Rd represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,
- Rc represents a hydroxy group, a C_{1-4} alkoxy group which is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups or C_{1-3} alkoxy groups, or Rc represents $-(CH_2)_{(0-2)}-L-R^5$, wherein L represents $-C(O)NH-$, $-NH-$, or a group of formula:
- 20



wherein n and m independently are integers from 1 to 2, and R^5 represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group.

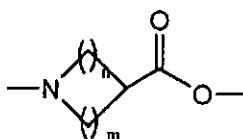
25 4. A compound according to any one of the preceding claims, wherein R^1 represents a pyridyl group substituted with one or two substituents selected from halogen atoms, C_{1-4} alkyl groups and C_{1-4} alkoxy groups; or a group of formula:

191/189



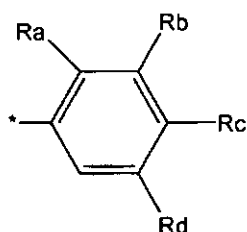
wherein:

- Ra represents a hydrogen atom,
- Rb represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group,
- Rd represents a hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl group,
- Rc represents a hydroxy group, a C₁₋₄ alkoxy group which is optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy groups, or Rc represents $-(CH_2)_{(0-2)}-L-R^5$, wherein L represents $-C(O)NH-$, $-NH-$, or a group of formula:



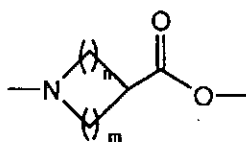
wherein n and m independently are integers from 1 to 2, and R⁵ represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group.

5. A compound according to any one of the preceding claims, wherein R₁ represents a pyridyl group substituted with one or two substituents selected from chlorine atoms, methyl and methoxy groups; or a group of formula:



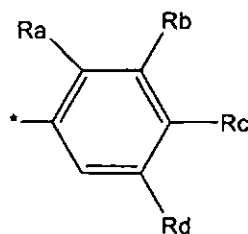
wherein:

- Ra represents a hydrogen atom,
- Rd represents a hydrogen atom or methyl group,
- Rb represents a hydrogen atom or methyl group,
- Rc represents a hydroxy group, a C₁₋₄ alkoxy group which is optionally substituted by one or more substituents selected from hydroxy groups; or Rc represents $-(CH_2)_{(0-1)}-L-R^5$, wherein L represents $-C(O)NH-$, $-NH-$, or a group of formula:



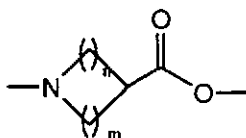
wherein both n and m have a value of 1, and R^5 represents a hydrogen atom or a C_{1-2} alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group.

- 5 6. A compound according to any one of the preceding claims, wherein R^2 represents a phenyl group substituted by one substituent selected from a halogen atom, a C_{1-4} alkyl group and a C_{1-4} alkoxy group, wherein the alkyl group is optionally substituted by one or more halogen atoms; or R^2 represents a monocyclic N-containing 5-10 membered heteroaryl group which is substituted by a halogen atom.
- 10 7. A compound according to any one of the preceding claims, wherein R^2 represents a phenyl group which is substituted with one substituent selected from a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl, a trifluoromethyl or a methoxy group; or R^2 represents a pyridyl group which is substituted with a fluorine atom.
- 15 8. A compound according to any one of the preceding claims, wherein R^2 represents a phenyl group substituted with one substituent selected from a fluorine atom, a chlorine atom or a methoxy group.
- 20 9. A compound according to any one of claims 1 to 8, wherein R^3 represents a linear C_{3-8} alkyl group or a C_{3-4} cycloalkyl- C_{1-2} alkyl group.
- 25 10. A compound according to any one of the preceding claims, wherein R^3 represents a propyl, butyl or cyclopropylmethyl group.
- 30 11. A compound according to any one of the preceding claims, wherein R^3 represents a butyl or a cyclopropylmethyl group.
12. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein R^1 represents a pyridyl group substituted with one or two substituents selected from chlorine atoms, methyl and methoxy groups; or a group of formula:



wherein:

- Ra represents a hydrogen atom,
- Rb represents a hydrogen atom or methyl group,
- 5 • Rd represents a hydrogen atom or methyl group,
- Rc represents a hydroxy group, a C₁₋₄ alkoxy group which is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups; or Rc represents $-(CH_2)_{(0-1)}-L-R^5$, wherein L represents $-C(O)NH-$, $-NH-$, or a group of formula:

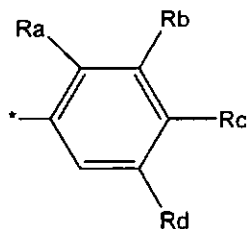


10 wherein both n and m have a value of 1, and R⁵ represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group;

15 R² represents a phenyl group substituted with one substituent selected from a fluorine atom, a chlorine atom and a methoxy group;

and R³ represents a butyl or a cyclopropylmethyl group.

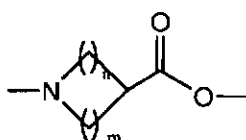
13. A compound according to claim 1, wherein R¹ represents a group of formula:



20 wherein:

- Ra represents a hydrogen atom,
- Rb represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group,
- Rd represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group,

- 194 ~~192~~
- R_c represents a C_{1-4} alkoxy group which is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups or $-NH_2$ groups, or R_c represents $-(CH_2)_{(0-1)}-L-R^5$, wherein L represents a group of formula:



- 5 wherein both n and m have a value of 2, and R^5 represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group;

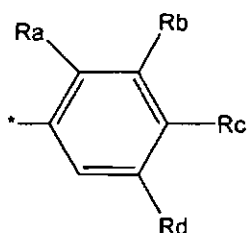
R^2 represents a phenyl group substituted with one or two substituents selected from a fluorine atom or a chlorine atom;

10

and R^3 represents a butyl or a cyclopropylmethyl group.

14. A compound according to claim 1, wherein R^1 represents:

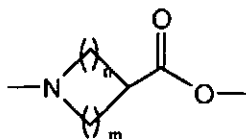
- an imidazo [1, 2-a] pyridyl group;
- 15 - a pyridyl group substituted with one or two substituents selected from chlorine atoms, methyl groups and methoxy groups;
- a pyridone group optionally substituted with a chlorine atom or a methyl group;
- or
- a group of formula:



20

wherein

- R_a represents a hydrogen atom or a methyl group,
- R_b represents a hydrogen atom, a chlorine atom or a methyl group,
- R_d represents a hydrogen atom or a methyl group,
- 25 • R_c represents a hydroxy group; a C_{1-4} alkoxy group which is optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy groups, methoxy groups, hydroxycarbonyl groups, C_{1-4} alkoxy carbonyl groups and $-NH_2$ groups; or R_c represents $-(CH_2)_{(0-2)}-L-R^5$, wherein L represents $-CO(O)-$, $-C(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-NH-$ or a group of formula:



wherein n and m independently are integers of 1 or 2, and R^5 represents a hydrogen atom or a linear or branched C_{1-3} alkyl group optionally substituted by a hydroxycarbonyl group;

5

R^2 represents:

- a phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or two substituents selected from chlorine atoms, fluorine atoms, methyl groups, trifluoromethyl groups, C_{1-4} alkoxy groups and phenyl groups;
- a pyridine group optionally substituted with a fluorine atom;
- a dihydrobenzodioxine group or a benzyl group; and

10

R^3 represents a linear or branched C_{1-5} alkyl, cyclopropylmethyl, methoxypropyl, diethylaminopropyl or phenylethyl group.

15

15. A compound according to claim 1 which is one of:

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-3-methoxy-benzamide

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-naphthamide

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butylbiphenyl-4-carboxamide

20

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-4-butoxy-N-butylbenzamide

N-{5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butylbenzamide

3-(4-(5-(N-butyl-3-methoxybenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)propanoic acid

N-butyl-2-chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl] benzamide

N-butyl-2-chloro-N-[5-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

25

N-butyl-2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

N-butyl-3-methoxy-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

30

N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-naphthamide

N-butyl-2,6-dichloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide

N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-(trifluoromethyl)benzamide

35

N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-phenylacetamide

- N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-naphthamide
N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxamide
N-butyl-2-methoxy-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
5 N-Butyl-3-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
N-Butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]nicotinamide
N-Butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]pyridine-2-carboxamide
10 N-Butyl-6-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]pyridine-2-carboxamide
N-butyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methylbenzamide
2-chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-methylbenzamide
N-butyl-2-chloro-N-[5-(4-methoxy-3-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
15 N-butyl-2-chloro-N-[5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
Methyl 4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoate
4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoic acid
N-Butyl-2-chloro-N-{5-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzamide
20 N-Butyl-2-chloro-N-[5-(2-chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
N-butyl-2-chloro-N-{5-[4-(2-methoxyethoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzamide
2-Chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-(2-methoxyethyl)benzamide
25 2-Chloro-N-ethyl-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
tert-Butyl (4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenoxy)acetate
(4-{5-[Butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenoxy)acetic acid
30 2-Chloro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-(3-methylbutyl)benzamide
2-Chloro-N-[3-(diethylamino)propyl]-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
N-Butyl-2-chloro-N-[5-(2-chloro-6-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
35 N-Butyl-2-chloro-N-[5-(6-chloro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
N-Butyl-N-[5-(2-chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide

197 ~~195~~

- N-Butyl-N-[5-(2-chloro-6-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide
 2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-N-propylbenzamide
 N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(2-methylpyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl] benzamide
 N-butyl-2-fluoro-N-[5-(2-methoxypyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl] benzamide
 5 N-(cyclopropylmethyl)-2-fluoro-N-[5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
 3-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenyl)propanoic acid
 N-butyl-2-fluoro-N-(5-(6-methoxypyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide
 10 N-butyl-2-fluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide
 N-butyl-2-fluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide
 3-(4-(5-(N-butyl-2-chlorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamido) propanoic acid
 Ethyl 3-(4-(5-(N-butyl-2-chlorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamido) propanoate
 N-butyl-N-(5-(4-carbamoylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-chlorobenzamide
 15 1-(4-(5-(N-butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
 (R)-N-butyl-N-(5-(4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-fluorobenzamide
 2-fluoro-N-(5-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-phenethylbenzamide
 20 2-(4-(5-(N-butyl-2-fluorobenzamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamido)acetic acid
 N-butyl-2-fluoro-N-[5-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
 N-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-beta-alanine
 25 N-butyl-2-fluoro-N-[5-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
 N-butyl-2-fluoro-N-[5-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzamide
 3-(4-{5-[ethyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylphenyl)propanoic acid
 30 N-butyl-N-[5-(4-(((2S)-2,3-dihydroxypropyl)oxy)-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide
 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)piperidine-4-carboxylic acid
 1-(4-{5-[butyl(2-methoxybenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
 35 N-(cyclopropylmethyl)-N-[5-(4-(((2R)-2,3-dihydroxypropyl)oxy)-3,5-dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide

198 195

- 1-(4-{5-[butyl(pyridin-3-ylcarbonyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[ethyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 5 N-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)-beta-alanine
N-(cyclopropylmethyl)-N-[5-(4-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]oxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluorobenzamide
1-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)(propyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 10 (3R)-3-[(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)amino]-butanoic acid
(3S)-3-[(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)amino]-butanoic acid
N-{5-[4-(aminomethyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-fluorobenzamide
- 15 1-[2-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}phenyl)ethyl]azetidine-3-carboxylic acid
1-(4-{5-[(cyclopropylmethyl)(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid
1-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)(3-methylbutyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-
- 20 3-carboxylic acid
1-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)(methyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-azetidine-3-carboxylic acid
- 25 4-[(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzoyl)amino]butanoic acid
1-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)(2-methoxyethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid
1-(4-{5-[butyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 30 1-(4-{5-[butyl(2,6-difluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
N-(4-{5-[butyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-beta-alanine
N-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)glycine
ethyl 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-
- 35 carboxylate
1-[4-(5-[butyl[(2-fluorophenyl)acetyl]amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzyl]azetidine-3-carboxylic acid

199 ~~197~~

- 1-(4-{5-[(cyclopropylmethyl)(2-methylbenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-
azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[(cyclopropylmethyl)(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-
azetidine-3-carboxylic acid
- 5 1-(4-{5-[(cyclopropylmethyl)(4-methoxybenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-
yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[benzoyl(butyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2-methylbenzyl)-azetidine-3-
carboxylic acid
- 10 1-(4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-
carboxylic acid
- 1-(4-{5-[ethyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic
acid
- 1-(4-{5-[ethyl(2-methoxybenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-
15 carboxylic acid
- 1-(4-{5-[(2-chlorobenzoyl)(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-
carboxylic acid
- 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-pyrrolidine-
3-carboxylic acid
- 20 1-(4-{5-[benzoyl(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)pyrrolidine-3-
carboxylic acid
- 1-(4-{5-[butyl(phenylacetyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)azetidine-3-
carboxylic acid
- 25 1-[4-(5-{butyl[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-methylbenzyl]-
azetidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[ethyl(3-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)azetidine-3-carboxylic
acid
- 1-[4-(5-{butyl[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-methylbenzyl]-
30 pyrrolidine-3-carboxylic acid
- 1-(4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-azetidine-
3-carboxylic acid
- N-{5-[4-(2-aminoethoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-
fluorobenzamide
- 35 1-(4-{5-[butyl(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)-
azetidine-3-carboxylic acid

200 ~~198~~

N-butyl-N-{5-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2-methylbenzamide

1-(4-{5-[(3-chloro-2-fluorobenzoyl)(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid

5 1-(4-{5-[butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)piperidine-4-carboxylic acid

1-(4-{5-[butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid

10 N-butyl-3-chloro-N-{5-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2-fluorobenzamide

1-(4-{5-[(3-chloro-2-fluorobenzoyl)(ethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)-piperidine-4-carboxylic acid

N-{5-[4-(3-amino-2-hydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-N-butyl-2-fluorobenzamide

15 1-(4-{5-[(3-chloro-2-fluorobenzoyl)(cyclopropylmethyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}benzyl)piperidine-4-carboxylic acid

1-(4-{5-[butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid

20 1-(4-{5-[butyl(3-chloro-2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)piperidine-4-carboxylic acid

1-(4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)azetidine-3-carboxylic acid

1-(4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-3-methylbenzyl)-piperidine-4-carboxylic acid

25 1-(4-{5-[butyl(2-chlorobenzoyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-2,6-dimethylbenzyl)-piperidine-4-carboxylic acid

and the pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof.

30 16. A compound according to any one of claims 1 to 15 for use in the treatment of the human or animal body.

17. A compound according to any one of claims 1 to 15 for use in the treatment of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by sphingosine-1-phosphate receptors (S1P1) agonists.

35

201 199

18. A compound according to claim 17, wherein the pathological condition or disease is selected from autoimmune diseases, chronic immune and inflammatory diseases, transplant rejection, malignant neoplastic diseases, angiogenic-related disorders, pain, neurological diseases, viral and infectious diseases.

5

19. A compound according to claim 18 wherein the pathological condition or disease is selected from multiple sclerosis, transplant rejection, systemic lupus erythematosus, asthma, psoriasis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and Crohn's disease,

10

20. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 15 in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

21. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 15 in the manufacture of a medicament for the treatment of a pathological condition or disease as defined in claims 17 to 19.

22. A method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease as defined in claims 17 to 19, which comprises administering to said subject an effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 15.

23. A combination product comprising (i) a compound according to any one of claims 1 to 15; and (ii) another compound selected from:

- a) Beta interferons such as Betaseron, Avonex or Rebif
- b) Immunomodulators such as glatiramer acetate
- c) Inhibitors of DNA synthesis and repair, such as Mitoxantrone
- d) Anti-alpha 4 integrin antibodies, such as Natalizumab (Tysabri)
- e) Alpha 4 integrin antagonists such as R-1295 , TBC-4746, CDP-323, ELND-002, Finategrast and TMC-2003
- f) Dihydrofolate reductase inhibitors, such as Methotrexate or CH-1504
- g) Glucocorticoids such as prednisone or methylprednisolone
- h) DHODH inhibitors such as teriflunomide
- i) Fumaric acid esters, such as BG-12
- j) Immunomodulators such as Laquinimod
- k) Anti-CD20 monoclonal antibodies such as Rituximab, Ocrelizumab Ofatumumab or TRU-015

202700

- l) Anti-CD52 such as alemtuzumab
- m) Anti-CD25 such as daclizumab
- n) Anti-CD88, such as eculizumab or pexelizumab
- o) Calcineurin inhibitors such as cyclosporine A or tacrolimus
- 5 p) IMPDH inhibitors, such as mycophenolate mophetyl
- q) Cannabinoid receptor agonists such as Sativex
- r) Chemokine CCR1 antagonists such as MLN-3897 or PS-031291
- s) Chemokine CCR2 antagonists such as INCB-8696
- t) Interferon alpha such as Sumiferon MP
- 10 u) NF-kappaB activation inhibitors such as FAE and MLN-0415
- v) JAK inhibitors such as CP-690550 or INCB018424
- w) Syk inhibitors, such as R-112
- x) PKC inhibitors, such as NVP-AEB071
- y) Phosphodiesterase IV inhibitors such as GRC-4039
- 15 z) P38 Inhibitors such as ARRY-797
- aa) MEK inhibitors, such as ARRY-142886 or ARRY-438162

203 201

5

NUEVOS DERIVADOS DE 2-AMIDOTIADIAZOL

10 La presente invención se refiere a derivados de 2-amidotiadiazol, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son potentes agonistas de los receptores S1P1 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades y trastornos que se sabe que son susceptibles de mejora por agonistas de los receptores de 1-fosfato de esfingosina (S1P1), tales como

15 las enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, rechazo de trasplantes, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades virales e infecciosas.

El 1-fosfato de esfingosina (S1P) es un mediador lipídico pleyotrópico que presenta un

20 amplio espectro de actividades biológicas, incluidas la proliferación celular, supervivencia, tránsito de linfocitos, organización citoesquelética y morfogénesis. S1P se genera a partir de esfingosina endógena a través de la fosforilación por quinasas específicas, llamadas esfingosina quinasas 1 y 2. Los niveles de S1P en fluidos biológicos y tejidos están firmemente regulados por el equilibrio entre su síntesis por esfingosina quinasas y su

25 degradación por S1P liasa. Este firme control es importante ya que se ha vinculado una producción excesiva de S1P con varias afecciones patológicas, tales como la angiogénesis y los cambios en la permeabilidad vascular en el cáncer, inflamación, infarto de miocardio o rechazo de trasplantes.

30 Estudios de delección de genes y farmacología inversa han demostrado que la mayoría de los efectos de S1P son mediados a través de cinco subtipos de receptores acoplados a proteína G, llamados S1P1 a S1P5 (Brinkmann, Pharmacology & therapeutics 115:84-105, 2007). El interés en esta familia de receptores aumentó tras el descubrimiento de que eran la diana farmacológica de FTY720. Este compuesto, un análogo sintético de un

35 producto natural derivado del hongo *Isaria sinclairii*, presentó un peculiar potencial inmunomodulador en vivo. Cuando se administró en vivo, causó linfopenia, debido al secuestro de linfocitos desde la sangre al interior de los ganglios linfáticos y placas de Peyer. La estrecha similitud estructural de FTY720 con esfingosina, junto con el descubrimiento de la formación de FTY720 fosforilado in vivo (FTY720P) indujo a

40 especular que FTY720-P podría estar actuando como mimético de S1P. Esto resultó ser cierto y más tarde se demostró que FTY-P se une a 4 de los cinco receptores S1P conocidos, a saber S1P1, S1P3, S1P4 y S1P5.

204 202

El análisis de expresión identificó S1P1 como el receptor S1P dominante expresado sobre linfocitos. Además, la transferencia de células T deficientes en S1P1 a ratones sanos condujo a que las células fueran secuestradas en los ganglios linfáticos, como sucedía con animales tratados con fingolimod. Estos dos hechos apuntaron fuertemente a S1P1 como el principal receptor implicado en el efecto linfopénico de FTY-P en vivo (Baumruker et al, Exp. Opin. Invest. Drugs 2007; 16(3): 283-289). FTY720 está actualmente en ensayos en fase III para el tratamiento de esclerosis múltiple con episodios de recaída y remisión. Se supone que el fármaco actúa causando la retención de linfocitos patógenos en los ganglios linfáticos, evitando así su infiltración en el sistema nervioso central (CNS).

En vista de los efectos fisiológicos, recientemente se han descrito varios agonistas S1P1 para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes, tales como esclerosis múltiple (WO2008000419, WO2008021532), artritis reumatoide o enfermedad de Crohn (WO2007091501), enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, tales como asma, rechazo de trasplantes (WO199400943), cáncer (WO2003097028), cáncer linfóide (WO2007143081), trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor (WO2004110421, WO2007089715) enfermedades neurológicas tales como neurodegeneración (WO2005025553) o demencia (WO2005058295), enfermedades cardiovasculares (WO2004010987).

Las enfermedades autoinmunes incluyen aunque sin quedar limitadas a las mismas artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, artritis psoriática, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, diabetes de tipo I; lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren.

Rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; rechazo del huésped por el trasplante producido por el trasplante de células pluripotenciales.

Las enfermedades inmunes e inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen pero sin quedar limitadas a las mismas, asma, EPOC, disnea, pancreatitis aguda o crónica y hepatitis; sarcoidosis crónica, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Behcet, afecciones inflamatorias de los ojos, tales como conjuntivitis y uveitis.

Enfermedades neoplásicas malignas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, tumores sólidos, metástasis tumoral y cáncer linfático.

Trastornos relacionados con la angiogénesis que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

205

203

El dolor, incluido el dolor neuropático, que se puede prevenir o tratar incluye, sin quedar limitado a los mismos, la profilaxis o el tratamiento del dolor crónico, donde el dolor crónico se selecciona de enfermedades musculares crónicas tales como dolor de espalda, dolor menstrual, dolor osteoartrítico, dolor de la artritis reumatoide, dolor por inflamación gastrointestinal, dolor por inflamación del músculo cardíaco, dolor por esclerosis múltiple, dolor por neuritis, dolor por SIDA, dolor por quimioterapia, dolor por tumores, dolor neuropático, p.ej., después de una amputación, neuralgia trigeminal, migraña o neuralgia post-herpética.

Las enfermedades cardiovasculares que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, la insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia o taquiarritmia, angina inestable, infarto de miocardio agudo o complicaciones de la cirugía cardíaca o para mejorar la eficiencia energética del corazón o el débito cardíaco.

Las enfermedades neurológicas, incluidas la neurodegeneración, la demencia o la degeneración cerebral, que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, los trastornos neurológicos, incluidos la enfermedad de Parkinson, los trastornos del Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia espinal, apoplejía isquémica, lesión en la médula espinal, lesión cerebral asociada al cáncer y lesión en la médula espinal asociada al cáncer, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad por cuerpos de Lewy, ictus, infarto cerebral, demencia por infartos múltiples y demencia geriátrica.

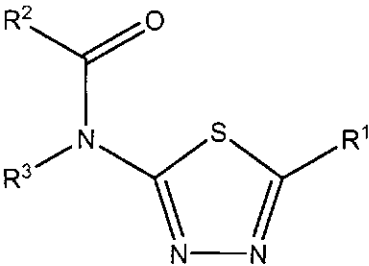
Enfermedades víricas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, infección por VIH, hepatitis C e infección por citomegalovirus.

Las enfermedades infecciosas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, las enfermedades fúngicas patógenas.

También se ha encontrado que ciertos 2-amidotiadiazoles son nuevos y potentes agonistas de S1P1 y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento o la prevención de estas enfermedades.

Así, la presente invención se refiere a nuevos derivados de 2-amidotiadiazol de fórmula (I) o sales o N-óxidos de los mismos farmacéuticamente aceptables

206 ~~204~~

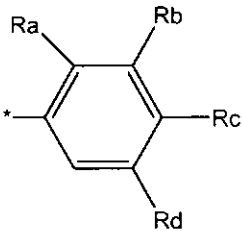


Fórmula (I)

en la que

R¹ representa:

- un grupo heteroarilo que contiene N, bicíclico, de 8 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxycarbonilo, grupos alquilo C₁₋₄, grupos haloalquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄ y grupos cicloalquilo C₃₋₄;
- un grupo piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos hidroxycarbonilo, grupos alquilo C₁₋₄, grupos haloalquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, grupos cicloalquilo C₃₋₄ y -NR'R'', donde R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;
- un grupo piridinona sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄ y grupos haloalquilo C₁₋₄; o
- un grupo de fórmula:

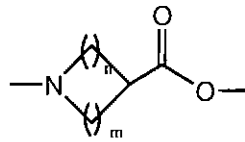


donde:

- Ra representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,
- Rb representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o grupo alquilo C₁₋₄,
- Rd representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo cicloalquilo C₃₋₄,
- Rc representa un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁₋₃, grupos hidroxycarbonilo, grupos alcoxi C₁₋₄ carbonilo y grupos NHR⁴, donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno; o Rc es un grupo acilo C₂₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxycarbonilo, o Rc

207
205

representa $-(CH_2)_{(0-4)}-L-R^5$ donde L representa $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-NH-$, $-CONHS(O)_2-$ o un grupo de fórmula:



donde n y m independientemente son números enteros de 1 a 2, y R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo;

R^2 representa:

- un grupo arilo C_{5-10} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} y grupos fenilo, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- un grupo heteroarilo de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , donde el grupo alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- un grupo dihidrobenzodioxina o un grupo bencilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno,

R^3 representa:

- un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , un grupo di-alquilamino-alquilo C_{1-4} , o un grupo fenil-alquilo C_{1-4} ;

con la condición de que cuando R_c representa un grupo metoxi o etoxi, entonces uno de R_b o R_d no puede ser un átomo de hidrógeno;

con la condición adicional de que el compuesto de fórmula (I) no es *N*-metil-*N*-(5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)nicotinamida, ni *N*-metil-*N*-(5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)isonicotinamida.

Otros objetos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejoría por agonistas de los receptores de 1-fosfato de esfingosina (S1P1), donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, rechazo de trasplantes, enfermedades neoplásicas

208
205

malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades virales e infecciosas, y métodos de tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejoría por agonistas de receptores de 1-fosfato de esfingosina (S1P1), donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, rechazo de trasplantes, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades virales e infecciosas que comprenden la administración de los compuestos de la invención a un individuo con necesidad de tratamiento.

Como se emplea en esta memoria el término alquilo abarca radicales hidrocarbonados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Sustituyentes preferidos en los grupos alquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y más preferiblemente son átomos de halógeno.

Ejemplos incluyen los radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Como se emplea en esta memoria, un grupo haloalquilo es uno de dichos grupos alquilo, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₄ o C₁₋₂, que está unido a 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

Preferiblemente, dicho grupo haloalquilo se elige de -CCl₃ y -CF₃.

Como se emplea en esta memoria el término alcoxi abarca radicales que contienen oxígeno, de 1 a 4 átomos de carbono, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos. Sustituyentes preferidos en los grupos alcoxi son átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y más preferiblemente son átomos de halógeno.

Ejemplos incluyen los radicales metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

Tal como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo incluye radicales carbocíclicos saturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando un radical cicloalquilo soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Sustituyentes preferidos en los grupos cicloalquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y más preferiblemente son átomos de halógeno.

209 200

Como se emplea en esta memoria, el término dialquilamino abarca radicales que contienen un átomo de nitrógeno trivalente con dos radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo, opcionalmente sustituidos.

- 5 Un grupo dialquilamino típicamente contiene dos grupos alquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 to 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo dialquilamino no
10 contienen a su vez sustituyentes.

- Los radicales dialquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, di(n-propil)amino, n-propil(metil)amino, n-propil(etil)amino, di(i-propil)amino, i-propil(metil)amino, i-propil(etil)amino, di(n-butil)amino, n-butil(metil)-
15 amino, n-butil(etil)amino, n-butil(i-propil)amino, di(sec-butil)amino, sec-butil(metil)amino, sec-butil(etil)amino, sec-butil(n-propil)amino y sec-butil(i-propil)amino.

- Como se emplea en esta memoria, el término alcoxycarbonilo abarca radicales lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que contienen restos alquilo de 1 a 4 átomos de
20 carbono.

- Un grupo alcoxycarbonilo está típicamente sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que puede ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y
25 grupos alcoxi que tienen de 1 to 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alcoxycarbonilo no contienen a su vez sustituyentes.

- Los radicales alcoxycarbonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, i-propoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, trifluorometoxycarbonilo, difluorometoxycarbonilo, hidroximetoxycarbonilo, 2-hidroxietoxycarbonilo y 2-hidroxipropoxycarbonilo.
30

- Como se emplea en esta memoria el término acilo abarca radicales lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 2 a 4 átomos de carbono.

- 35 Un grupo acilo está típicamente sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan Preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxí y grupos alcoxi que tienen de 1 to 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes en un grupo acilo no
40 contienen a su vez sustituyentes.

210
~~208~~

Los radicales acilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen acetilo, propionilo y butirilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término radical arilo incluye típicamente un radical arilo monocíclico o policíclico C_5-C_{10} tal como fenilo y naftilo. Se prefieren los grupos arilo C_6-C_{10} . Se prefiere más fenilo.

Dicho radical arilo opcionalmente sustituido está típicamente sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxilo, grupos alcóxicarbonilo cuyo resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxycarbonilo, grupos carbamoilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo C_1-C_4 , grupos alcoxi C_1-C_4 y grupos hidroxialquilo C_1-C_4 . Cuando un radical arilo soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Salvo indicación específica en contrario, los sustituyentes en un grupo arilo son típicamente a su vez no sustituidos.

Como se emplea en esta memoria, el término radical heteroarilo típicamente abarca un sistema de anillos de 5 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados donde al menos un anillo contiene un heteroátomo.

Dicho radical heteroarilo opcionalmente sustituido está típicamente sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alcóxicarbonilo cuyo resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos nitro, grupos hidroxilo, grupos alquilo C_1-C_4 y grupos alcoxi C_1-C_4 . Cuando un radical heteroarilo soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Salvo indicación específica en contrario, los sustituyentes en un radical heteroarilo son típicamente a su vez no sustituidos.

Ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo.

211
209

Oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo son preferidos.

- 5 Como se emplea en esta memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar o bien sustituidos o no sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes, con lo que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

- 15 Tal como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferible bromo o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

- 20 Tal como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

- 30 Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que un equivalente de un anión (X-) se asocia con la carga positiva del átomo de N. X- puede ser un anión de diversos ácidos minerales tal como por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico tal como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, maleato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Preferiblemente, X- es un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente, X- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

- 40 Típicamente, en la definición de R¹, los sustituyentes que son un grupo alquilo C₁₋₄, grupo haloalquilo C₁₋₄, grupo alcoxi C₁₋₄ y grupo cicloalquilo C₃₋₄ en grupos heteroarilo bicíclico

de 8 a 10 miembros que contienen N o grupos piridilo, bicíclicos, están a su vez no sustituidos.

5 Típicamente, en la definición de R^1 , los sustituyentes grupo alquilo C_{1-4} y grupo haloalquilo C_{1-4} en grupos piridinona están a su vez no sustituidos.

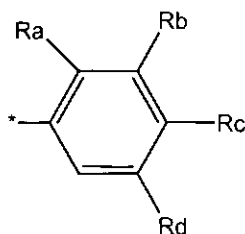
10 Típicamente, en la definición de R^1 , cuando R_c representa un grupo alcoxi C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-3} , y un grupo alcoxi C_{1-4} carbonilo, los sustituyentes sobre dicho grupo alcoxi C_{1-4} están a su vez no sustituidos.

15 Típicamente, en la definición de R^2 , los sustituyentes grupo alquilo C_{1-4} y grupo fenilo sobre grupos arilo C_{5-10} monocíclicos o bicíclicos o grupos heteroarilo de 5-10 miembros monocíclicos o bicíclicos que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O son a su vez no sustituidos.

20 Tal como se usa en la presente memoria, se forma un N-óxido a partir de las aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente oxidante adecuado.

25 Típicamente, R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido por un grupo hidroxicarbonilo.

30 Típicamente, R^1 representa un grupo imidazo[1,2-a]piridilo; un grupo piridilo que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} y grupos alcoxi C_{1-4} ; un grupo piridinona sustituido con un átomo de cloro; o un grupo de fórmula:

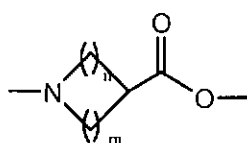


donde:

- R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- R_b representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o grupo alquilo C_{1-4} ,
- R_d representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ,
- R_c representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo o grupos alcoxi C_{1-3} , o R_c representa $-(CH_2)_{(0-2)}-L-R^5$, donde L representa $-C(O)NH-$, $-NH-$, o un grupo de fórmula:

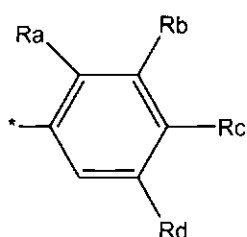
35

213 211



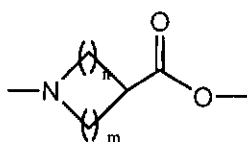
5 donde n y m independientemente son números enteros de 1 a 2, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo;

10 Preferiblemente R¹ representa un grupo piridilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄ y grupos alcoxi C₁₋₄; o un grupo de fórmula:



donde:

- Ra representa un átomo de hidrógeno,
- 15 • Rb representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,
- Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,
- Rc representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, o Rc representa -(CH₂)₍₀₋₂₎-L-R⁵, donde L representa -C(O)NH-, -NH-, o un grupo de
- 20 fórmula:

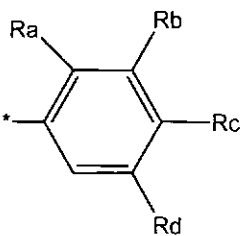


25 donde n y m independientemente son números enteros de 1 a 2, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo.

Más preferiblemente R¹ representa un grupo piridilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, grupos metilo y grupos metoxi; o un grupo de fórmula:

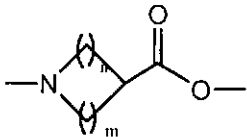
30

214 212



donde:

- 5
- Ra representa un átomo de hidrógeno,
 - Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
 - Rb representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
 - Rc representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo; o Rc
- 10
- representa -(CH₂)₍₀₋₁₎-L-R⁵, donde L representa -C(O)NH-, -NH-, o un grupo de fórmula:



donde tanto n como m tienen el valor de 1, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxycarbonilo;

- 15
- Típicamente, R² representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o R² representa un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene nitrógeno, monocíclico, que está
- 20
- sustituido con un átomo de halógeno.

- Preferiblemente, R² representa un grupo fenilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi; o R² representa un grupo piridilo que está sustituido con un átomo de flúor.

- 25
- Más preferiblemente, R² representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metoxi.

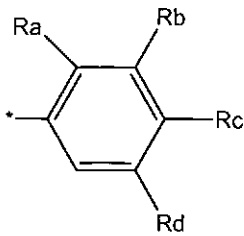
- Típicamente, R³ representa un grupo alquilo lineal C₃₋₆ o un grupo cicloalquil C₃₋₄-alquilo C₁₋₂.
- 30

Preferiblemente, R³ representa un grupo propilo, butilo o ciclopropilmetilo.

Más preferiblemente, R³ representa un grupo butilo o ciclopropilmetilo.

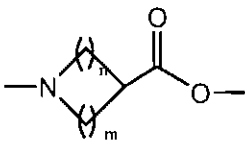
215 ~~213~~

Más preferiblemente R¹ representa un grupo piridilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, grupos metilo y grupos metoxi; o un grupo de fórmula:



donde:

- Ra representa un átomo de hidrógeno,
- Rb representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- Rc representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo; o Rc representa -(CH₂)₍₀₋₁₎-L-R⁵, donde L representa -C(O)NH-, -NH-, o un grupo de fórmula:

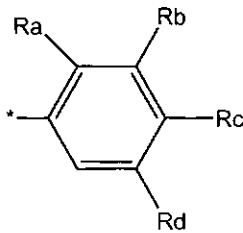


donde tanto n como m tienen el valor de 1, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxycarbonilo;

R² representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo metoxi.

y R³ representa un grupo butilo o ciclopropilmetilo.

En una realización preferente, R¹ representa un grupo imidazo[1,2-a]piridilo; un grupo piridilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, grupos metilo y grupos metoxi; un grupo piridona sustituido con un átomo de cloro; o un grupo de fórmula:

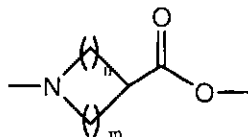


en la que

- Ra representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o grupo metilo,
- Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

216 274

- Rc representa un grupo hidroxí; un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxí, grupos metoxi, grupos hidroxycarbonilo, grupos alcoxi C₁₋₄ carbonilo; o Rc representa - (CH₂)₍₀₋₂₎-L-R⁵, donde L representa -CO(O)-, -C(O)NH-, -S(O)₂NH-, o un grupo de fórmula:



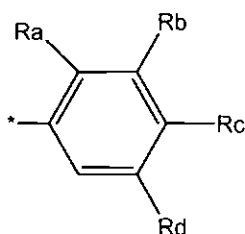
donde tanto n como m tienen el valor de 1, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxycarbonilo;

10 R² representa:

- un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, átomos de flúor, grupos metilo, grupos trifluorometilo, grupos alcoxi C₁₋₄ y grupos fenilo;
- un grupo piridino opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;
- un grupo dihidrobenzodioxina o un grupo bencilo; y

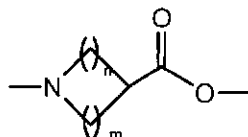
R³ representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, ciclopropilmetilo, metoxipropilo, dietilaminopropilo o feniletilo.

20 En otra realización más preferente, R¹ representa un grupo de fórmula



en la que

- Ra representa un átomo de hidrógeno,
- Rb representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₄ alquilo,
- Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₄ alquilo,
- Rc representa un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxí o grupos -NH₂, o Rc representa -(CH₂)₍₀₋₁₎-L-R⁵, donde L representa un grupo de fórmula:



30 donde tanto n como m tienen el valor de 2, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxycarbonilo;

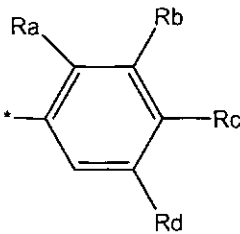
217 1215

R² representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro o átomos de flúor, y

5 R³ representa un grupo butilo o ciclopropilmetilo,

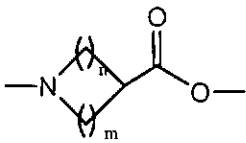
En otra realización preferente, R¹ representa:

- un grupo imidazo[1,2-a]piridilo;
- un grupo piridilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, grupos metilo y grupos metoxi;
- un grupo piridona opcionalmente sustituido con un átomo de cloro o un grupo metilo; o
- un grupo de fórmula:



15 en la que

- Ra representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o grupo metilo,
- Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- Rc representa un grupo hidroxil; un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxil, grupos metoxi, grupos hidroxycarbonilo, grupos alcoxi C₁₋₄ carbonilo y grupos -NH₂; o Rc representa -(CH₂)₍₀₋₂₎-L-R⁵, donde L representa -CO(O)-, -C(O)NH-, -S(O)₂NH-, -NH- o un grupo de fórmula:



25 donde tanto n y m independientemente tienen el valor de 1 ó 2, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un grupo hidroxycarbonilo;

R² representa:

- un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, átomos de flúor, grupos metilo, grupos trifluorometilo, grupos alcoxi C₁₋₄ y grupos fenilo;
- un grupo piridino opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;
- un grupo dihidrobenzodioxina o un grupo bencilo; y

218 215

R³ representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, ciclopropilmetilo, metoxipropilo, dietilaminopropilo o feniletilo.

5

Compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-3-metoxi-benzamida
N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-naftamida
10 N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butilbifenil-4-carboxamida
N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-4-butoxi-N-butilbenzamida
N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butilbenzamida
ácido 3-(4-(5-(N-butil-3-metoxibenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)propanoico
N-butil-2-chloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
15 N-butil-2-chloro-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-2-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-2-fluoro-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-3-metoxi-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
20 N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-naftamida
N-butil-2,6-dichloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trifluorometil)benzamida
N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida
N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-naftamida
25 N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-
6-carboxamida
N-butil-2-metoxi-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-Butil-3-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-Butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]nicotinamida
30 N-Butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-2-carboxamida
N-Butil-6-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-2-
carboxamida
N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-metilbenzamida
2-cloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-metilbenzamida
35 N-butil-2-cloro-N-[5-(4-metoxi-3-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-2-cloro-N-[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
4-{5-[butil-(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoato de metilo
Ácido 4-{5-[butil-(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoico
N-Butil-2-cloro-N-{5-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-
40 il}benzamida
N-Butil-2-cloro-N-[5-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-2-cloro-N-{5-[4-(2-metoxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzamida

219 ~~219~~

- 2-cloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-(2-metoxietil)benzamida
2-cloro-N-etil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
5 (4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetil-fenoxi)acetato de terc-butilo
Ácido (4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilfenoxi)acético
2-Cloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-(3-metilbutil)benzamida
2-Cloro-N-[3-(dietilamino)propil]-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-
10 il]benzamida
N-Butil-2-cloro-N-[5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-Butil-2-cloro-N-[5-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-Butil-N-[5-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida
N-Butil-N-[5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida
15 2-Fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-propilbenzamida
N-Butil-2-fluoro-N-[5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-Butil-2-fluoro-N-[5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-(Ciclopropilmetil)-2-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-
il]benzamida
20 Ácido 3-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetil-fenil)propanoico
N-Butil-2-fluoro-N-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-Butil-2-fluoro-N-[5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-Butil-2-fluoro-N-[5-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
25 Ácido 3-(4-(5-(N-butil-2-clorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamido)propanoico
3-(4-(5-(N-Butil-2-clorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamido)propanoato de etilo
N-Butil-N-[5-(4-carbamoilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-clorobenzamida
Ácido 1-(4-(5-(N-butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencil)azetidin-3-
carboxílico
30 (R)-N-Butil-N-[5-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-
fluorobenzamida
2-Fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-fenetilbenzamida
Ácido 2-(4-(5-(N-butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamido)acético
N-butil-2-fluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
35 N-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-beta-alanina
N-butil-2-fluoro-N-[5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-2-fluoro-N-[5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
Ácido 3-(4-{5-[etil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetil-
fenil)propanoico
40 N-butil-N-[5-(4-({(2S)-2,3-dihidroxipropil}oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-
fluorobenzamida

220 ~~258~~

- ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)piperidina-4-carboxílico
- 5 ácido 1-(4-{5-[butil(2-metoxibenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- N-(ciclopropilmetil)-N-[5-(4-{[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]oxi}-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida
- ácido 1-(4-{5-[butil(piridin-3-ilcarbonil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- 10 ácido 1-(4-{5-[etil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- N-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoil)-beta-alanina
- N-(ciclopropilmetil)-N-[5-(4-{[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]oxi}-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida
- 15 ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoil)(propil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- ácido (3R)-3-[(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoil)amino]-butanoico
- ácido (3S)-3-[(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoil)amino]-butanoico
- 20 N-{5-[4-(aminometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-fluorobenzamida
- ácido 1-[2-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}fenil)etil]azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico
- 25 ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoil)(3-metilbutil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoil)(metil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- 30 ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico
- ácido 4-[(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoil)amino]butanoico
- ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoil)(2-metoxietil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico
- 35 ácido 1-(4-{5-[butil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[butil(2,6-difluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- N-(4-{5-[butil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-beta-alanina
- N-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)glicina
- 40 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxilato de etilo

221 249

- ácido 1-[4-(5-{butil[(2-fluorofenil)acetil]amino}-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencil]azetidina-3-carboxílico
- 5 ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(2-metilbenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(4-metoxibenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- 10 ácido 1-(4-{5-[benzoil(butil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- 15 ácido 1-(4-{5-[etil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[etil(2-metoxibenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[(2-clorobenzoil)(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- 20 ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-pirrolidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[benzoil(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)pirrolidina-3-carboxílico
- 25 ácido 1-(4-{5-[butil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-[4-(5-{butil[(2-clorofenil)acetil]amino}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilbencil]-azetidina-3-carboxílico
- 30 ácido 1-(4-{5-[etil(3-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-[4-(5-{butil[(2-clorofenil)acetil]amino}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilbencil]-pirrolidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico
- 35 N-{5-[4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-fluorobenzamida
- ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)-azetidina-3-carboxílico
- N-butil-N-{5-[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-metilbenzamida
- 40 ácido 1-(4-{5-[(3-cloro-2-fluorobenzoil)(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico

- ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)piperidina-4-carboxílico
- 5 ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)azetidina-3-carboxílico
- N-butyl-3-cloro-N-{5-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-fluorobenzamida
- 10 ácido 1-(4-{5-[(3-cloro-2-fluorobenzoil)(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-piperidina-4-carboxílico
- N-{5-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butyl-2-fluorobenzamida
- ácido 1-(4-{5-[(3-cloro-2-fluorobenzoil)(ciclopropilmetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)piperidina-4-carboxílico
- 15 ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)piperidina-4-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)azetidina-3-carboxílico
- 20 ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-piperidina-4-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)-piperidina-4-carboxílico
- 25 Son de excepcional interés:
- N-butyl-2-chloro-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- N-butyl-2-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- N-butyl-2-fluoro-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- 30 N-butyl-2-metoxi-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- N-butyl-2-cloro-N-[5-[4-(2-metoxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- 2-cloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-(2-metoxietil)benzamida
- N-Butyl-N-[5-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida
- 2-Fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-propilbenzamida
- 35 N-Butyl-2-fluoro-N-[5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- N-(Ciclopropilmetil)-2-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- Ácido 3-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilfenil)propanoico
- 40 N-Butyl-2-cloro-N-[5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- Ácido 3-(4-(5-(N-butyl-2-clorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamido)propanoico
- 2-Fluoro-N-(5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-fenilbenzamida

223 225

Ácido 2-(4-(5-(N-butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamido)acético

N-(4-{5-[Butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-beta-alanina

5 Ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoil)(propil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico

Ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico

10 Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico

Ácido 1-(4-{5-[butil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico

Ácido 1-(4-{5-[butil[(2-fluorofenil)acetil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico

15 Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-pirrolidina-3-carboxílico

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico

20 Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)-azetidina-3-carboxílico

Ácido 1-(4-{5-[(3-cloro-2-fluorobenzoil)(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico

25 Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)piperidina-4-carboxílico

Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)azetidina-3-carboxílico

N-{5-[4-(3-amino-2-hidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-fluorobenzamida

30 Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)azetidina-3-carboxílico

Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)piperidina-4-carboxílico

35 Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)-azetidina-3-carboxílico

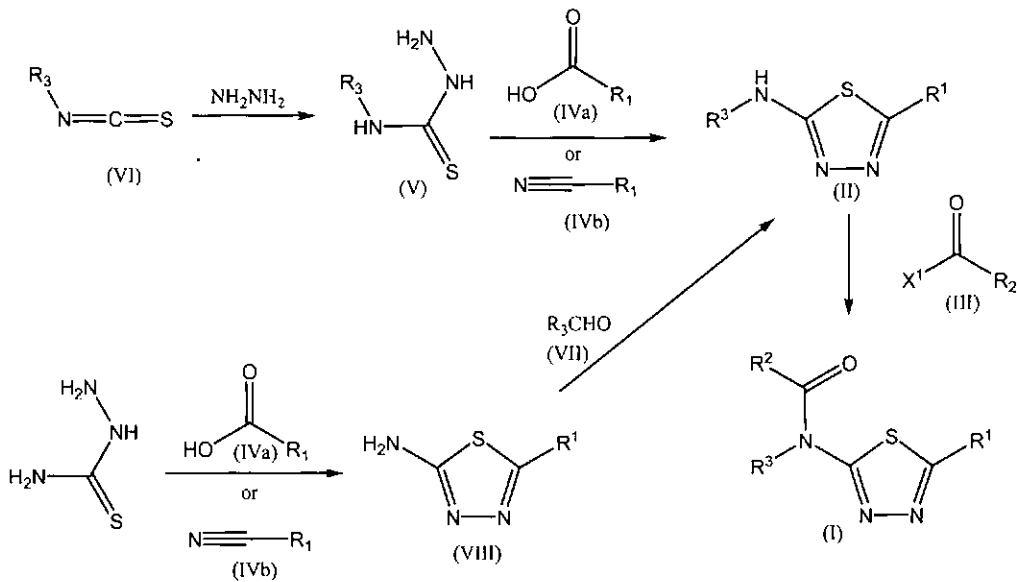
Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)-piperidina-4-carboxílico

224-222

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar siguiendo el esquema de síntesis que se representa en la Figura 1.

5

Figura 1



Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por reacción de derivados de 1,3,4-tiadiazol-2-amina (II), donde R¹ y R³ son como se han descrito anteriormente, con el agente acilante correspondiente (III), donde R² es como se ha descrito anteriormente y X¹ representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro. Cuando X¹ es un átomo de cloro, la reacción tiene lugar en medio básico tal como trietilamina, piridina o diisopropiletilamina con un disolvente tal como diclorometano, DMF, THF o piridina a una temperatura entre 20 y 150°C y en un reactor convencional o en un aparato de microondas. Estas reacciones pueden ser catalizadas por 4-dimetilaminopiridina. Cuando X¹ es un grupo hidroxilo, se usa un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (HATU) o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio HBTU, con una base tal como trietilamina, piridina o diisopropiletilamina, en presencia de un disolvente tal como diclorometano, DMF, THF o piridina, a una temperatura entre 20 y 150°C y en un reactor convencional o en un aparato de microondas. Otros agentes de acoplamiento tales como hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida EDC o dicitclohexilcarbodiimida DCC, pueden usarse en presencia de N-hidroxibenzotriazol HOBt como catalizador en un disolvente tal como diclorometano, DMF o THF a una temperatura entre 20 y 150°C y en un reactor convencional o en un aparato de microondas.

25

Los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse por condensación de los compuestos de fórmula (V) con el correspondiente derivado ácido (IVa) usando POCl₃. Alternativamente pueden prepararse por condensación de compuestos de fórmula (V) con el correspondiente nitrilo (IVb) en presencia de ácido trifluoroacético. Ambas reacciones pueden efectuarse sin disolvente o en un disolvente tal como dioxano o THF o diclorometano a una temperatura de 20 a 150°C.

30

225 223

Los intermedios de fórmula (V) pueden obtenerse por reacción de hidrato de hidrazina con el correspondiente isotiocianato (VI) en un disolvente tal como THF, metanol o etanol y a una temperatura de 0 a 40°C.

5

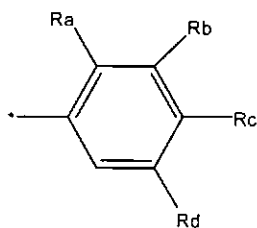
Alternativamente, los intermedios de fórmula general (II) pueden prepararse por aminación reductora de compuestos de fórmula general (VIII) con el correspondiente aldehído (VII) en medio ácido tal como ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol o etanol y con un agente reductor tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio a una temperatura de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

10

Los intermedios de fórmula general (VIII) pueden prepararse por condensación de hidrazincarbotiamida con el correspondiente derivado ácido (IVa) usando POCl₃ o con el correspondiente derivado nitrilo (IVb) en presencia de TFA. Ambas reacciones pueden efectuarse sin disolvente o en un disolvente tal como dioxano o THF o diclorometano a una temperatura de 20 a 100°C.

15

En el caso particular en que R¹ representa un grupo de fórmula

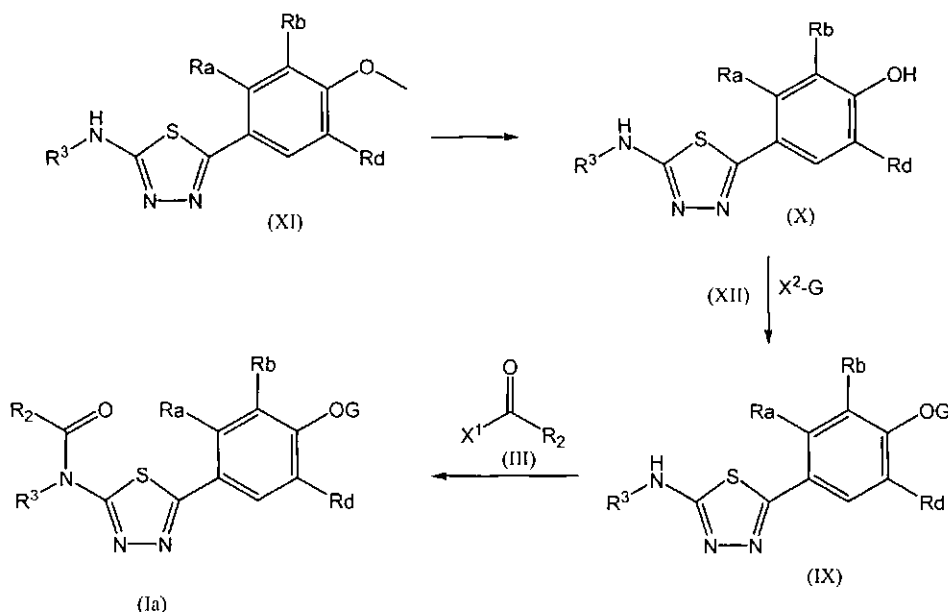


20

y Rc es un grupo alcoxi C₁₋₄ de fórmula -OG, donde G es el radical alquilo del grupo alcoxi que está sustituido con uno o más sustituyentes, los compuestos de fórmula (Ia) pueden obtenerse siguiendo la ruta de síntesis indicada en la Figura 2.

25

Figura 2



226 224

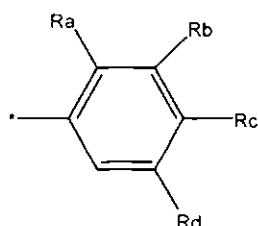
Los compuestos de fórmula (Ia) pueden obtenerse por reacción de derivados de 1,3,4-tiadiazol-2-amina (IX), donde Ra, Rb, Rd, R³ y G son como se han descrito anteriormente, con el correspondiente agente acilante (III) donde R² y X¹ son como se ha descrito anteriormente, siguiendo el mismo procedimiento empleado para la preparación de compuestos de fórmula (I).

Los derivados de 1,3,4-tiadiazol-2-amina de fórmula (IX) pueden obtenerse por reacción de los derivados fenólicos de fórmula (X) con el correspondiente agente alquilante (XII), donde X² es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o X² representa un derivado sulfonato tal como mesilato, tosilato o triflato, en medio básico tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como THF o DMF a una temperatura de 0 a 150°C. Alternativamente, la funcionalidad fenólica de (X) puede acoplarse a derivados alcohólicos adecuados HO-G, donde G es como se ha definido anteriormente, usando un procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu, O., Synthesis 1 (1981)). Las condiciones de acoplamiento preferidas incluyen el uso de una trialquifosfina o triarilfosfina, tal como tri-n-butilfosfina o trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o diclorometano, y un reactivo azodicarbonílico, tal como azodicarboxilato de dietilo o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina.

Los compuestos de fórmula general (X) pueden prepararse por desmetilación del correspondiente compuesto de fórmula general (XI) usando BBr₃ o AlBr₃ o BF₃ como agente desmetilante en un disolvente tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano, cloroformo a una temperatura entre 0 y 60°C. Alternativamente, los compuestos de fórmula general (X) pueden prepararse por desmetilación usando HBr en ácido acético como disolvente.

Finalmente, los compuestos de fórmula (XI) pueden obtenerse por condensación de los compuestos de fórmula general (V) con el correspondiente derivado ácido (IVa) o derivado nitrilo (IVb) o por aminación reductora de compuestos de fórmula general (VIII) con el correspondiente aldehído de fórmula general (VII), como se describe para los compuestos de fórmula (II) representados en la Figura 1.

En el caso particular en que R¹ representa un grupo de fórmula

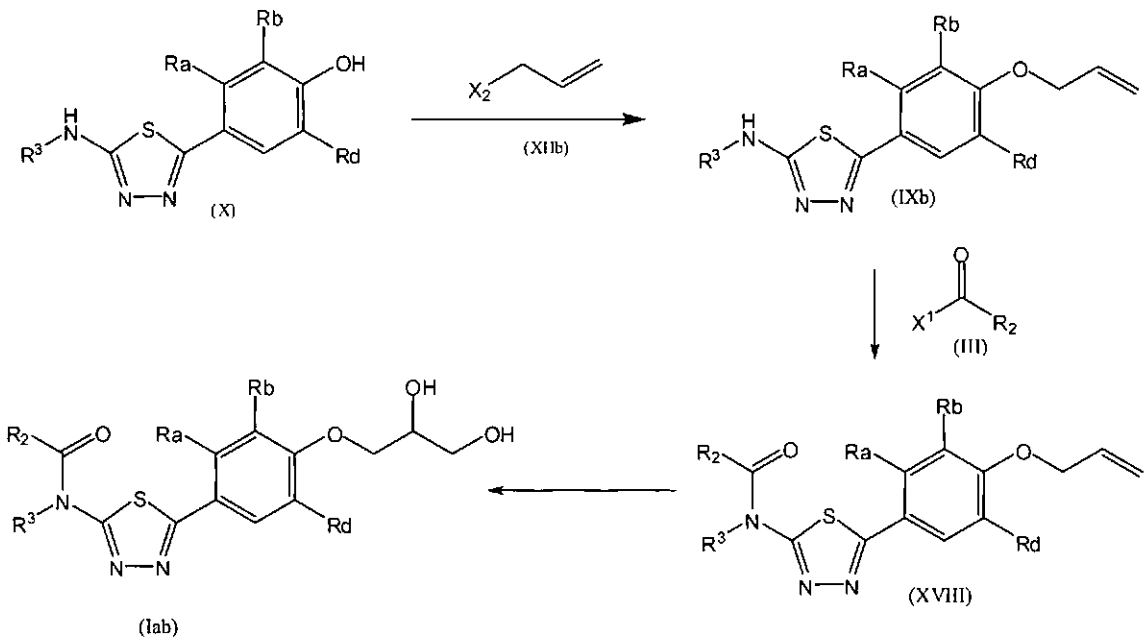


227 225

y Rc es un grupo alcoxi C₁₋₄ de fórmula –OG, donde G es un 2,3-dihidroxipropilo, los compuestos de fórmula (Iab) también se pueden obtener siguiendo la ruta de síntesis

5 indicada en la Figura 2b.

Figura 2b

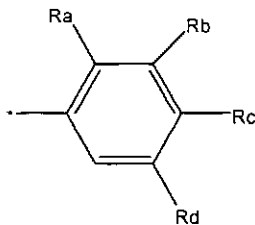


Los compuestos de fórmula (Iab) también se pueden obtener por dihidroxilación de derivados de 1,3,4-tiadiazol-2-amida (XVIII), donde Ra, Rb, Rd, R² y R³ son como se han descrito anteriormente, utilizando una cantidad catalítica de un agente oxidante tal como tetróxido de osmio y un oxidante conjunto tal como N-óxido de N-metilpirrolidona en una mezcla de disolventes tales como tetrahidrofurano, *terc*-butanol, metanol, etanol, acetonitrilo o agua a una temperatura de 0°C hasta el punto de ebullición de la mezcla.

15 Los compuestos de fórmula general (XVIII) se pueden obtener por acilación de compuestos de fórmula general (IXb) con compuestos de fórmula general (III) por los métodos descritos anteriormente. Finalmente, los compuestos de fórmula general (IXb) también se pueden obtener por reacción de los derivados fenólicos de fórmula (X) con el correspondiente agente alquilante (XIIb), donde X² es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo o X² es un derivado sulfonato tal como mesilato, tosilato o triflato en medio básico tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como THF o DMF a una

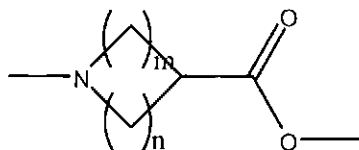
20 temperatura de 0 a 150°C.

En el caso particular en que R¹ representa un grupo de fórmula



228 226

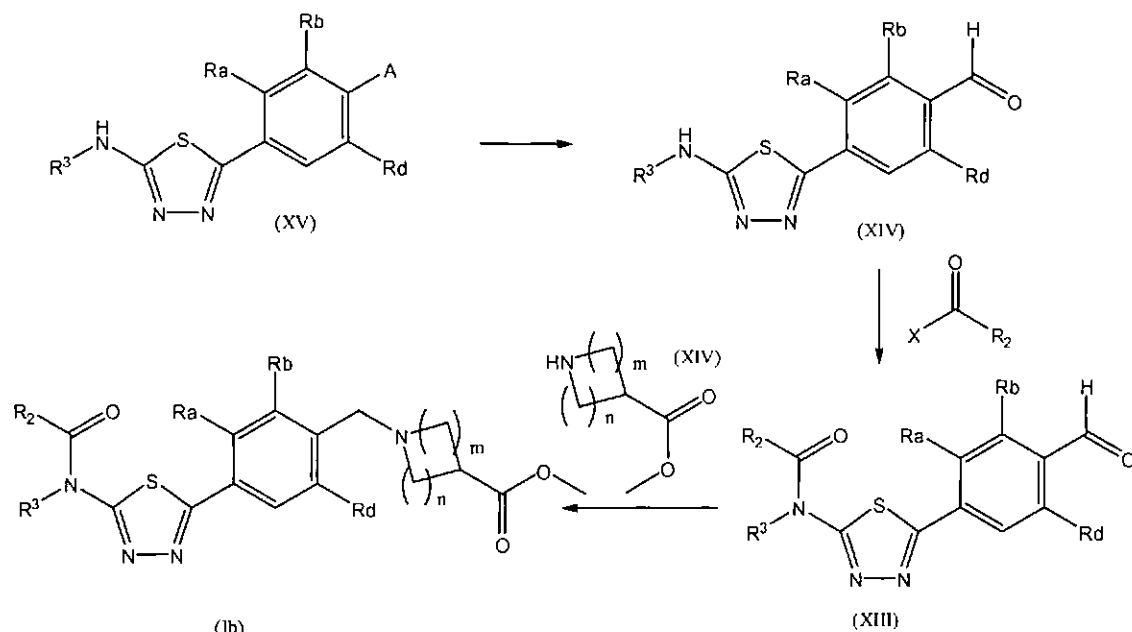
Rc es $-(CH_2)_{(0-4)}-L-R^5$ y L es un grupo de fórmula



donde n y m son como se han descrito anteriormente, el compuesto de fórmula (Ib) puede obtenerse siguiendo la ruta de síntesis indicada en la Figura 3.

5

Figura 3



Los compuestos de fórmula general (Ib), donde Ra, Rb, Rd, R², R³, n y m son como se ha descrito anteriormente pueden prepararse por aminación reductora de los derivados aldehído de fórmula general (XIII) con el correspondiente aminoácido de fórmula (XIV) en medio ácido tal como ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol o etanol y con un agente reductor tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio a una temperatura de 0°C al punto de ebullición del disolvente. Como alternativa al medio ácido, se puede utilizar un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc.

10

15

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden obtenerse por acilación de compuestos de fórmula general (XIV) con el correspondiente agente acilante de fórmula (III) por métodos convencionales como se ha descrito antes.

20

Finalmente, los derivados aldehído de fórmula general (XIV) pueden obtenerse por reducción del correspondiente nitrilo de fórmula general (XV), donde A representa CN, usando un agente reductor tal como DIBAL-H en un disolvente tal como diclorometano, THF o dioxano a una temperatura baja, de -78° a 0°C.

25

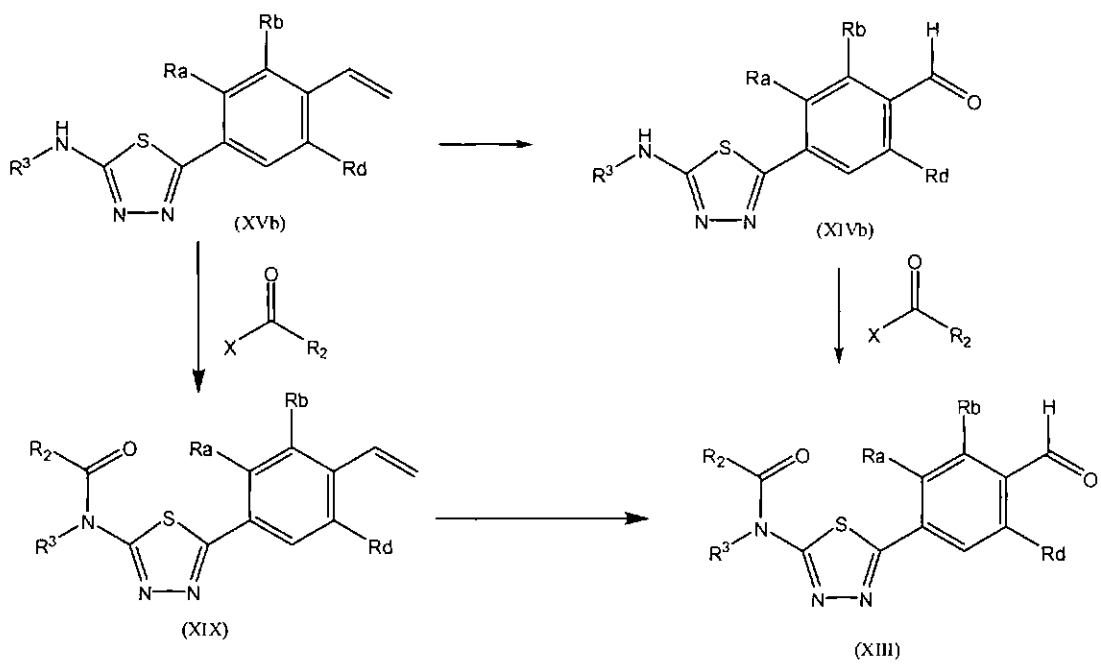
Alternativamente, los compuestos de fórmula general (XIV) también se pueden obtener por reducción del correspondiente éster (XV), donde A representa un radical -COOR, para dar el alcohol usando LiAlH₄ como agente reductor en un disolvente tal como THF y posterior oxidación para dar el correspondiente aldehído de fórmula (XIV) por oxidación

229

de Swern convencional o con otros agentes oxidantes tales como el reactivo de Dess-Martin.

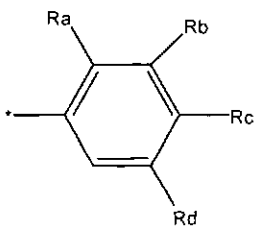
Una ruta sintética alternativa para preparar intermedios de fórmula (XIII) es tal como se describe en figura 3b

Figura 3b



Los inermedios de fórmula general (XIII) se pueden obtener por dihidroxilación y escisión oxidativa del correspondiente derivado vinílico (XIX), usando una cantidad catalítica de un agente oxidante tal como tetróxido de osmio y un oxidante conjunto tal como peryodato de sodio en una mezcla de disolventes tales como metanol, acetonitrilo y agua a una temperatura de 0°C hasta el punto de ebullición de la mezcla. Los compuestos de fórmula general (XIX) se pueden obtener por acilación de compuestos de fórmula general (XVb) por métodos descritos anteriormente. Finalmente, los compuestos de fórmula general (XIII) también se pueden obtener por acilación de compuestos de fórmula general (XIVb) por métodos descritos anteriormente. Los compuestos de fórmula general (XIVb) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (XVb) por dihidroxilación y escisión oxidativa, usando una cantidad catalítica de un agente oxidante tal como tetróxido de osmio y un oxidante conjunto tal como peryodato de sodio en una mezcla de disolventes tales como metanol, acetonitrilo y agua a una temperatura de 0°C hasta el punto de ebullición de la mezcla.

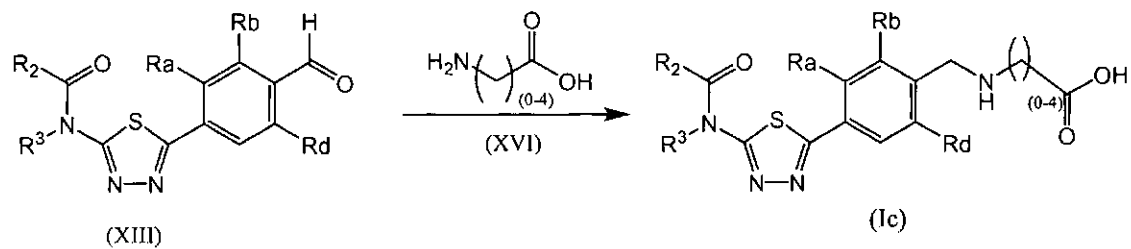
En el caso particular en que R¹ representa un grupo de fórmula



230 228

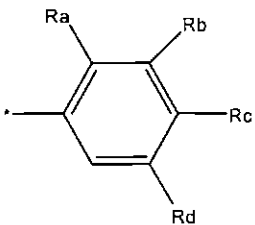
y R_c es CH₂-NH-(CH₂)₍₀₋₄₎-COOH, los compuestos de fórmula (Ic) también se pueden obtener por aminación reductora de los derivados aldehído de fórmula general (XIII) con el correspondiente aminoácido de fórmula (XVI) en medio ácido tal como ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol o etanol y con un agente reductor tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio a una temperatura de 0°C al punto de ebullición del disolvente como se indica en la figura 4.

Figura 4



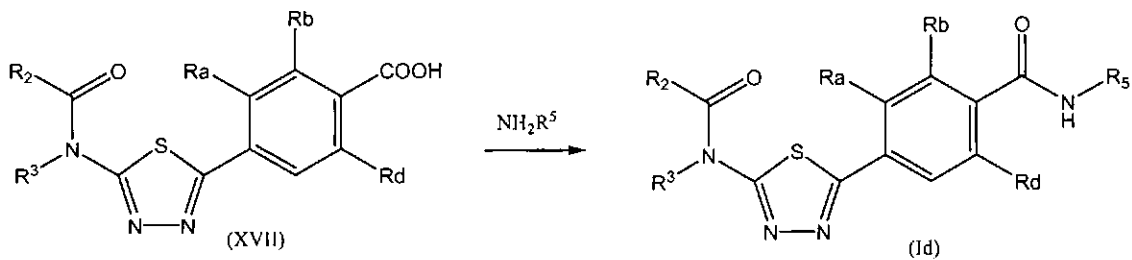
Los compuestos de fórmula general (Ib) pueden prepararse por aminación reductora de los derivados aldehído de fórmula general (XIII) con el correspondiente aminoácido de fórmula (XVI) en medio ácido tal como ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol o etanol y con un agente reductor tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio a una temperatura de 0°C al punto de ebullición del disolvente. Como alternativa al medio ácido, se puede utilizar ácido de Lewis tal como cloruro de zinc.

En el caso particular en que R¹ representa un grupo de fórmula



y R_c is -C(O)NH-R⁵ los compuestos de fórmula (Id) pueden obtenerse siguiendo la ruta de síntesis indicada en la Figura 5.

Figura 5

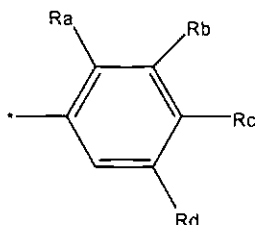


La reacción de los derivados ácidos de fórmula general (XVII) con la correspondiente amina usando como agente de acoplamiento HATU o HBTU con una base tal como trietilamina, piridina o diisopropiletilamina, con un disolvente tal como diclorometano, DMF, THF o piridina, o usando como agente de acoplamiento EDC o DCC, con HOBT y en

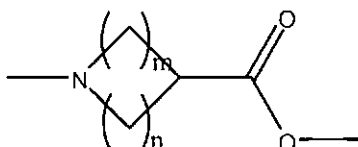
231 229

un disolvente tal como diclorometano, DMF o THF, dan los compuestos finales de fórmula (Id).

En el caso particular en que R^1 representa un grupo de fórmula

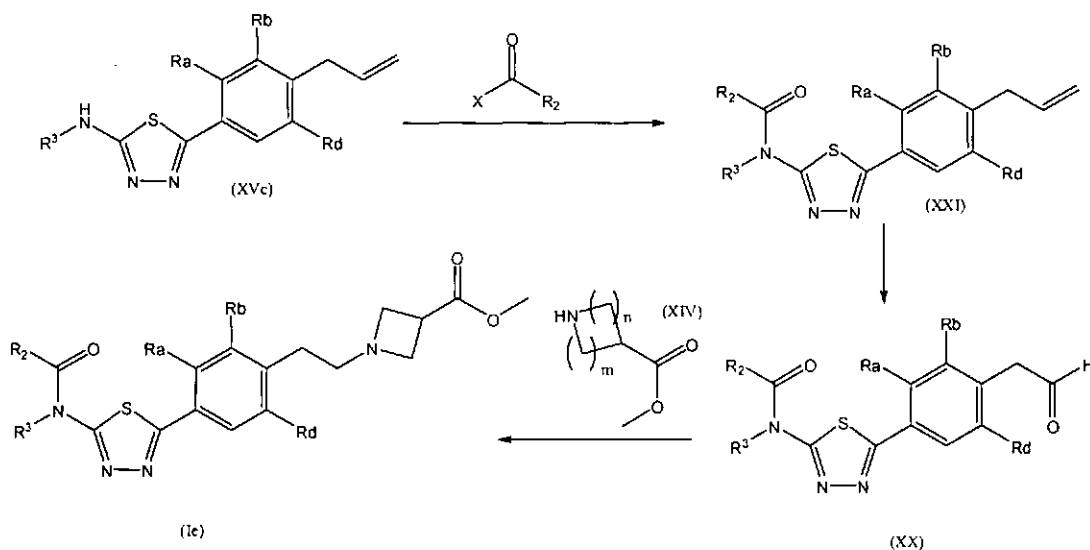


R_c es $-(CH_2)_2-L-R^5$ y L es un grupo de fórmula



donde n y m son como se han descrito anteriormente, el compuesto de fórmula (Ie) puede obtenerse siguiendo la ruta de síntesis indicada en la Figura 6.

Figura 6



Los compuestos de fórmula general (Ie), donde R_a , R_b , R_d , R^2 , R^3 , n y m son como se ha descrito anteriormente pueden prepararse por aminación reductora de los derivados aldehído de fórmula general (XX) con el correspondiente aminoácido de fórmula (XIV) en medio ácido tal como ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol o etanol y con un agente reductor tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio a una temperatura de 0°C al punto de ebullición del disolvente. Como alternativa al medio ácido se puede usar un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc.

Los compuestos de fórmula general (XX) se pueden obtener por dihidroxilación y escisión oxidativa del correspondiente derivado alílico (XXI), usando una cantidad catalítica de un agente oxidante tal como tetróxido de osmio y un oxidante conjunto tal como peryodato de sodio en una mezcla de disolventes tales como metanol, acetonitrilo y agua a una

232

temperatura de 0°C hasta el punto de ebullición de la mezcla. Finalmente, los compuestos de fórmula general (XXI) se pueden obtener por acilación de compuestos de fórmula general (XVc) por métodos descritos anteriormente.

- 5 Cuando los grupos definidos R¹ a R⁵ y Ra a Rd son capaces de reaccionar químicamente en las condiciones de los procedimientos descritos aquí anteriormente o son incompatibles con dichos procedimientos, pueden usarse grupos protectores de acuerdo con la práctica convencional, véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups en Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley&Sons (1999). Puede ser que la desprotección constituya la última etapa en la síntesis de compuestos de fórmula (I).

La síntesis de los compuestos de la invención y de sus intermedios que se utilizan en la misma se ilustra por los siguientes Ejemplos (1 a 119), incluyendo los Ejemplos de Preparación (1 a 169) que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

Los compuestos de partida son obtenibles en el mercado o pueden obtenerse siguiendo los métodos de síntesis convencionales ya conocidos en la técnica.

- 20 Los Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H se registraron en un espectrómetro Mercury 200. Los espectros de masas de baja resolución (m/z) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando ionización ESI. Las separaciones cromatográficas se obtuvieron usando un sistema Waters 2690 provisto de una columna Symmetry C18 (2,1 x 50 mm, 3,5 µM) para los métodos A y B y una columna Symmetry C18 (2,1 x 100 mm, 3,5 µM) para el método C. La fase móvil era ácido fórmico (0,4 mL), amoniaco (0,1 mL), metanol (500 mL) y acetonitrilo (500 mL) (B) y ácido fórmico (0,46 mL), amoniaco (0,115 mL) y agua (1000 mL) (A), en la tabla siguiente se especifican los gradientes para cada método usado. El tiempo de re-equilibrio entre dos inyecciones fue 1 min. El caudal fue 0,8 mL/min para el método A y 0,4 mL/min para los métodos B y C. El volumen de inyección fue 5 microlitros para los métodos A y B y 3 microlitros para el método C. Los cromatogramas obtenidos por detección con haz de diodos se recogieron a 210 nm.

Método	0% de B	0 a 95% de B	95% de B
A	0,2 min	3 min	0,8 min
B	0,5 min	6,5 min	1 min
C	0 min	20 min	4 min

- 35 Método de purificación A:

233 231

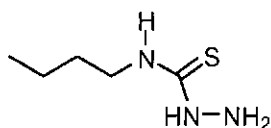
El sólido se disolvió en DMSO/MeOH, se inyectó en una columna de sílice C18 Biotage (40M, 25M o 25S dependiendo de la cantidad en bruto) y se eluyó en el sistema de purificación automático SP1® de Biotage. El gradiente usado fue H₂O/Acetonitrilo/MeOH (1:1) (0,1% v/v de HCOONH₄ ambas fases) de 0% a 100% de acetonitrilo/MeOH (1:1) en 80 volúmenes de columna. Se recogieron las fracciones apropiadas y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida o se liofilizó.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

10

PREPARACIÓN 1

N-Butilhidrazincarbotiamida



15

A una solución agitada a 10°C de hidrato de hidrazina (32 ml, 0,66 mol) en metanol (500 ml), se añadió gota a gota isotiocianato de butilo (25 g, 0,22 mol) manteniendo la temperatura en el intervalo de 10-15°C. La mezcla final se agitó durante 1h a 10°C y el disolvente se separó para dar un aceite que se liofilizó. Se obtuvo un sólido blanco. Se lavó con éter dietílico. 28g (87% de rendimiento).

20

LRMS: m/z 148 (M+1)⁺

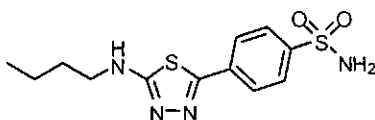
Tiempo de retención: 4,17 min (method B)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,0 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 1,4 (m, 2 H) 1,6 (m, 2 H) 3,6 (m, 2 H) 3,8 (s, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H)

25

PREPARACIÓN 2

4-(5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida



30

A una suspensión agitada de ácido 4-sulfamoilbenzoico (1,36 g, 6,8 mmol) y N-butilhidrazincarbotiamida (Preparación 1) (1 g, 6,8 mmol) en dioxano (8 ml), POCl₃ (1,46 ml, 15,7 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla final se agitó a 70°C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar y se vertió cuidadosamente sobre agua con hielo. El sólido así obtenido se separó por filtración y se suspendió en agua. Se alcalinizó a pH 12 y la solución así formada se neutralizó. El sólido así formado se separó por filtración y se lavó a fondo con agua y hexano para dar 1,26 g (63%) del compuesto del título.

35

LRMS: m/z 313 (M+1)⁺

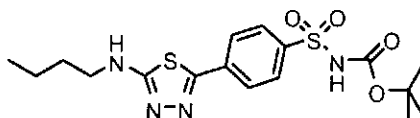
Tiempo de retención: 10,31 min (método C)

234

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,92 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,11 - 1,79 (m, 4 H)
3,40 (m, 2H) 7,47 (s, 2 H) 7,68 - 8,03 (m, 4 H) 8,12 (t, $J=5,27$ Hz, 1 H)

5 PREPARACIÓN 3

{4-[5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}sulfonil)carbamato de terc-butilo



A una suspensión agitada del compuesto del título de la Preparación 2 (1 g, 3,20 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadieron etildiisopropilamina (0,64 ml, 3,69 mmol) y 4-
10 DMAP (391 mg, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó durante un rato. Después se añadió Boc_2O (803 mg, 3,69 mmol) y la mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto bruto de la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y HCl 2 M. La capa orgánica se secó y el disolvente se separó para dar 1,32 g de una
mezcla 1:1 del compuesto del título y 4-DMAP que se utilizó sin purificación adicional.
15 Rendimiento 75%

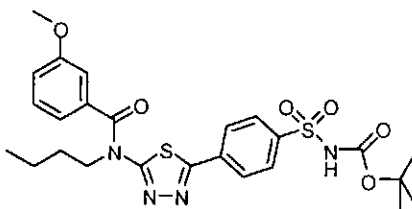
LRMS: m/z 413 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,21min (método A)

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,91 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,15 (s, 9H) 1,35 (m,
20 2 H) 1,60 (m, 2 H) 3,52 (q, 2H) 7,75 (s, 4H) 8,10 (t, 1H)

PREPARACIÓN 4

4-(5-(N-Butil-3-metoxibenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil-sulfonilcarbamato de terc-butilo



25 A una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 3 (88 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadieron etildiisopropilamina (0,360 ml, 2,07 mmol) y cloruro de 3-metoxibenzilo y la mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se separó el disolvente y el sólido así obtenido se purificó de acuerdo con el método de
30 purificación A. Se obtuvieron 120 mg (44% de rendimiento).

LRMS: m/z 547 ($M+1$)⁺

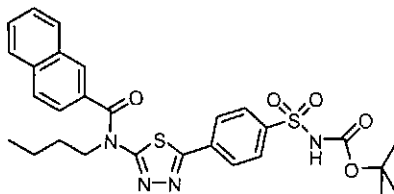
Tiempo de retención: 17,11 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,91 (t, 3 H) 1,18 (q, 2H) 1,35 (s, 9 H) 1,60
35 (m, 2 H) 3,81 (s, 3H) 4,15 (t, 2H) 7,25 (m, 3H) 7,45 (m, 1H) 8,02 (d, 2H) 8,25 (d, 2H)

235 233

PREPARACIÓN 5

4-(5-(N-Butil-2-naftamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil-sulfonilcarbamato de terc-butilo



- 5 Obtenido (60% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 3 y cloruro de 2-naftóilo siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 4.

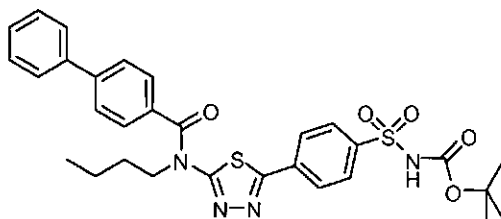
LRMS: m/z 567 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,85 min (método A)

- 10 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,7 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H) 1,1 (m, 2 H) 1,3 (s, 9 H) 1,7 (m, 2 H) 4,2 (m, 2 H) 7,7 (m, 3 H) 8,1 (m, 6 H) 8,3 (m, 3 H)

PREPARACIÓN 6

4-(5-(N-Butilbifenil-4-ilcarboxamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil-sulfonilcarbamato de terc-butilo



Obtenido (49% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 3 y cloruro de bifenil-4-carbonilo siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 4.

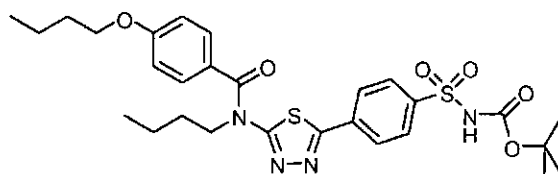
LRMS: m/z 593 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,89 min (método A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,7 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H) 1,2 (m, 2 H) 1,3 (s, 9 H) 1,7 (m, 2 H) 4,2 (m, 2 H) 7,5 (m, 3 H) 7,8 (d, $J=6,6$ Hz, 4 H) 7,9 (m, 4 H) 8,1 (d, $J=9,8$ Hz, 2 H) 8,1 (s, 1 H)

PREPARACIÓN 7

4-(5-(4-Butoxi-N-butylbenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil-sulfonilcarbamato de terc-butilo



236

~~237~~

Obtenido (49% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 3 y cloruro de 4-butoxibenzoilo siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 4.

5 LRMS: m/z 589 ($M+1$)⁺

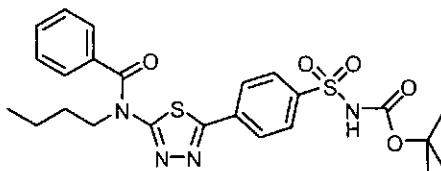
Tiempo de retención: 3,95 min (método A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,7 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H) 0,9 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H) 1,1 (m, 2 H) 1,3 (s, 9 H) 1,5 (m, 2 H) 1,7 (m, 4 H) 4,1 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H) 4,2 (m, 2 H) 7,1 (d, $J=9,0$ Hz, 2 H) 7,6 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 7,9 (d, $J=7,4$ Hz, 2 H) 8,1 (m, 3 H)

10

PREPARACIÓN 8

4-(5-(N-Butilbenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil-sulfonilcarbamato de terc-butilo



Obtenido (20% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 3 y cloruro de benzoilo siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 4.

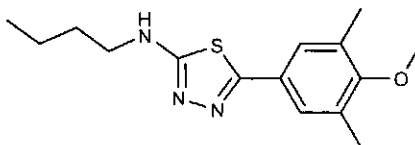
15

LRMS: m/z 517 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,71 min (método A)

20 PREPARACIÓN 9

N-Butil-5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Obtenido (99% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 1 y ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2. El producto final se recristalizó en isopropanol.

25

LRMS: m/z 292 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,67 min (método B)

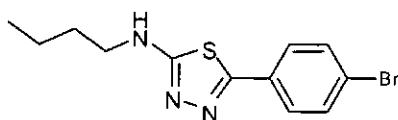
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,39 (dq, $J=14,54$, 7,13 Hz, 2 H) 2,28 (m, 2 H) 3,38 (t, $J=6,64$ Hz, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 4,58 - 5,60 (m, 6 H) 7,48 (s, 2 H).

30

PREPARACIÓN 10

5-(4-Bromofenil)-N-butil-1,3,4-tiadiazol-2-amina

237-235



A una solución agitada de 5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,0 g, 7,81 mmol) en metanol (60ml), se añadieron butiraldehído (2,13 g, 29 mmol) y AcOH (dos gotas) y la mezcla se agitó a 60°C durante 48h. Después se enfrió a 0°C y se añadió NaBH₄ (1,12 g, 29 mmol) en pequeñas porciones y la mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Se separó el disolvente y el sólido así obtenido se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó y el disolvente se separó para dar un producto bruto que se purificó en una columna de cromatografía Biotage 40S de gel de sílice usando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente. 2,44g (25% de rendimiento).

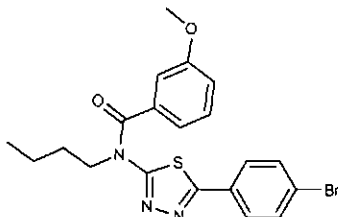
LRMS: m/z 312 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,77 min (método B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 1,09 - 1,81 (m, 4 H) 7,83 (d, 2 H) 8,01 (m, 3 H)

PREPARACIÓN 11

N-(5-(4-Bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-butil-3-metoxibenzamida



A una suspensión agitada del compuesto del título de la Preparación 10 (1,0 g, 3,20 mmol) y diisopropiletilamina (2,23 ml, 12,8 mmol) en dioxano (20 ml), se añadió cloruro de 3-metoxibenzoilo (1,10 g, 6,45 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Se separó el disolvente y la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl 2N, con carbonato de potasio y salmuera. Se separó el disolvente y el producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna usando una columna 40S Biotage y un gradiente de 100% de hexano a hexano/éter etílico 80:20. Se obtuvieron 450 mg (31% de rendimiento) del producto del título.

LRMS: m/z 446 (M+1)⁺

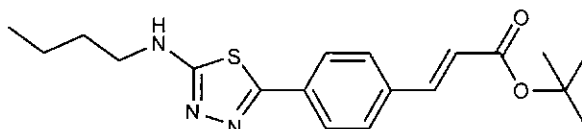
Tiempo de retención: 7,66 min (método B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,73 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 0,95 - 1,31 (m, 2 H) 1,70 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,10 (t, J=7,22 Hz, 2 H) 7,20 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,49 (d, J=7,61 Hz, 2 H) 7,64 - 7,85 (m, 2 H) 7,95 (d, J=8,20 Hz, 2 H)

238 226

PREPARACIÓN 12

(2E)-3-{4-[5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}acrilato de terc-butilo



5

En atmósfera de nitrógeno, una mezcla del compuesto del título de la Preparación 11 (300 mg, 0,67 mmol), acrilato de terc-butilo (129 mg, 1,06 mmol), carbonato de potasio (186 mg, 1,35 mmol) N,N-dimetilalanina (6,3 mg, 0,54 mmol) y acetato de paladio (II) (1,5 mg, 0,006 mmol) en NMP (3 ml) se agitó a 120°C durante una noche. Se dejó enfriar, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua. Se separó el disolvente para dar 200 mg (80%) del compuesto del título.

10

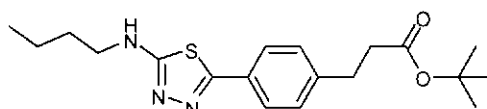
LRMS: m/z 360 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,30 min (método B)

15

PREPARACIÓN 13

3-(4-(5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)propanoato de terc-butilo



20

Una mezcla del compuesto del título de la Preparación 12 (200 mg, 0,56 mmol) y Pd/C con un 50% de agua (20 mg) en metanol (200ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 1,4 kg/cm² durante una noche. Se añadieron 20 mg más del catalizador de paladio y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a la misma presión durante 3 días. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se separó para dar un producto bruto que se purificó siguiendo el método de purificación A. Se obtuvieron 85 mg del compuesto del título (42%).

25

LRMS: m/z 362 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,06 min (método B)

30

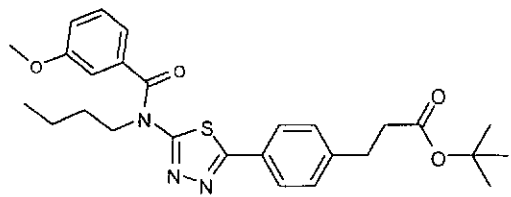
¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,9 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,3 (m, 2 H) 1,4 (s, 9 H) 1,6 (m, 2 H) 2,6 (m, 2 H) 2,8 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 3,2 (m, 2 H) 7,3 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,7 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,9 (t, J=5,5 Hz, 1 H)

PREPARACIÓN 14

35

3-(4-(5-(N-Butil-3-metoxibenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)propanoato de terc-butilo

239 205

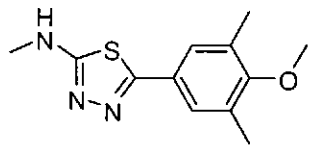


Obtenido (63%) a partir del compuesto del título de la Preparación 13 y cloruro de 3-metoxibenzoílo siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 11.

5 LRMS: m/z 496 (M+1)⁺
 Tiempo de retención: 3,89 min (método A)

PREPARACIÓN 15

5-(4-Metoxi-3,5-dimetilfenil)-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina

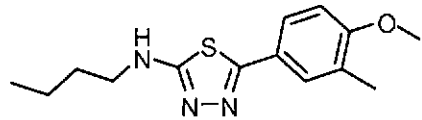


10 Obtenido (65%) a partir de ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico y N-metilhidrazincarbotiamida siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

 LRMS: m/z 250 (M+1)⁺
15 Tiempo de retención: 5,73 min (método B)
 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,3 (s, 6 H) 2,9 (s, 3 H) 3,7 (s, 3 H) 7,4 (s, 2 H) 7,8 (s, 1 H)

PREPARACIÓN 16

20 N-Butil-5-(3,4-dimetoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

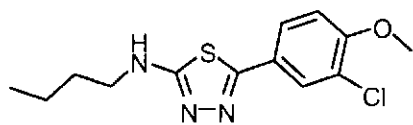


Obtenido (89%) a partir de ácido 4-metoxi-3-dimetilbenzoico y N-butilhidrazincarbotiamida siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

25 LRMS: m/z 278 (M+1)⁺
 Tiempo de retención: 3,48 min (método A)

PREPARACIÓN 17

N-Butil-5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



30

240
228

Obtenido (68%) a partir de ácido 3-cloro-5-metoxibenzoico y N-butilhidrazincarbottiamida siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

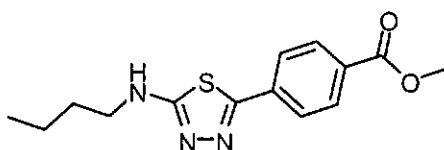
LRMS: m/z 298 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 3,44 min (método A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,9 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,4 (m, 2 H) 1,6 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 3,9 (s, 3 H) 7,2 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,7 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1 H) 7,8 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 7,9 (t, J=5,5 Hz, 1 H)

10 PREPARACIÓN 18

Éster metílico de ácido 4-(5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoico



Obtenido (38%) a partir de ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico y N-butilhidrazincarbottiamida siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

15

LRMS: m/z 292 (M+1)⁺

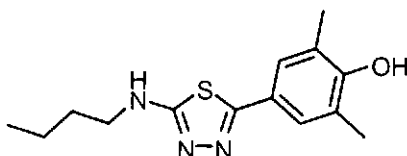
Tiempo de retención: 3,33 min (método A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,9 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,4 (m, 2 H) 1,6 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 3,9 (s, 3 H) 7,9 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 8,0 (m, 2 H) 8,1 (t, J=5,3 Hz, 1 H)

20

PREPARACIÓN 19

4-(5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-dimetilfenol



A una suspensión agitada del producto del título de la Preparación 9 (2,0 g, 6,86 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78°C, se añadió una solución 1M de BBr₃ en diclorometano (10,3 ml, 10,3 mmol) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 min y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se diluyó con diclorometano y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de potasio. La capa orgánica se recogió y el disolvente se separó para dar un sólido que se lavó con éter etílico. Se obtuvieron 1,64 g (87% de rendimiento) del producto del título.

25

30

LRMS: m/z 278 (M+1)⁺

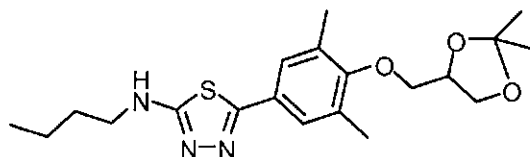
Tiempo de retención: 6,09 min (método B)

24/ 239

^1H NMR (200 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,9 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H) 1,4 (m, 2 H) 1,6 (m, 2 H) 2,2 (s, 6 H) 3,3 (m, 2 H) 7,3 (s, 2 H) 8,0 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H)

PREPARACIÓN 20

5 **N-Butil-5-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina**



A una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 19 (1,0 g, 3,61 mmol) en DMF (15 ml), se añadió hidruro de sodio al 60% (0,29 g, 7,25 mmol) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió 4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0,60 ml, 4,22 mmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante una noche. Se separó el disolvente y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y finalmente se separó el disolvente para dar un producto bruto que se purificó de acuerdo con el método de purificación A. Se obtuvieron 0,40 g (28% de rendimiento) del producto del título.

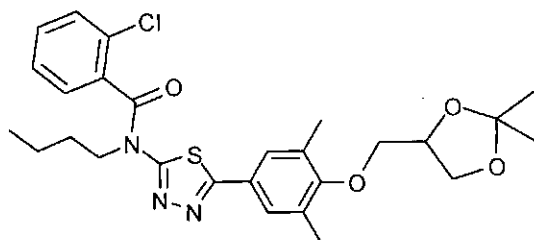
LRMS: m/z 392 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,12 min (método B)

^1H NMR (200 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,9 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H) 1,3 (m, 8 H) 1,6 (m, 2 H) 2,3 (s, 6 H) 3,3 (m, 2 H) 3,8 (m, 3 H) 4,1 (t, $J=7,4$ Hz, 1 H) 4,4 (m, 1 H) 7,4 (s, 2 H) 7,9 (t, $J=5,7$ Hz, 1 H)

PREPARACIÓN 21

25 **N-Butil-2-cloro-N-(5-{4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida**



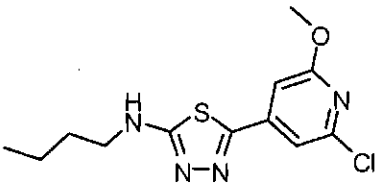
A una suspensión agitada del compuesto del título de la Preparación 20 (170 mg, 0,43 mmol) y diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml), se añadieron cloruro de 2-clorobenzol (0,11 ml, 0,87 mmol) y 4-DMAP (27 mg) y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de potasio, solución saturada de ácido cítrico y salmuera. Se separó el disolvente y el material bruto así obtenido se purificó de acuerdo con el método de purificación A. Se obtuvieron 111 mg (26% de rendimiento) del producto del título.

242-240

LRMS: m/z 531 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 20,80 min (método C)
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,7 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,2 (m, 2 H) 1,3 (d, J=10,7 Hz, 6 H) 1,7 (m, 2 H) 2,3 (s, 6 H) 3,8 (m, 4 H) 4,1 (m, 2 H) 4,4 (m, 1 H) 7,7 (m, 6 H)

PREPARACIÓN 22

N-Butil-5-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

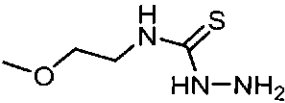


Obtenido (70%) a partir de ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico y N-butilhidrazincarbotiamida siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

LRMS: m/z 299 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 3,61 min (método A)
¹H NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,9 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,4 (m, 2 H) 1,6 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 3,9 (s, 3 H) 7,1 (d, J=1,2 Hz, 1 H) 7,4 (d, J=1,2 Hz, 1 H) 8,4 (t, J=6,1 Hz, 1 H)

PREPARACIÓN 23

N-(2-metoxietil)hidrazincarbotiamida

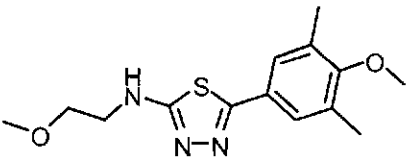


Obtenido (89%) a partir de 1-isotiocianato-2-metoxietano siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 1.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,2 (s, 3 H) 3,4 (m, 2 H) 3,6 (m, 2 H) 4,5 (s, 2 H) 7,8 (s, 1 H) 8,7 (s, 1 H)

PREPARACIÓN 24

5-(4-Metoxi-3,5-dimetilfenil)-N-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



243 ~~251~~

Obtenido (23%) a partir de ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico y del compuesto del título de la Preparación 23 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

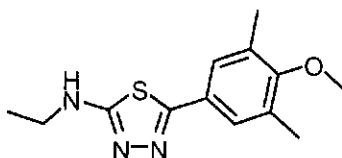
LRMS: m/z 294 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 5,83 min (método B)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,3 (s, 6 H) 3,4 (s, 3 H) 3,6 (s ancho, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 7,5 (s, 2 H)

PREPARACIÓN 25

10 N-Etil-5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Obtenido (83%) a partir de ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico y N-etilhidrazincarbotiamida siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

15

LRMS: m/z 264 (M+1)⁺

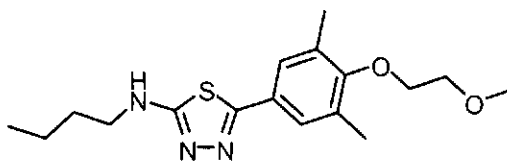
Tiempo de retención: 6,13 min (método B)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,3 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,3 (s, 6 H) 3,4 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 3,7 (s, 3 H) 5,3 (m, 1 H) 7,5 (s, 2 H)

20

PREPARACIÓN 26

N-Butil-5-(4-(2-metoxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



25

A una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 19 (300 mg, 1,08 mmol) en DMF (5 ml), se añadió hidruro de sodio al 60% (90 mg, 2,25 mmol) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (310 mg, 2,20 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y finalmente se separó el disolvente para dar un producto bruto que se purificó de acuerdo con el método de purificación A. Se obtuvieron 0,210 g (56% de rendimiento) del producto del título.

35

244 222

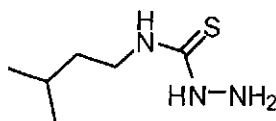
LRMS: m/z 336 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,75 min (método B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,9 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,4 (m, 2 H) 1,6 (m, 2 H) 2,3 (s, 6 H) 3,3 (m, 5 H) 3,6 (dd, J=5,6, 3,2 Hz, 2 H) 3,9 (dd, J=5,6, 3,2 Hz, 2 H) 7,4 (s, 2 H) 7,9 (t, J=5,5 Hz, 1 H)

PREPARACIÓN 27

N-Isopentilhidrazincarbotiamida



Obtenido (86%) a partir de 1-isotiocianato-3-metilbutano siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 1.

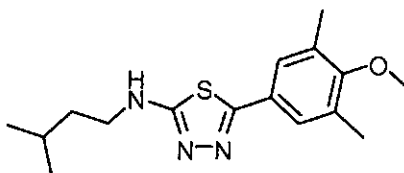
LRMS: m/z 162 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 4,95 min (método B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,9 (d, J=6,6 Hz, 6 H) 1,4 (m, 2 H) 1,6 (m, 1 H) 3,5 (m, 2 H) 4,4 (s, 2 H) 7,7 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H)

PREPARACIÓN 28

N-Isopentil-5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



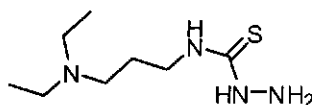
Obtenido (72%) a partir ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico y del compuesto del título de la Preparación 27 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

LRMS: m/z 306 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,16 min (método B)

PREPARACIÓN 29

N-(3-(Dietilamino)propil)hidrazincarbotiamida



Obtenido (96%) a partir de N,N-dietil-3-isotiocianatopropan-1-amina siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 1.

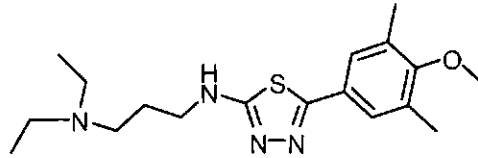
245 243

LRMS: m/z 205 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 1,07 min (método B)

PREPARACIÓN 30

5 **N¹,N¹-dietil-N³-(5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propano-1,3-diamina**



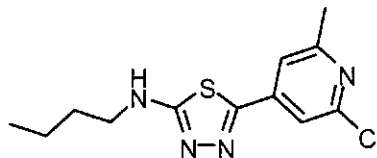
Obtenido (20%) a partir ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico y del compuesto del título de la Preparación 29 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

10 LRMS: m/z 349 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 4,43 min (método B)

PREPARACIÓN 31

N-Butil-5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



15

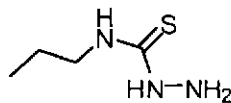
Obtenido (30%) a partir de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico y N-butilhidrazincarbotiamida siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

LRMS: m/z 283 (M+1)⁺

20 Tiempo de retención: 3,31 min (método A)

PREPARACIÓN 32

N-Propilhidrazincarbotiamida



25 Obtenido (88%) a partir de 1-isotiocianatopropano siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 1.

LRMS: m/z 134 (M+1)⁺

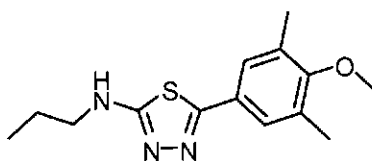
Tiempo de retención: 3,21 min (método B)

30

PREPARACIÓN 33

5-(4-Metoxi-3,5-dimetilfenil)-N-propil-1,3,4-tiadiazol-2-amina

246 ~~246~~

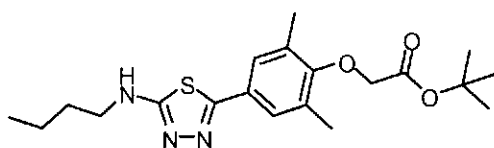


Obtenido (76%) a partir ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico y del compuesto del título de la Preparación 32 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

- 5 LRMS: m/z 278 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 6,29 min (método B)

PREPARACIÓN 34

2-(4-(5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetato de terc-butilo



10

A una solución agitada a 0°C del compuesto del título de la Preparación 19 (300 mg, 1,08 mmol) en DMF (5 ml), se añadió hidruro de sodio al 60% (43 mg, 1,79 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (210 mg, 2,20 mmol) en DMF (1,5 ml) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y finalmente se separó el disolvente para dar un producto bruto que se purificó de acuerdo con el método de purificación A. Se obtuvieron 0,160 g (38% de rendimiento) del producto del título.

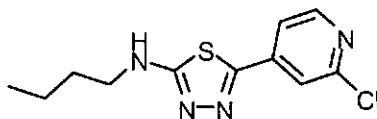
20

- LRMS: m/z 392 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 7,28 min (método B)
¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,9 (m, 3 H) 1,4 (m, 2 H) 1,5 (s, 9 H) 1,6 (m, 2 H) 2,3 (s, 6 H) 3,3 (m, 2 H) 4,4 (s, 2 H) 7,4 (s, 2 H) 7,9 (t, J=5,1 Hz, 1 H)

25

PREPARACIÓN 35

N-Butil-5-(2-cloropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



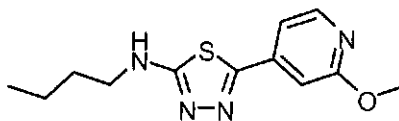
- Obtenido (18%) a partir de ácido 2-cloro-isonicotínico y N-butilhidrazincarbotiamida siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

- 30 LRMS: m/z 269 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 3,15 min (método A)

247 245

PREPARACIÓN 36

N-Butil-5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



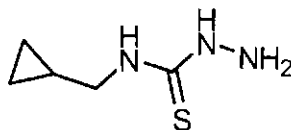
A una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 35 en metanol (20ml), se añadió sodio (34 mg, 1,48 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Más tarde se añadieron 10 ml de una solución de 100mg de sodio en metanol y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 días. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. Se separó el disolvente para dar 196 mg (73% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS: m/z 265 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,10 min (método A)

PREPARACIÓN 37

N-(Ciclopropilmetil)hidrazincarbotiamida



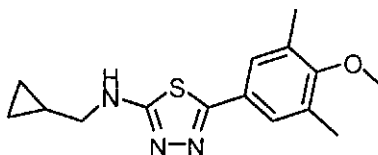
Obtenido (88%) a partir de (isotiocianatometil)ciclopropano siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 1.

LRMS: m/z 146 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,58 min (método B)

PREPARACIÓN 38

N-(Ciclopropilmetil)-5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



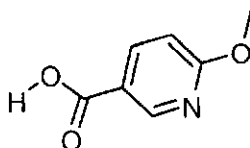
Obtenido (100%) a partir ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico y del compuesto del título de la Preparación 37 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

LRMS: m/z 290 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,35 min (método B)

PREPARACIÓN 39

Ácido 6-metoxinicotínico



248 ~~248~~

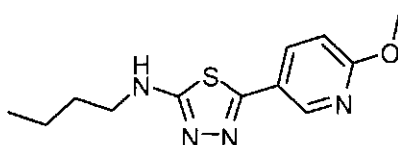
Una mezcla de reacción de 6-metoxinicotinonitrilo (4g, 29,8mmol) en 60ml de MeOH y NaOH 5M (60ml, 300mmol) se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla se concentró y disolvió de nuevo en agua (50ml). Se añadió una solución 2N de HCl hasta pH ácido y se formó un sólido amarillo que se filtró y se lavó con agua dos veces y con hexano dos veces. Se obtuvieron 3,04g del compuesto del título en forma de sólido blanco (rendimiento=66%).

LRMS: m/z 154 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 2,22 min (método A)

PREPARACIÓN 40

N-Butil-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Obtenido (31%) a partir del compuesto del título de la Preparación 39 y el compuesto del título de la Preparación 1 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

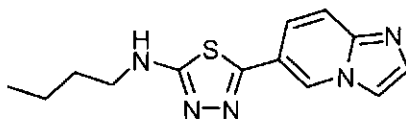
LRMS: m/z 265 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,06 min (método A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm 0,91(t, J=8 Hz, 3H), 1,39(m, 2H), 1,58(m, 2H), 3,31 (q, J=6Hz, 2H), 3,90(s,3H), 6,93(d,J=8Hz, 1H), 7,94 (m,1H), 8,09 (d,J=8Hz, 1H), 8,52 (s, 1H)

PREPARACIÓN 41

N-Butil-5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Obtenido (47%) a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico y del compuesto del título de la Preparación 1 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

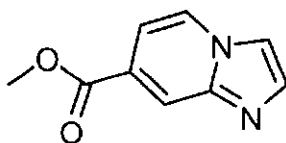
LRMS: m/z 274 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 2,08 min (método A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm 0,98(t, J=8 Hz, 3H), 1,46(m, 2H), 1,69(m, 2H), 3,41(t, J=8Hz, 2H), 5,48 (s ancho, 1H), 7,65(m, 4H), 8,64(s, 1H)

PREPARACIÓN 42

Imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo



249 247

Una mezcla de 2-bromo-1,1-dietoxietano (6,20ml, 41,2mmol) y HCl del 35% (0,82ml, 26,8mmol) en agua (68ml) se agitó durante 2,5h, después se calentó a 80°C y se agitó a esta temperatura durante 1,5h. La mezcla enfrió a 20°C y se añadió NaHCO₃ (4,49g, 53,45mmol) en cuatro porciones. Finalmente, se añadió 2-aminoisonicotinato de metilo (5g, 32,86mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío en estufa dando 5,15 g del compuesto del título en forma de un sólido pardo (rendimiento=89%).

LRMS: m/z 177 (M+1)⁺

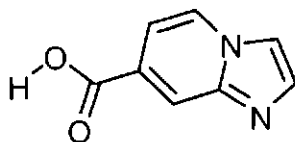
Tiempo de retención: 1,46 min (método A)

¹H NMR (200 MHz, CHCl₃) ppm 3,97(s, 3H), 7,27(s,1H), 7,42(d, J=6Hz, 1H), 7,70(s, 1H), 7,80(s,1H), 8,19(d, J=6Hz, 1H), 8,37(s,1H)

Rendimiento 89%

PREPARACIÓN 43

Ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico



El compuesto del título de la Preparación 42 se disolvió en 100ml de HCl del 37%. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 64h. Al cabo de este tiempo la mezcla se concentró hasta sequedad y se secó en la estufa de vacío para dar 1,95g del compuesto del título en forma de sólido (rendimiento=100%).

LRMS: m/z 163 (M+1)⁺

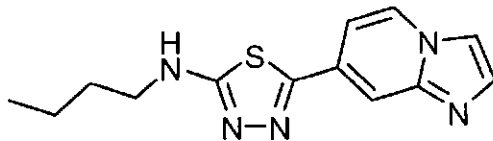
Tiempo de retención: 0,41 min (método A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,79 (d, J=8Hz, 1H), 8,31(s, 1H), 8,38(s,1H), 8,48(s,1H), 8,97(d,J=8Hz, 1H)

Rendimiento 99,9%

PREPARACIÓN 44

N-Butil-5-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Obtenido (76%) a partir del compuesto del título de la Preparación 43 y el compuesto del título de la Preparación 1 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

LRMS: m/z 274 (M+1)⁺

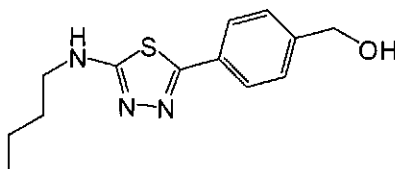
Tiempo de retención: 1,97 min (método A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,9 (t, J=6,2 Hz, 3 H) 1,4 (m, 2 H) 1,6 (m, 2 H) 3,3 (m, 2 H) 7,4 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,1 (m, 2 H) 8,6 (d, J=5,1 Hz, 1 H)

250
~~248~~

PREPARACIÓN 45

(4-(5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)metanol



5 El compuesto del título de preparation 18 (1,5g, 5,15mmol) se disolvió en THF (20ml) y se añadió LiAlH_4 (0,2g, 5,27mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se añadió agua (2ml), NaOH al 32% (4ml), agua (4ml) y finalmente acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se recogió, secó y concentró para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (rendimiento 75%).

10 LRMS: m/z 264 (M+1)⁺

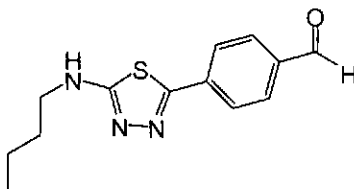
Tiempo de retención: 2,75 min (método A)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,97 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,45 (td, $J=14,74$, 7,22 Hz, 2 H) 1,60 - 1,83 (m, 2 H) 3,37 (t, $J=7,03$ Hz, 2 H) 4,74 (s, 2 H) 5,72 (s ancho, 1 H) 7,42 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H) 7,78 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H)

15

PREPARACIÓN 46

4-(5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzaldehído



20 A una solución de cloruro de oxalilo (0,73ml, 8,35mmol) en DCM (20ml) en atmósfera de argón a -60°C , se añadió lentamente DMSO (0,89g, 11,39mmol) manteniendo la temperatura a -60°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15min. A esta mezcla, se añadió lentamente una suspensión del compuesto del título de la Preparación 45 (1g, 3,8mmol) en 10ml de DCM. Finalmente, se añadió diisopropiletilamina (4,40g, 25,3 mmol) y la mezcla se agitó a -60°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante una
25 noche. Se separó el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución al 4% de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó, se separó el disolvente a vacío y el producto bruto se purificó de acuerdo con el método de purificación A para dar el compuesto del título en forma de sólido (rendimiento=18%).

LRMS: m/z 262 (M+1)⁺

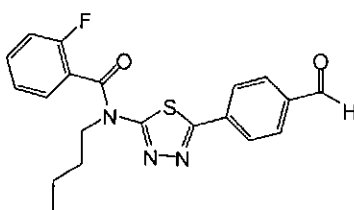
30 Tiempo de retención: 5,87 min (método B)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,98 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,46 (dd, $J=15,03$, 7,22 Hz, 2 H) 1,72 (t, $J=3,51$ Hz, 2 H) 3,41 (t, $J=7,03$ Hz, 2 H) 7,85 - 8,05 (m, 4 H) 10,04 (s, 1 H)

35 PREPARACIÓN 47

N-Butil-2-fluoro-N-(5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida

251
~~2219~~



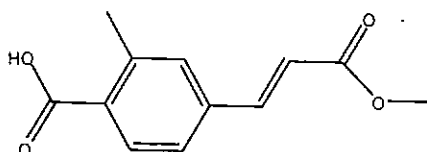
Obtenido (18%) a partir de cloruro de 2-fluorobenzoilo y el compuesto del título de la Preparación 46 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 11.

LRMS: m/z 384 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 7,09 min (método B)

PREPARACIÓN 48

Ácido (E)-4-(3-metoxi-3-oxoprop-1-enil)-2-metilbenzoico



10 A una mezcla de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (2g, 9,3mmol), acrilato de metilo (0,9g, 10,5mmol), N,N-dimetilalanina (0,1g, 0,85mmol), carbonato de potasio (2,6g, 18,8mmol) en NMP (50ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1g, 0,45mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante una noche a 120°C. La mezcla de reacción se concentró después, se disolvió de nuevo en éter etílico y se lavó con agua. La capa orgánica se

15 secó y evaporó para dar el compuesto del título en forma de aceite (rendimiento=77%).

LRMS: m/z 221 ($M+1$)⁺

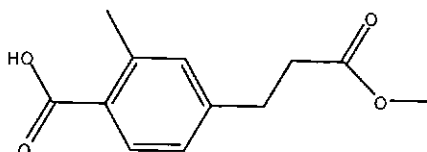
Tiempo de retención: 5,49 min (método B)

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 6,52 (d, $J=16,01$ Hz, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 2 H) 7,68 (d, $J=16,01$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=7,81$ Hz, 1 H)

20

PREPARACIÓN 49

Ácido 4-(3-metoxi-3-oxopropil)-2-metilbenzoico



El compuesto del título de la preparación 48 (2g, 9,08mmol) se disolvió en metanol (50ml) y después de la adición de Pd al 10%/C (0,1g, 0,9mmol) la mezcla se hidrogenó a 1,40 kg/cm² durante 1h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de aceite pardo (rendimiento= 85%) que se utilizó sin purificación adicional.

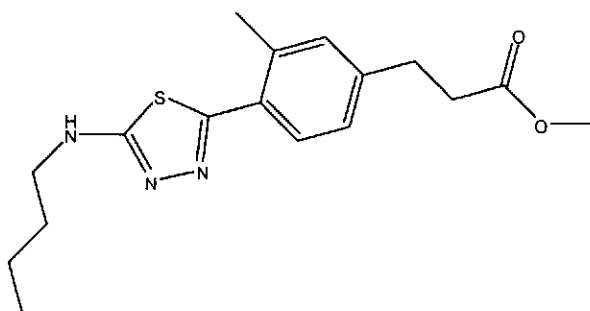
LRMS: m/z 223 ($M+1$)⁺

30 Tiempo de retención: 5,51 min (método B)

PREPARACIÓN 50

3-(4-(5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilfenil)propanoato de metilo

252
~~250~~

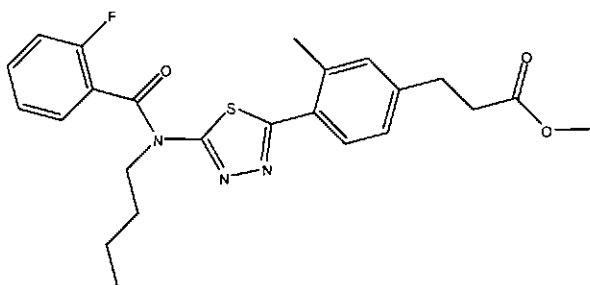


Obtenido (15% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 1 y el compuesto del título de la Preparación 49 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2. El material bruto se purificó de acuerdo con el método de purificación A.

5 LRMS: m/z 334 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 3,44 min (método A)

PREPARACIÓN 51

3-(4-(5-(N-Butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilfenil)-propanoato de metilo

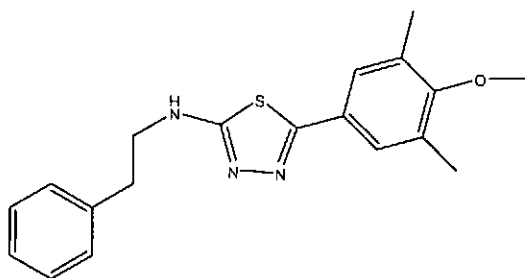


Obtenido (60%) a partir de cloruro de 2-fluorobenzóilo y el compuesto del título de la Preparación 50 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 11.

15 LRMS: m/z 456 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 7,38 min (método B)

PREPARACIÓN 52

5-(4-Metoxi-3,5-dimetilfenil)-N-fenetil-1,3,4-tiadiazol-2-amina



20 Obtenido (97%) a partir de ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico y N-fenetilhidrazincarbottiamida siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 2.

LRMS: m/z 340 (M+1)⁺

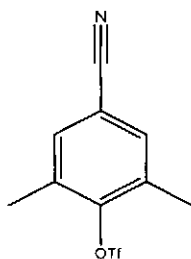
Tiempo de retención: 6,94 min (método B)

25 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (s, 6 H) 2,81 - 2,99 (m, 2 H) 3,56 (d, J=1,56 Hz, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 7,12 - 7,49 (m, 7 H) 7,98 (s, 1 H).

253
251

PREPARACIÓN 53

Trifluorometanosulfonato de 4-ciano-2,6-dimetilfenilo



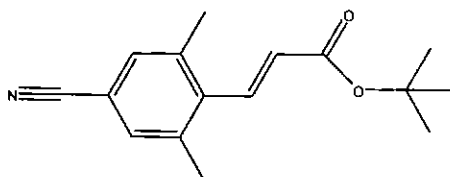
A una mezcla de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (7g, 47,5mmol), piridina (70ml) y DCM (12ml) se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (14g, 49,6mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró para dar el compuesto del título en forma de aceite (84% de rendimiento).

LRMS: m/z 280 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,04 min (método B)

PREPARACIÓN 54

(E)-3-(4-Ciano-2,6-dimetilfenil)acrilato de terc-butilo



Obtenido (38%) de acrilato de *terc*-butilo y el compuesto del título de la Preparación 53 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 48.

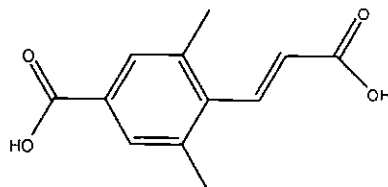
LRMS: m/z 258 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,31 min (método B)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,55 (s, 9 H) 2,35 (s, 3 H) 6,01 (d, J=16,40 Hz, 1 H) 7,34 (s, 2 H) 7,52 - 7,73 (m, 1 H)

PREPARACIÓN 55

Ácido (E)-4-(2-carboxivinil)-3,5-dimetilbenzoico



El compuesto del título de la Preparación 54 (1g, 3,89mmol) se disolvió en etanol (20ml) y se añadió NaOH al 32% (20ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 110°C. Se añadió HCl 5N hasta que se formó un sólido. Este material sólido se separó por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido (rendimiento=89%).

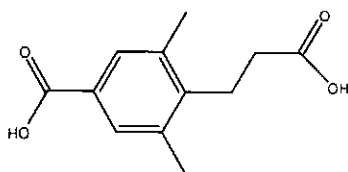
LRMS: m/z 221 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 4,91 min (método B)

254
2521

PREPARACIÓN 56

Ácido 4-(2-carboxietil)-3,5-dimetilbenzoico



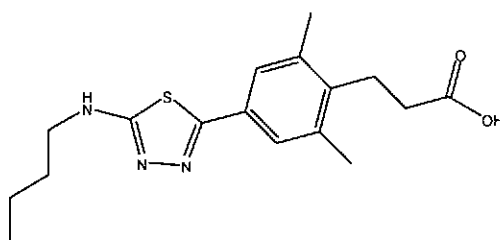
Obtenido (84%) a partir del compuesto del título de la Preparación 55 siguiendo el
5 procedimiento experimental de la Preparación 49.

LRMS: m/z 223 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 4,95 min (método B)

PREPARACIÓN 57

10 **Ácido 3-(4-(5-(butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-dimetilfenil)propanoico**



Obtenido (40% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 1 y el
compuesto del título de la Preparación 56 siguiendo el procedimiento experimental de la
Preparación 2.

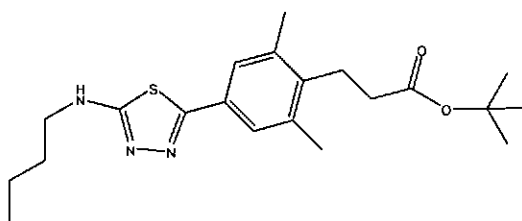
15 LRMS: m/z 334 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,86 min (método B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 - 0,98 (m, 3 H) 1,22 - 1,44 (m, 2 H) 1,52
(d, $J=7,81$ Hz, 2 H) 2,33 (s, 6 H) 2,97 (s, 4 H) 3,22 (d, $J=5,47$ Hz, 2 H) 7,60 (s, 2 H)

20 PREPARACIÓN 58

3-(4-(5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo



Una suspensión del compuesto del título de la Preparación 57 (0,2g, 0,6mol) en tolueno
(10ml) se calentó a 100°C y se añadió 1,1-di-terc-butoxi-N,N-dimetilmetanamina. La
25 mezcla se agitó a esta temperatura durante 2h y después se concentró hasta sequedad.
La mezcla bruta se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución de carbonato de
potasio. La capa orgánica se secó y concentró para dar el compuesto del título en forma
de sólido (rendimiento=62%).

LRMS: m/z 390 ($M+1$)⁺

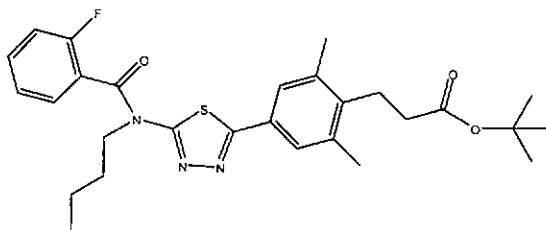
30 Tiempo de retención: 7,34 min (método B)

255
283

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,96 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H) 1,45 (d, $J=6,25$ Hz, 2 H) 1,59 (s, 9 H) 1,66 (d, $J=7,42$ Hz, 2 H) 2,37 (s, 6 H) 2,94 - 3,14 (m, 4 H) 3,31 (s ancho, 2 H) 7,64 (s, 2 H)

5 PREPARACIÓN 59

3-(4-(5-(N-Butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo



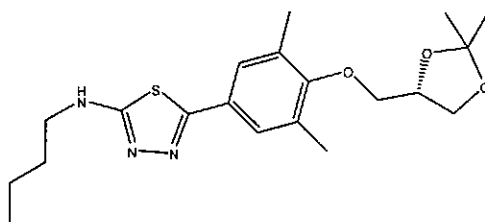
Obtenido (20%) a partir de cloruro de 2-fluorobenzoilo y el compuesto del título de la Preparación 58 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 11.

LRMS: m/z 512 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 7,87 min (método B)

PREPARACIÓN 60

15 **(R)-N-Butil-5-(4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iloxi)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina**



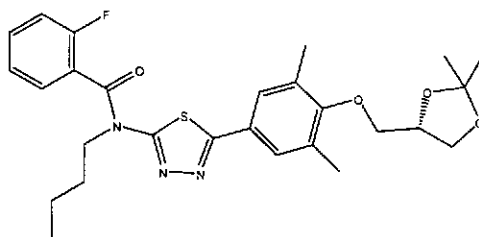
Obtenido (12% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 19 (0,35 g, 1,26 mmol) y (R)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 20. El material bruto se purificó de acuerdo con el método de purificación A.

LRMS: m/z 392 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 7,12 min (método B)

PREPARACIÓN 61

25 **(R)-N-Butil-N-(5-(4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iloxi)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzamida**



Obtenido (20%) a partir de cloruro de 2-fluorobenzoilo y el compuesto del título de la Preparación 60 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 11.

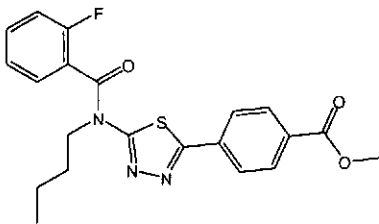
LRMS: m/z 514 ($M+1$) $^+$

256 254

Tiempo de retención: 7,70 min (método B)

PREPARACIÓN 62

4-(5-(N-Butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoato de metilo



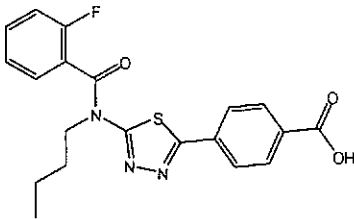
Obtenido (41%) a partir de cloruro de 2-fluorobenzóilo y el compuesto del título de la Preparación 18 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 11.

LRMS: m/z 414 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,37 min (método B)

PREPARACIÓN 63

Ácido 4-(5-(N-butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoico



Obtenido (20%) a partir del compuesto del título de la Preparación 62 siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 43.

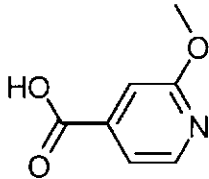
LRMS: m/z 400 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,91 min (método B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,7 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,2 (m, 2 H) 1,7 (m, 2 H) 4,1 (m, 2 H) 7,5 (m, 2 H) 7,7 (m, 2 H) 8,1 (m, 4 H).

PREPARACIÓN 64

Ácido 2-metoxi-isonicotínico



A una solución de ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (1 g, 5,33 mmol) en metanol (125 mL), se añadieron Pd al 10%/C (0,10 g, 0,09 mmol) y trietilamina (1 mL, 7,21 mmol). La suspensión resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. Se necesitó más catalizador (0,13 g, 0,12 mmol) y trietilamina (1 mL, 7,21 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 0,21 kg/cm² durante una noche hasta que la reacción fue completa. El sólido se separó por filtración, el disolvente se separó, el producto bruto se redisolvió en diclorometano, se lavó con una solución al 4%

257 255

de NaHCO_3 , la fracción acuosa se aciduló hasta pH 7-8 y el producto se extrajo con éter dietílico para dar 0,82 g (78%) del compuesto del título.

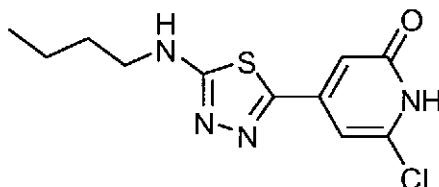
LRMS: m/z 154 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 3,75 min (Método B)

5

PREPARACIÓN 65

4-[5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-cloropiridin-2(1H)-ona



10

A una suspensión del compuesto del título de la Preparación 22 (1,94 g, 6,49 mmol) en acetonitrilo (150 mL), se añadieron yoduro de sodio (4,90 g, 32,69 mmol) y cloruro de trimetilsililo (4,10 mL, 32,42 mmol). La suspensión resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 40°C durante 3 días. La mezcla se enfrió a 0°C y el sólido se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó para dar 1,66 g (90%) del compuesto del título.

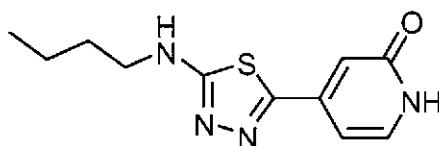
LRMS: m/z 285 ($M+1$)⁺

15

Tiempo de retención: 2,86 min (Método B)

PREPARACIÓN 66

4-[5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-2(1H)-ona



20

A una mezcla del compuesto del título de la Preparación 1 (0,69 g, 4,69 mmol) y el compuesto del título de la Preparación 64 (0,72 g, 4,70 mmol) en dioxano (20 mL), se añadió oxicloruro de fósforo (0,86 mL, 9,42 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo/agua y el pH se ajustó a 9 con solución acuosa saturada de carbonato de potasio. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío para dar 0,4 g (32%) del compuesto del título.

25

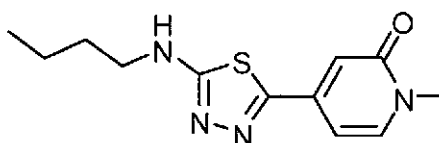
LRMS: m/z 251 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 2,40min (método A)

30

PREPARACIÓN 67

4-[5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-metilpiridin-2(1H)-ona



A una solución del compuesto del título de la Preparación 66 (0,40 g, 1,59 mmol) en dimetilformamida (15 mL), se añadieron carbonato de cesio (0,59 g, 1,81 mmol) y yoduro

258
258

de metilo (0,12 mL, 1,93 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se trituro con una mezcla de alcohol isopropílico y éter diisopropílico para dar 110 mg (17%) del compuesto del título como un sólido.

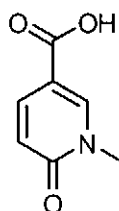
LRMS: m/z 265 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 8,93 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (t, 3 H) 1,33 - 1,58 (m, *J*=14,88, 7,37, 7,22, 7,22 Hz, 2 H) 1,58 - 1,81 (m, 2 H) 3,40 (t, *J*=7,03 Hz, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 6,01 (s, 1 H) 6,72 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 6,92 (dd, *J*=7,42, 1,95 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=7,03 Hz, 1 H)

PREPARACIÓN 68

Ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico



Una suspensión de hidruro de sodio (2,70 g, 67,50 mmol) en metanol (60 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió ácido 6-hidroxinicotínico (4,70 g, 33,79 mmol), la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min y después se añadió yoduro de metilo (8,4 mL, 134,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante una noche. Se añadió hidróxido de sodio 2N (20 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. El disolvente se evaporó a vacío, se añadió agua (200 mL) al residuo y se aciduló con ácido clorhídrico 2N. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó y el filtrado se extrajo con éter dietílico, se secó, se filtró y se evaporó a vacío. El producto bruto resultante junto con el sólido se trituro con alcohol isopropílico, se filtró, se lavó con hexano y se secó para dar 3,58 g (69%) del compuesto del título como un sólido.

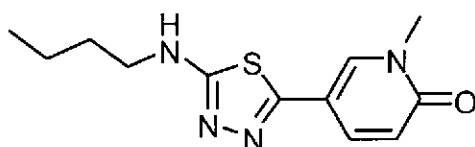
LRMS: m/z 154 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 1,58min (método A)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,49 (s, 3 H) 6,40 (d, *J*=9,76 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J*=9,57, 2,54 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,34 Hz, 1 H) 12,78 (s ancho, 1 H)

PREPARACIÓN 69

5-[5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona



259
257

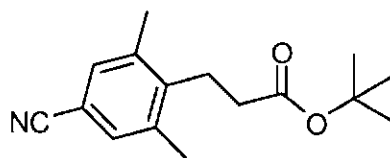
Obtenida (36% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 1 y el compuesto del título de la Preparación 68 siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de la Preparación 66.

LRMS: m/z 265 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 4,74 min (Método B)

PREPARACIÓN 70

3-(4-ciano-2,6-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo

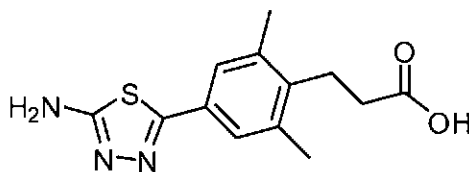


- 10 A una solución del compuesto del título de la Preparación 54 (11,5 g, 44,7 mmol) en metanol (350 mL), se añadieron acetato de sodio (5,52 g, 67,3 mmol) y PdCl_2 (2,42 g, 13,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1h. El catalizador se separó por filtración, el disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna usando una columna Biotage 75M y un gradiente de 100% de hexano a hexano/acetato de etilo 9:1. Se obtuvieron 3 g (26%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Tiempo de retención: 6,99 min (Método B)

PREPARACIÓN 71

- 20 **Ácido 3-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-dimetilfenil)propanoico**



- 25 A una mezcla del compuesto del título de la Preparación 70 (0,9 g, 3,47 mmol) e hidrazinacarbottamida (0,35 g, 3,84 mmol), se añadió ácido trifluoroacético (1,3 mL, 16,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 30 min. Se separó el ácido y el producto bruto se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó de acuerdo con el método de purificación A para dar 0,7 g (51%) del compuesto del título como un sólido blanco.

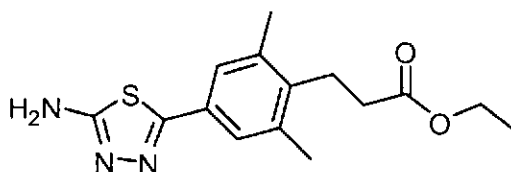
LRMS: m/z 278 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 2,45min (método A)

30

PREPARACIÓN 72

3-[4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-dimetilfenil]propanoato de etilo



260
258

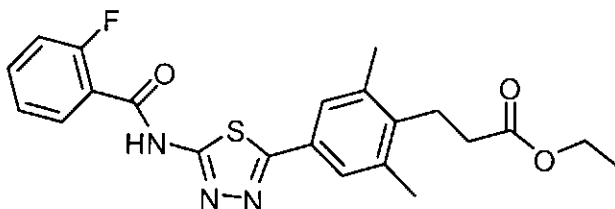
A una solución del compuesto del título de la Preparación 71 (0,7 g, 2,7 mmol) en etanol (30 mL), se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 mL, 18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante dos días. El disolvente se evaporó a vacío, se añadió diclorometano, se lavó con Na₂CO₃ al 4% y con agua. Se secó, se filtró y se evaporó a vacío para dar 0,77 g (99% de rendimiento) del compuesto del título.

LRMS: m/z 306 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,32min (método A)

PREPARACIÓN 73

3-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetil-fenil)propanoato de etilo



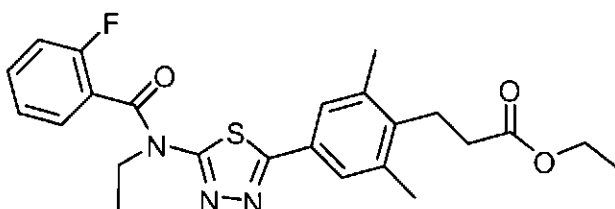
Obtenido (73% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 72 y cloruro de 2-fluorobencilo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 7.

LRMS: m/z 428 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,66min (método A)

PREPARACIÓN 74

3-(4-{5-[etil(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetil-fenil)propanoato de etilo



A una solución del compuesto del título de la Preparación 73 (100 mg, 0,23 mmol) en dimetilformamida (3 mL), se añadió carbonato de cesio (83 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió yodoetano (40 mg, 0,26 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío para dar 42 mg (37%) del compuesto del título como un aceite pardo.

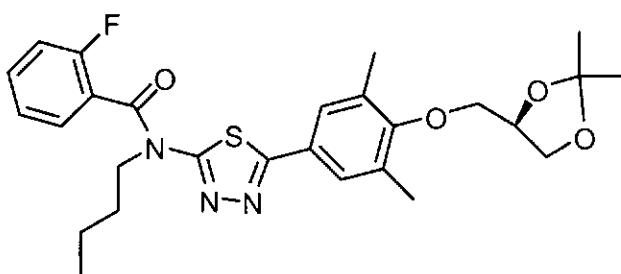
LRMS: m/z 456 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,80 min (Método B)

PREPARACIÓN 75

N-Butil-N-[5-(4-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida

261
259



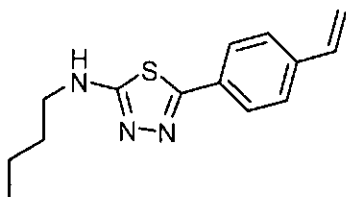
Obtenida (40% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 20 y cloruro de 2-fluorobenzóilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 21.

LRMS: m/z 392 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 6,94 min (método B)

PREPARACIÓN 76

N-Butil-5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



10 Obtenida (34% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 1 y ácido 4-vinilbenzoico siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de la Preparación 2.

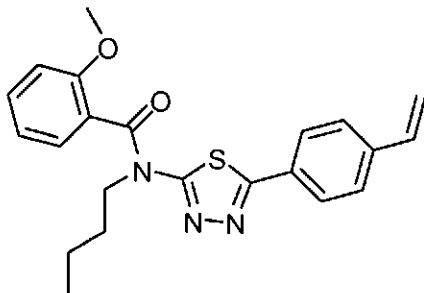
LRMS: m/z 260 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,68 min (Método B)

15 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H) 1,16 - 1,48 (m, 2 H) 1,46 - 1,73 (m, 2 H) 5,34 (d, $J=10,15$ Hz, 1 H) 5,91 (d, $J=17,96$ Hz, 1 H) 6,78 (dd, $J=17,57, 10,93$ Hz, 1 H) 7,29 - 7,86 (m, 3 H) 7,85 - 8,12 (m, 1 H)

PREPARACIÓN 77

N-Butil-2-metoxi-N-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



25 A una solución del compuesto del título de la Preparación 6A2 (1,00 g, 3,86 mmol) en piridina (10 mL), se añadieron DMAP (0,24 g, 1,93 mmol) y cloruro de 2-metoxibenzoílo (0,79 g, 4,63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un sistema de microondas a 110°C durante 35 minutos. El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó siguiendo el método de purificación A para dar 640 mg (100%) del compuesto del título.

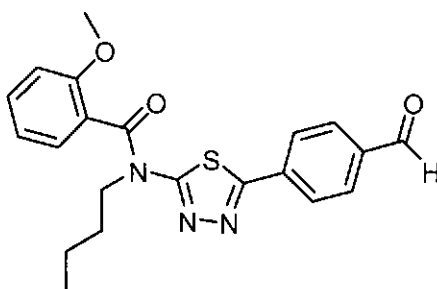
LRMS: m/z 394 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,62 min (Método B)

262
260

PREPARACIÓN 78

N-Butil-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-metoxibenzamida



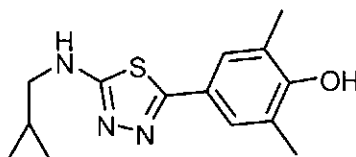
A una suspensión del compuesto del título de la Preparación 77 (1,10 g, 2,80 mmol) en acetona (20 mL) y agua (2 mL), se añadieron peryodato de sodio (1,79 g, 8,37 mmol) y tetróxido de osmio (2 mL, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó a vacío para dar 1,10 g (100%) del compuesto del título como un chicle amarillo.

LRMS: m/z 396 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,1 min (Método B)

PREPARACIÓN 79

4-{5-[(Ciclopropilmetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilfenol



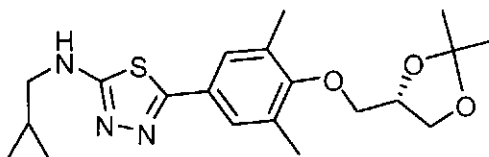
Obtenido (87% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 38 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 19.

LRMS: m/z 276 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 2,9min (método A)

PREPARACIÓN 80

(*S*)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Una mezcla del compuesto del título de la Preparación 79 (0,50 g, 1,82 mmol), (*S*)-(+)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (0,28 mL, 2,27 mmol), trifenilfosfina (0,60 g, 2,29 mmol) y DIAD (0,45 mL, 2,58 mmol) en THF (2,5 mL) se calentó en un sistema de microondas a 80 °C durante 40 minutos. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se redisolvió con diclorometano, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó en una columna cromatográfica Biotage 40S con gel

263
~~261~~

de sílice usando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente para dar 0,61 g (86%) del compuesto del título.

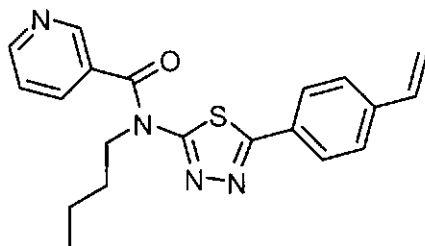
LRMS: m/z 390 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,70 min (Método B)

- 5 ¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,18 - 0,41 (m, 2 H) 0,50 - 0,69 (m, 2 H) 1,04 - 1,32 (m, 1 H) 1,44 (d, $J=10,93$ Hz, 6 H) 2,32 (s, 6 H) 3,24 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H) 3,66 - 4,04 (m, 3 H) 4,06 - 4,26 (m, 1 H) 4,40 - 4,60 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 7,46 (s, 2 H)

10 PREPARACIÓN 81

***N*-Butil-*N*-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]nicotinamida**



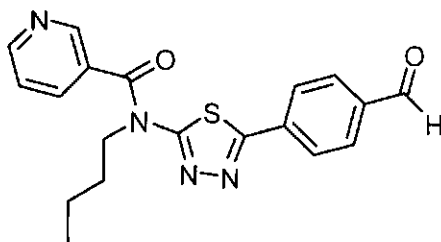
- 15 A una solución de ácido nicotínico (0,45 g, 1,53 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron EDC.HCl (670 mg, 3,50 mmol) y HOBT (470 mg, 3,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió el compuesto del título de la Preparación 76 (0,45 g, 1,73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó en una columna cromatográfica Biotage 40S de gel de sílice usando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente para dar 0,46 g (69%) del compuesto del título como un sólido blanco.

LRMS: m/z 365 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,94 min (método B)

25 PREPARACIÓN 82

***N*-Butil-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]nicotinamida**



- 30 Obtenida (100% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 81 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

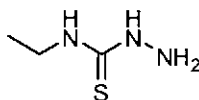
LRMS: m/z 367 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,25 min (Método B)

PREPARACIÓN 83

294

N-Etilhidrazinacarbotiamida

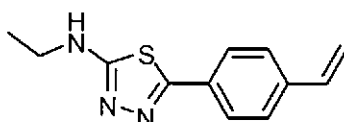


Obtenida (95% de rendimiento) a partir de 1-isotiocianatoetano siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 1.

- 5 LRMS: m/z 120 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 1,27 min (Método B)

PREPARACIÓN 84

N-Etil-5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

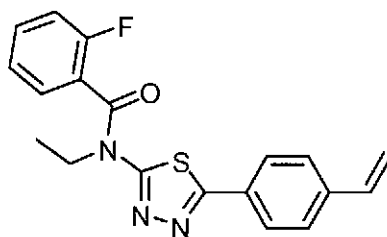


- 10 Obtenida (20% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 83 y ácido 4-vinilbenzoico siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de la Preparación 2.

- LRMS: m/z 232 (M+1)⁺
15 Tiempo de retención: 5,97 min (Método B)

PREPARACIÓN 85

N-Etil-2-fluoro-N-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



- 20 A una solución enfriada a 0°C del compuesto del título de la Preparación 84 (0,36 g, 1,56 mmol) en THF (20 mL), se añadió hidruro de sodio (38 mg, 1,58 mmol) poco a poco y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota cloruro de 2-fluorobenzoilo (278 mg, 1,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron ácido clorhídrico 2N (5 mL) y acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se separó a vacío. El producto
- 25 bruto se purificó por el método de purificación A para dar 300 mg (49%) del compuesto del título como un sólido.

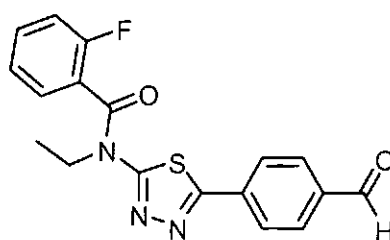
- LRMS: m/z 354 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 7,12 min (método B)

30

PREPARACIÓN 86

N-Etil-2-fluoro-N-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida

263 263



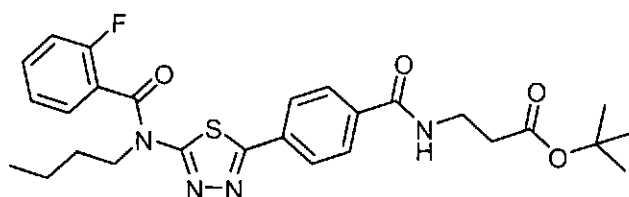
Obtenida (100% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 85 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 356 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 6,48 min (Método B)

PREPARACIÓN 87

N-(4-(5-[butil(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzoyl)-b-alaninato de *terc*-butilo



10

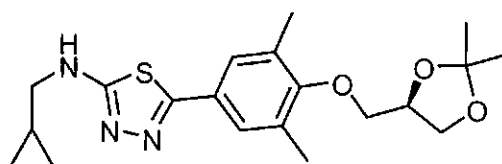
Obtenido (85% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 63 y 3-aminopropanoato de *terc*-butilo siguiendo el procedimiento experimental de la Preparación 81.

LRMS: m/z 527 (M+1)⁺

15 Tiempo de retención: 3,71 min (Método B)

PREPARACIÓN 88

N-(Ciclopropilmetil)-5-(4-([(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



20

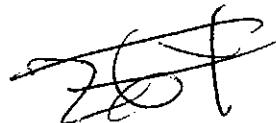
Una mezcla del compuesto del título de la Preparación 79 (0,50 g, 1,82 mmol), (R)-(+)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (482 mg, 3,65 mmol), trifenilfosfina sobre soporte (2,3 g, 1,6 mmol/g, 3,67 mmol) y DIAD (1 mL, 3,67 mmol) en THF (15 mL) se calentó en un sistema de microondas a 80 °C durante 40 minutos. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se redisolvió con diclorometano, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó en una columna cromatográfica Biotage 40S de gel de sílice usando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente para dar 0,36 g (51%) del compuesto del título.

25

LRMS: m/z 390 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,6 min (Método B)

30

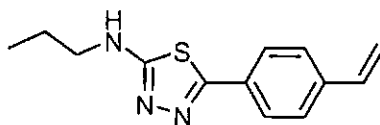
266 

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,15 - 0,43 (m, 2 H) 0,49 - 0,73 (m, 2 H) 0,97 - 1,32 (m, 2 H) 1,44 (d, $J=10,93$ Hz, 6 H) 2,32 (s, 6 H) 3,24 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H) 3,69 - 4,05 (m, 3 H) 4,08 - 4,27 (m, 1 H) 4,37 - 4,60 (m, 1 H) 5,34 (s ancho, 1 H) 7,46 (s, 2 H)

5

PREPARACIÓN 89

***N*-Propil-5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina**



Obtenida (17% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 32 y ácido 4-vinilbenzoico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 2.

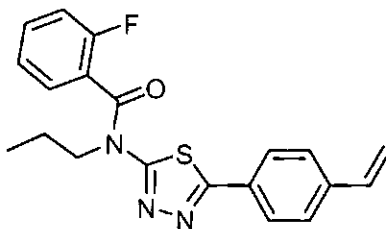
10

LRMS: m/z 258 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,42 min (Método B)

PREPARACIÓN 90

2-Fluoro-*N*-propil-*N*-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenida (37% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 89 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de la Preparación 85.

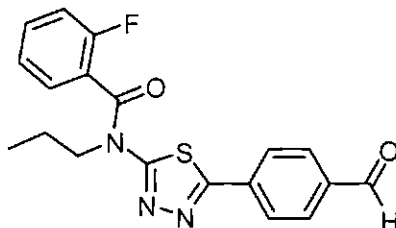
20

LRMS: m/z 380 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,39 min (Método B)

PREPARACIÓN 91

2-Fluoro-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-*N*-propilbenzamida



25

Obtenida (38% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 90 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 370 ($M+1$)⁺

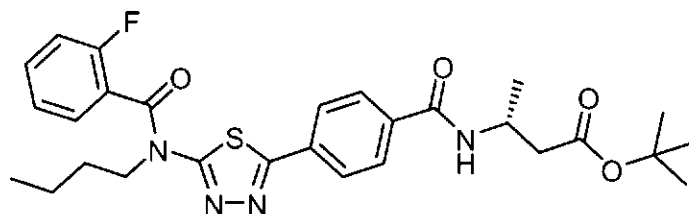
Tiempo de retención: 6,78 min (Método B)

30

PREPARACIÓN 92

267
255

**(3R)-3-[(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoil)amino]
butanoato de terc-butilo**



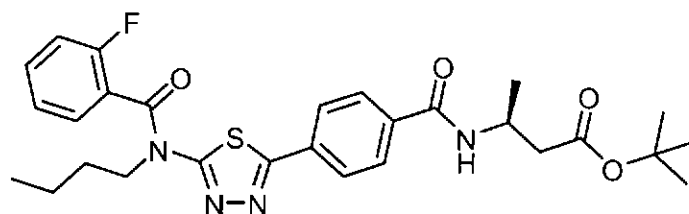
Obtenido (42% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 63 y
5 (3R)-3-aminobutanoato de terc-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 81.

LRMS: m/z 541 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,75 (Método B)

10 PREPARACIÓN 93

**(3S)-3-[(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoil)amino]-
butanoato de terc-butilo**



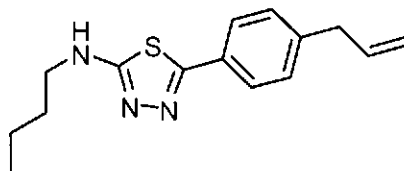
Obtenido (100% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 63 y
15 (3S)-3-aminobutanoato de terc-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 81.

LRMS: m/z 541 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 17,50 min (método C)

20 PREPARACIÓN 94

5-(4-Alilfenil)-N-butil-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Obtenida (70% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 1 y
ácido 4-alilbenzoico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 2.

25 LRMS: m/z 274 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,07 min (Método B)

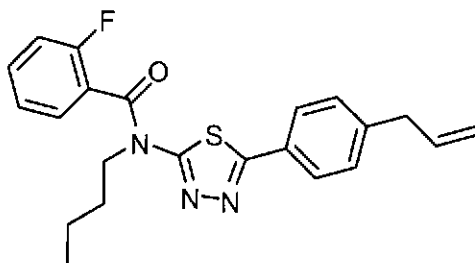
¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H) 1,30 - 1,56
(m, *J*=14,74, 7,27, 7,27, 7,03 Hz, 2 H) 1,58 - 1,79 (m, *J*=7,22, 7,22, 7,03, 6,64 Hz, 2
H) 1,91 (d, *J*=5,47 Hz, 2 H) 3,37 (t, *J*=6,83 Hz, 2 H) 5,47 (s ancho, 1 H) 6,14 - 6,61

30 (m, 2 H) 7,12 - 7,60 (m, 2 H) 7,72 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H)

PREPARACIÓN 95

268 266

***N*-[5-(4-Alilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-*N*-butil-2-fluorobenzamida**



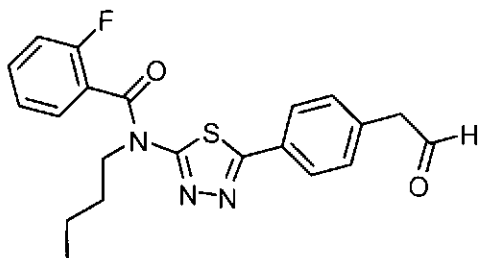
Obtenida (9% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 94 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

5 LRMS: m/z 396 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,68 min (Método B)

PREPARACIÓN 96

***N*-Butil-2-fluoro-*N*-(5-[4-(2-oxoetil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida**



10

Obtenida (60%) a partir del compuesto del título de la Preparación 95 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

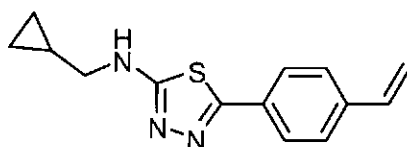
LRMS: m/z 398 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,7 min (Método B)

15

PREPARACIÓN 97

***N*-(Ciclopropilmetil)-5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina**



Obtenida (78% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 37 y ácido 4-vinilbenzoico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 2.

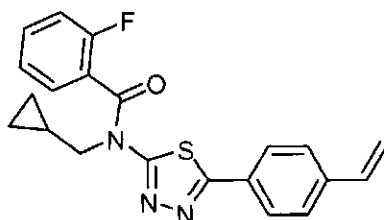
20

LRMS: m/z 258 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,42 min (Método B)

PREPARACIÓN 98

***N*-(Ciclopropilmetil)-2-fluoro-*N*-(5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida**



25

269
~~265~~

Obtenida (37% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 97 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

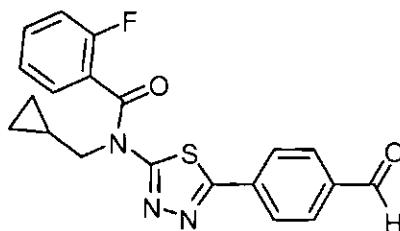
LRMS: m/z 380 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,42 min (Método B)

5

PREPARACIÓN 99

***N*-(Ciclopropilmetil)-2-fluoro-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**



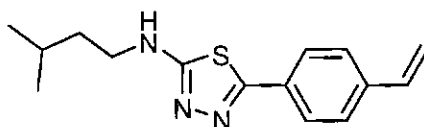
Obtenida (83% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 98 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 382 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,80 min (Método B)

PREPARACIÓN 100

***N*-(3-Metilbutil)-5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina**



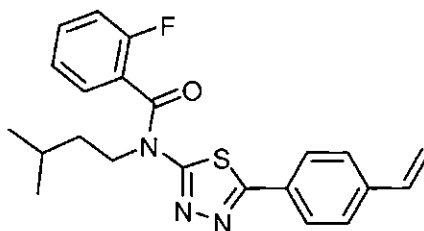
Obtenida (45% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 27 y ácido 4-vinilbenzoico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2.

LRMS: m/z 274 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,29 min (Método B)

PREPARACIÓN 101

2-Fluoro-*N*-(3-metilbutil)-*N*-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenida (48% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 100 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

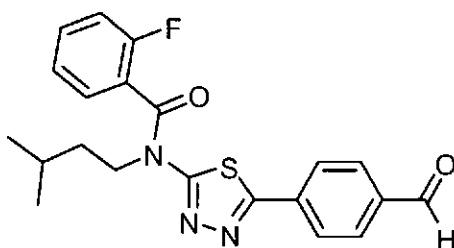
LRMS: m/z 396 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,64 min (Método B)

PREPARACIÓN 102

2-Fluoro-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-*N*-(3-metilbutil)benzamida

270 258



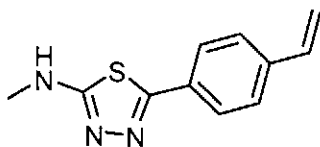
Obtenida (46% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 101 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 398 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 7,26 min (Método B)

PREPARACIÓN 103

N-Metil-5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

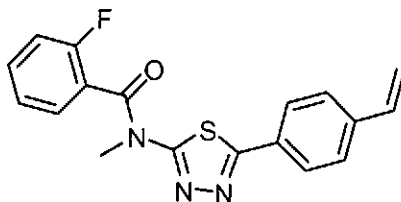


10 Obtenida (66% de rendimiento) a partir de N-metilhidrazinacarbottiamida y ácido 4-vinilbenzoico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2.

Tiempo de retención: 7,01 min (Método B)

PREPARACIÓN 104

15 **2-Fluoro-N-metil-N-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**



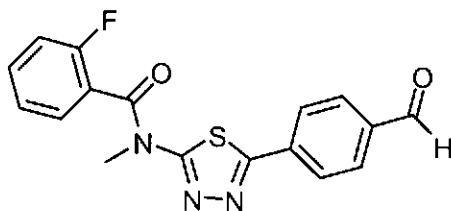
Obtenida (37% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 103 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

LRMS: m/z 340 ($M+1$)⁺

20 Tiempo de retención: 7,03 min (Método B)

PREPARACIÓN 105

2-Fluoro-N-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-metilbenzamida



25 Obtenida (29% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 18A1 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

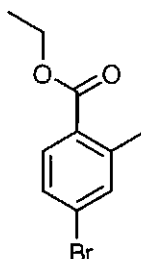
LRMS: m/z 342 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,26 min (Método B)

271 269

PREPARACIÓN 106

4-Bromo-2-metilbenzoato de etilo



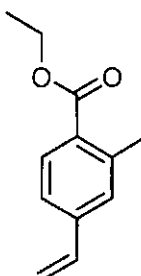
- 5 A una solución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (35,4 g, 0,16 mol) en etanol (250 mL), se añadió ácido sulfúrico concentrado (8,77 mL, 0,16 mol) y la mezcla de reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante una noche. El disolvente se evaporó a vacío, se añadió acetato de etilo, se lavó con agua, hidróxido de sodio 2N (x2) y de nuevo con agua. Se secó, se filtró y se evaporó a vacío para dar 38,30 g (92% de rendimiento)
- 10 del compuesto del título como un aceite incoloro.

LRMS: m/z 243 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,08 min (Método B)

PREPARACIÓN 107

- 15 **2-Metil-4-vinilbenzoato de etilo**



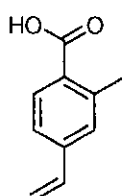
- A una solución sin gas del compuesto del título de la Preparación 106 (38,3 g, 0,16 mol) en DMF (320 mL), se añadió tributil(vinil)estannano (58,70 g, 0,19 mol). Se añadió y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90°C durante una noche. El disolvente se evaporó parcialmente a vacío, se añadieron acetato de etilo y agua, se separó la fase orgánica y se extrajo la capa orgánica con acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío para dar 8,69 g (29% de rendimiento) del compuesto del título.
- 20

LRMS: m/z 191 (M+1)⁺

- 25 Tiempo de retención: 6,90 min (Método B)

PREPARACIÓN 108

Ácido 2-metil-4-vinilbenzoico



272 ~~270~~

Obtenido (83% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 107 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 55.

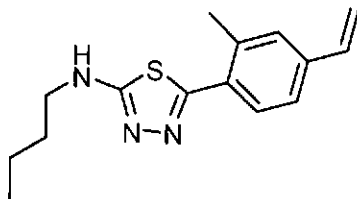
LRMS: m/z 161 ($M-1$)⁻

Tiempo de retención: 5,92 min (Método B)

5 ¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 5,29 (d, 1 H) 5,86 (d, 1 H) 2,25 (s, 6 H) 6,77 (dd, 2 H) 7,4-7,95 (m, 3 H) 12,8 (s, 1 H)

PREPARACIÓN 109

N-Butil-5-(2-metil-4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



10

Obtenida (66% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 108 y la Preparación 1 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2.

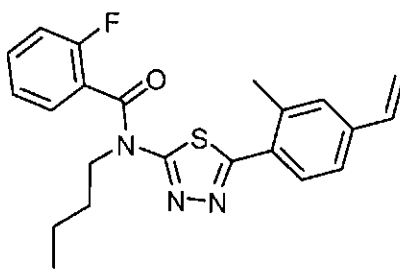
LRMS: m/z 274 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,97 min (Método B)

15

PREPARACIÓN 110

N-Butil-2-fluoro-N-[5-(2-metil-4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



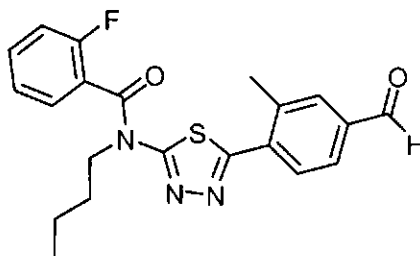
Obtenida (37% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 109 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

LRMS: m/z 396 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,67 min (Método B)

PREPARACIÓN 111

N-Butil-2-fluoro-N-[5-(4-formil-2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenida (84% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 110 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

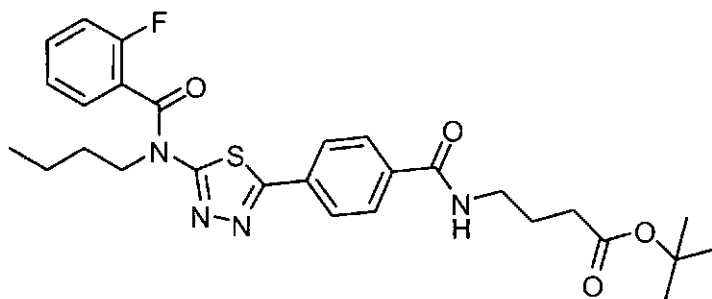
LRMS: m/z 398 ($M+1$)⁺

273 ~~251~~

Tiempo de retención: 7,15 min (Método B)

PREPARACIÓN 112

4-[(4-{5-[Butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoil)amino]butanoato de *terc*-butilo



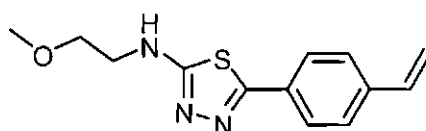
Obtenido (77% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 63 y 4-aminobutanoato de *terc*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 81.

LRMS: m/z 541 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,31 min (método B)

PREPARACIÓN 113

N-(2-Metoxietil)-5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



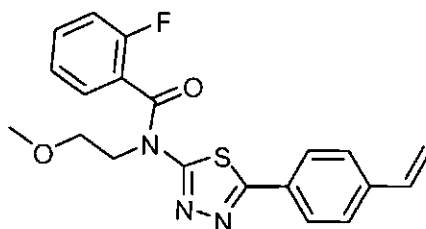
Obtenida (66% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 23 y ácido 4-vinilbenzoico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2.

LRMS: m/z 262 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 5,78 min (Método B)

PREPARACIÓN 114

2-Fluoro-*N*-(2-metoxietil)-*N*-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenida (13% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 113 y cloruro de 2-fluorobenzoil siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

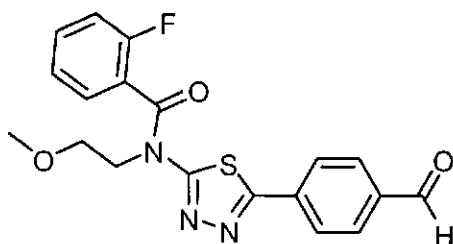
LRMS: m/z 384 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,13 (Método B)

PREPARACIÓN 115

2-Fluoro-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-*N*-(2-metoxietil)benzamida

274
~~272~~



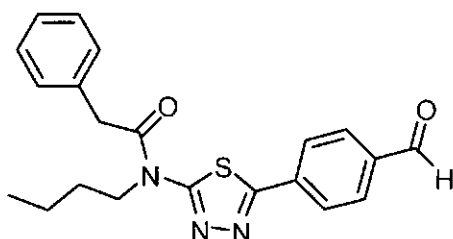
Obtenida (62% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 114 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 3861)⁺

5 Tiempo de retención: 6,47 (Método B)

PREPARACIÓN 116

***N*-Butil-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida**



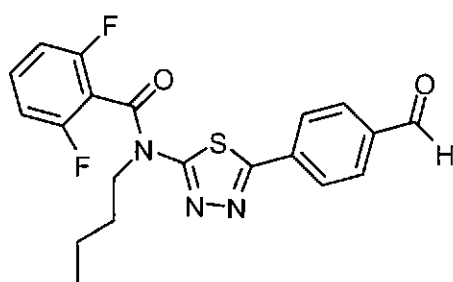
10 Obtenida (67% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 46 y cloruro de 2-fenilacetilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

LRMS: m/z 380 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,17 min (Método B)

15 PREPARACIÓN 117

***N*-Butil-2,6-difluoro-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**

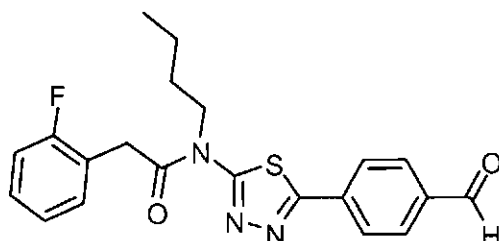


Obtenida (68% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 46 y cloruro de 2,6-difluorofenilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

20

PREPARACIÓN 118

***N*-Butil-2-(2-fluorofenil)-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**



Obtenida (100% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 46 y cloruro de 2-fluorofenilacetilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

25

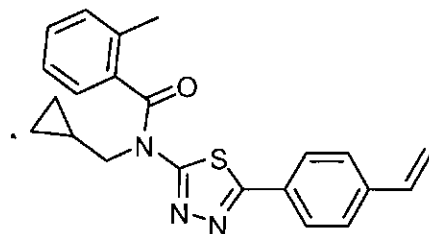
225
~~225~~

LRMS: m/z 398 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,15 min (Método B)

PREPARACIÓN 119

5 ***N*-(Ciclopropilmetil)-2-metil-*N*-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**



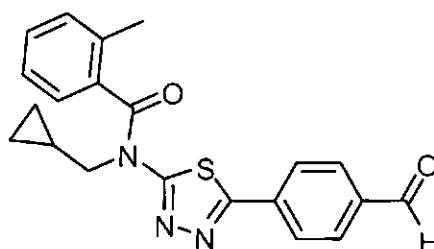
Obtenida (46% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 97 y cloruro de 2-metilbenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

LRMS: m/z 376 (M+1)⁺

10 Tiempo de retención: 7,45 min (Método B)

PREPARACIÓN 120

***N*-(Ciclopropilmetil)-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-metilbenzamida**



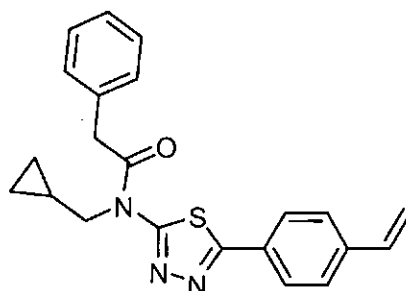
15 Obtenida (48% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 119 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 378 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,05 min (Método B)

PREPARACIÓN 121

***N*-(Ciclopropilmetil)-2-fenil-*N*-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**



Obtenida (90% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 97 y cloruro de 2-fenilacetilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

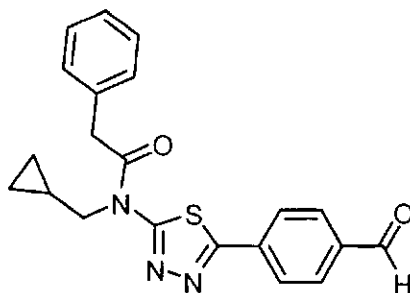
25 LRMS: m/z 376 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,55 min (Método B)

PREPARACIÓN 122

276
277

***N*-(Ciclopropilmetil)-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida**

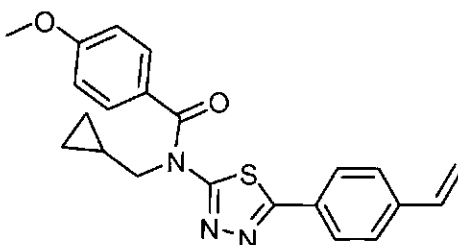


Obtenida (29% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 121 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

5 LRMS: m/z 378 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 6,90 min (Método B)

PREPARACIÓN 123

***N*-(Ciclopropilmetil)-4-metoxi-*N*-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**



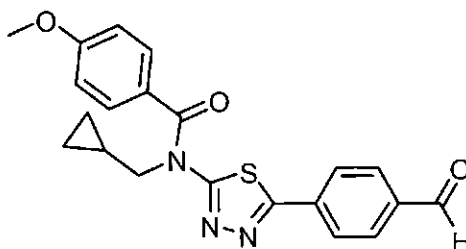
10 Obtenida (74% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 97 y cloruro de 2-metoxibenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

LRMS: m/z 392 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 7,42 min (Método B)

15

PREPARACIÓN 124

***N*-(Ciclopropilmetil)-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-metoxibenzamida**



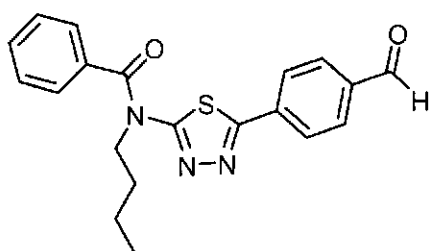
20 Obtenida (29% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 123 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 394 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 6,88 min (Método B)

PREPARACIÓN 125

25 ***N*-Butil-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**

277 278



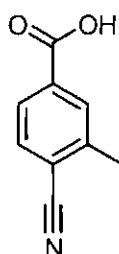
Obtenida (9% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 46 y cloruro de benzoílo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

LRMS: m/z 366 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 7,07 min (Método B)

PREPARACIÓN 126

Ácido 4-ciano-3-metilbenzoico



10 A una solución enfriada a -78°C de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (4,00 g, 20,40 mmol) en THF (200 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente una solución 2,5M de n-BuLi en hexano (10 mL, 25 mmol) y la solución resultante se dejó con agitación a -78°C durante 1 hora. Esta solución se vertió lentamente en una mezcla de CO₂ sólido (10 g) en THF (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se
15 concentró a vacío, se añadió agua, se extrajo con éter dietílico (x 3) y la fase acuosa se aciduló con ácido clorhídrico 5N. El sólido se separó por filtración y se secó para dar 1,11 g (34% de rendimiento) del compuesto del título.

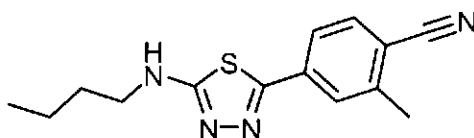
LRMS: m/z 160 (M-1)⁻

Tiempo de retención: 4,82 min (Método B)

20

PREPARACIÓN 127

4-[5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-metilbenzonitrilo



Obtenido (96% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 1 y el
25 compuesto del título de la Preparación 126 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 2.

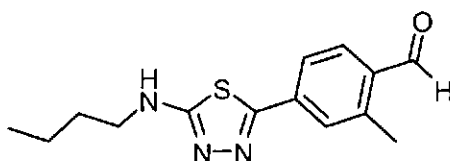
LRMS: m/z 273 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 3,27min (método A)

30 PREPARACIÓN 128

4-[5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-metilbenzaldehído

278
278



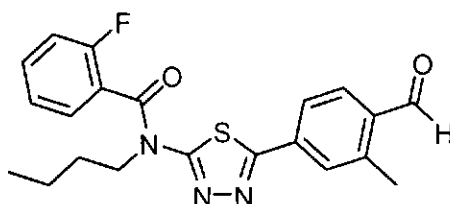
A una solución del compuesto del título de la Preparación 127 (2,40 g, 8,81 mmol) en ácido fórmico (24 mL) y agua (7 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió una aleación de níquel-aluminio (4,80 g) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante un fin de semana. Se añadió más aleación de níquel-aluminio (4,80 g) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación a 100°C durante 24 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó en una columna cromatográfica Merck de 70 g de gel de sílice usando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente. 0,72g (25% de rendimiento).

LRMS: m/z 276 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,15 min (Método B)

PREPARACIÓN 129

N-Butil-2-fluoro-N-[5-(4-formil-3-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



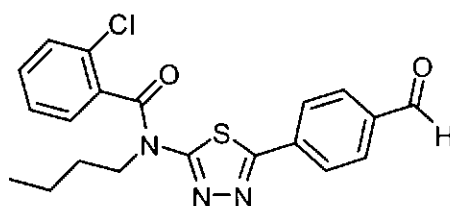
Obtenida (28% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 128 y cloruro de 2-fluorobenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

LRMS: m/z 398 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,30 min (método B)

PREPARACIÓN 130

N-Butil-2-cloro-N-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenida (26% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 46 y cloruro de 2-clorobenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

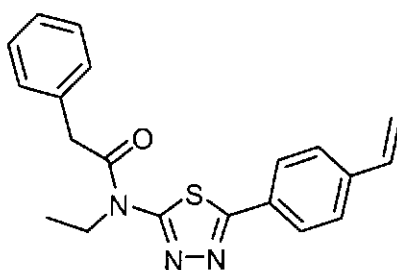
LRMS: m/z 400 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,28 min (método B)

PREPARACIÓN 131

N-Etil-2-fenil-N-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

279222

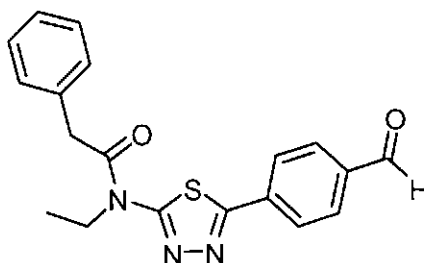


Obtenida (15% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 84 y cloruro de 2-fenilacetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 85.

5 LRMS: m/z 350 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 7,18 min (Método B)

PREPARACIÓN 132

N-Etil-N-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida

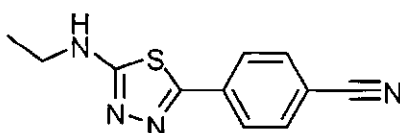


10 Obtenida (39% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 131 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 352 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 6,57 min (Método B)

PREPARACIÓN 133

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

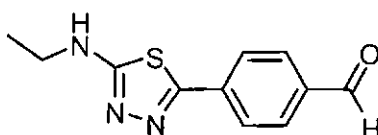


20 Obtenido (19% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 83 y ácido 4-cianobenzoico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2.

LRMS: m/z 231 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 5,18 min (Método B)

PREPARACIÓN 134

4-[5-(Etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzaldehído



25 Obtenido (61% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 133 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 128.

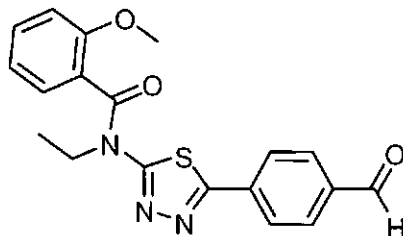
280 2278

LRMS: m/z 234 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 5,00 min (Método B)

PREPARACIÓN 135

5 ***N*-Etil-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-metoxibenzamida**



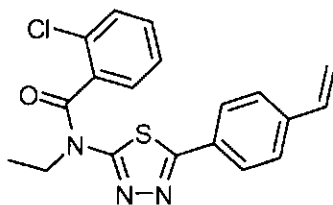
Obtenida (82% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 134 y cloruro de 2-metoxibenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

LRMS: m/z 368 (M+1)⁺

10 Tiempo de retención: 6,48 min (Método B)

PREPARACIÓN 136

2-Cloro-*N*-etil-*N*-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



15 Obtenida (8% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 84 y cloruro de 2-clorobenzoílo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 85.

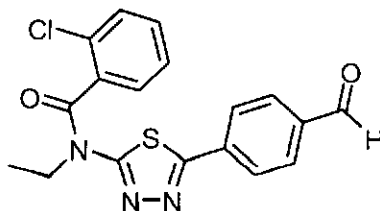
LRMS: m/z 370 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,35 min (Método B)

20

PREPARACIÓN 137

2-Cloro-*N*-etil-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



25 Obtenida (100% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 136 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 78.

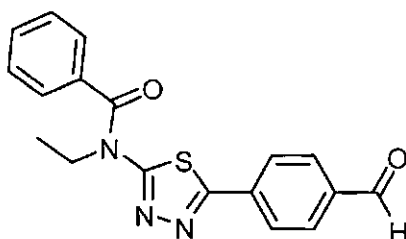
LRMS: m/z 372 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,80 min (Método B)

PREPARACIÓN 138

30 ***N*-Etil-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**

28/ 27/



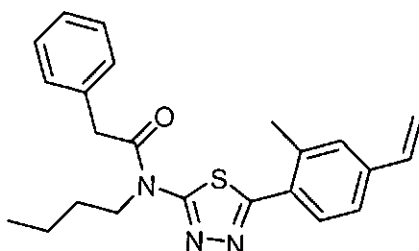
Obtenida (65% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 134 y cloruro de benzoilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7.

LRMS: m/z 338 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 6,52 min (Método B)

PREPARACIÓN 139

N-Butil-N-[5-(2-metil-4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida



10 Obtenida (18% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 109 y cloruro de 2-fenilacetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 85.

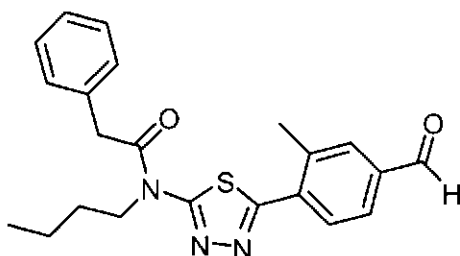
LRMS: m/z 398 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,90 min (método C)

15 ¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 (t, 3 H) 1,27 - 1,64 (m, J=14,88, 7,37, 7,22, 7,22 Hz, 2 H) 1,65 - 2,03 (m, 2 H) 2,62 (s, 3 H) 4,05 (s, 2 H) 4,16 - 4,49 (m, 2 H) 5,32 (d, J=10,93 Hz, 1 H) 5,82 (d, J=17,96 Hz, 1 H) 6,71 (dd, J=17,57, 10,93 Hz, 1 H) 7,06 - 7,55 (m, 7 H) 7,68 (d, J=8,59 Hz, 1 H)

20 PREPARACIÓN 140

N-Butil-N-[5-(4-formil-2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida



Obtenida (90% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 139 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 78.

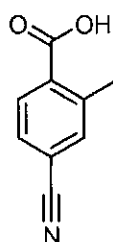
25 LRMS: m/z 394 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,27 min (Método B)

PREPARACIÓN 141

Ácido 4-ciano-2-metilbenzoico

282-280



Obtenido (55% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-metilbenzonitrilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 126.

LRMS: m/z 162 (M+1)⁺

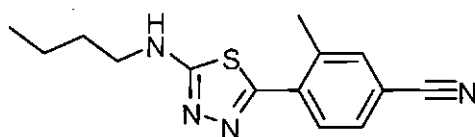
5

Tiempo de retención: 4,70 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 7,48 - 8,13 (m, 3 H)

PREPARACIÓN 142

4-[5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-metilbenzonitrilo



10

Obtenido (80% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 1 y el compuesto del título de la Preparación 141 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 2.

LRMS: m/z 273 (M+1)⁺

15

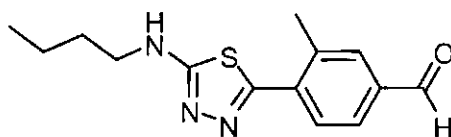
Tiempo de retención: 6,23 min (Método B)

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (t, *J*=7,28 Hz, 3 H) 1,35 - 1,59 (m, *J*=7,35, 7,35, 7,35, 7,35, 7,14 Hz, 2 H) 1,62 - 1,85 (m, 2 H) 2,64 (s, 3 H) 3,40 (t, *J*=7,00 Hz, 2 H) 6,24 (s ancho, 1 H) 7,42 - 7,86 (m, 3 H)

20

PREPARACIÓN 143

4-[5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-metilbenzaldehído



Obtenido (57% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 142 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 128.

25

LRMS: m/z 276 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 6,12 min (Método B)

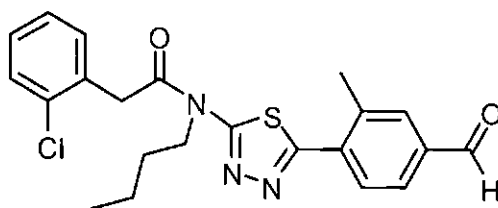
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (t, *J*=7,28 Hz, 3 H) 1,33 - 1,57 (m, *J*=15,00, 7,45, 7,31, 7,31 Hz, 2 H) 1,61 - 1,82 (m, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 3,40 (t, *J*=7,14 Hz, 2 H) 6,34 (s ancho, 1 H) 7,66 - 7,85 (m, 3 H)

30

PREPARACIÓN 144

N-Butil-2-(2-clorofenil)-*N*-[5-(4-formil-2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

283 287

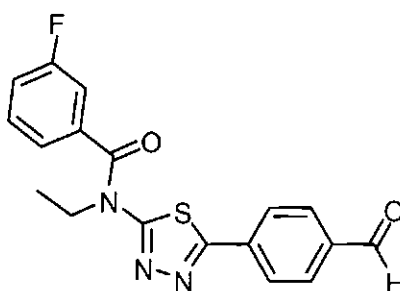


Obtenida (34 % de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 143 y cloruro de 2-(2-clorofenil)acetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7.

- 5 LRMS: m/z 428 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 7,40 min (Método B)

PREPARACIÓN 145

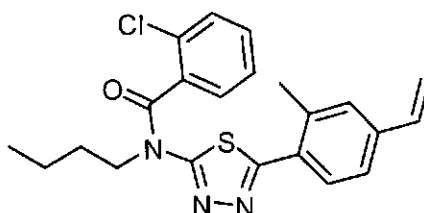
N-Etil-3-fluoro-N-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenida (49% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 134 y cloruro de 2-fluorobenzóilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7.

15 PREPARACIÓN 146

N-Butil-2-cloro-N-[5-(2-metil-4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



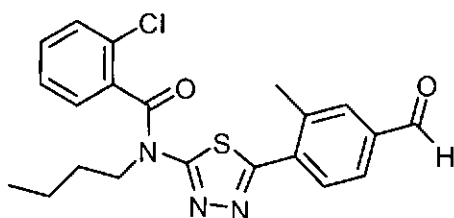
Obtenida (52% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 109 y cloruro de 2-clorobenzóilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

- 20 LRMS: m/z 412 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 7,75 min (Método B)
1H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,69 - 0,90 (m, 3 H) 1,04 - 1,38 (m, 2 H) 1,50 - 1,76 (m, 2 H) 2,67 (s, 3 H) 4,05 - 4,59 (m, 2 H) 5,34 (dd, $J=10,93$, 0,78 Hz, 1 H) 5,85 (dd, $J=17,57$, 0,78 Hz, 1 H) 6,74 (dd, $J=17,57$, 10,93 Hz, 1 H) 7,30 - 7,60 (m, 6 H) 7,73 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H)

PREPARACIÓN 147

N-Butil-2-cloro-N-[5-(4-formil-2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida

284 282



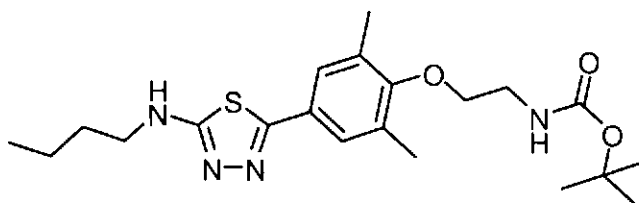
Obtenida (85% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 146 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 414 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 7,33 min (Método B)

PREPARACIÓN 148

[2-(4-{5-[Butil(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilfenoxi)etil]-carbamato de *terc*-butilo



10

Obtenido (36% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 19 y 2-hidroxietilcarbamato de *terc*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 80.

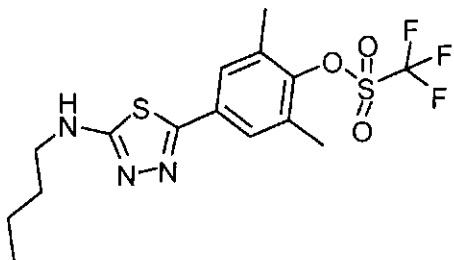
LRMS: m/z 421 ($M+1$)⁺

15 Tiempo de retención: 6,97 min (Método B)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,39 (s, 11 H) 1,45 - 1,70 (m, 2 H) 2,25 (s, 6 H) 3,55 - 3,88 (m, 2 H) 7,06 (t, 1 H) 7,85 (t, $J=5,47$ Hz, 1 H)

PREPARACIÓN 149

20 **Trifluorometanosulfonato de 4-[5-(butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2,6-dimetilfenilo**



A una solución del compuesto del título de la Preparación 19 (8,59 g, 30,97 mmol) en THF (100 mL), se añadieron DIEA (8,1 mL, 58,84 mmol) y una solución de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonamida) (16,59 g, 58,84 mmol) en THF (125 mL) y se agitó a 75°C durante una noche y a 105°C durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío y se añadió éter dietílico (300 mL) al residuo. Esta solución se lavó con 1N hidróxido de sodio (5 x 200 mL), salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se concentró a vacío para dar 11,68 g (92% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido pardo.

30 LRMS: m/z 410 ($M+1$)⁺

285 253

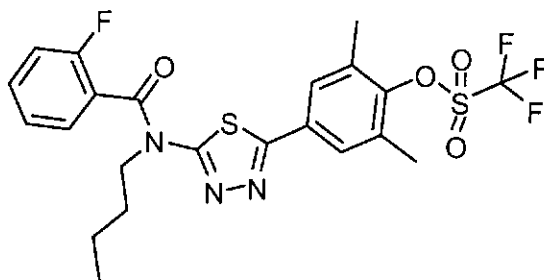
Tiempo de retención: 7,45 min (Método B)

^1H NMR (300 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ ppm 0,98 (t, $J=7,28$ Hz, 2 H) 1,35 - 1,46 (m, 2 H) 1,60 - 1,79 (m, 2 H) 2,43 (s, 6 H) 3,38 (t, $J=7,14$ Hz, 2 H) 5,70 (s ancho, 1 H) 7,57 (s, 2 H)

5

PREPARACIÓN 150

Trifluorometanosulfonato de 4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilfenilo



10 Obtenido (37% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 149 y cloruro de 2-fluorobenzoil siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

LRMS: m/z 532 ($M+1$)⁺

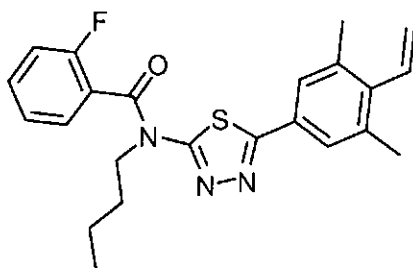
Tiempo de retención: 7,93 min (Método B)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,68 (t, $J=7,23$ Hz, 3 H) 1,01 - 1,21 (m, 2 H)

15 1,52 - 1,75 (m, 3 H) 2,42 (s, 6 H) 4,04 (t, 1 H) 7,29 - 7,53 (m, 2 H) 7,56 - 7,81 (m, 2 H) 7,94 (s, 2 H)

PREPARACIÓN 151

N-Butil-N-[5-(3,5-dimetil-4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida



20

A una solución del compuesto del título de la Preparación 150 (1,91 g, 3,59 mmol) y cloruro de litio (0,50 g, 1,80 mmol) en DMF seca (40 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadieron tributil(vinil)estannano (5,00 mL, 5,40 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,12 g, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C en atmósfera de nitrógeno y se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x2), las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto resultante se purificó de acuerdo con el método de purificación A. Se obtuvieron 1,17 g (79% de rendimiento) del producto del título.

30

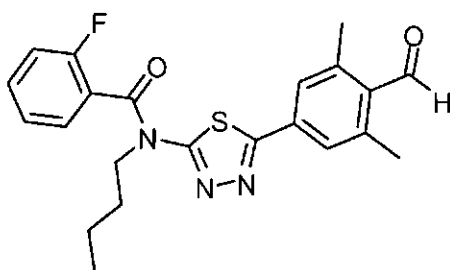
LRMS: m/z 410 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,85 min (Método B)

286 287

PREPARACIÓN 152

***N*-Butil-2-fluoro-*N*-[5-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**



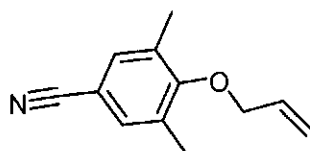
Obtenida (98% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 151
siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 412 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,45 min (Método B)

PREPARACIÓN 153

4-(Aliloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo



Obtenido (69% de rendimiento) a partir de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo y 3-bromoprop-1-eno siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 20.

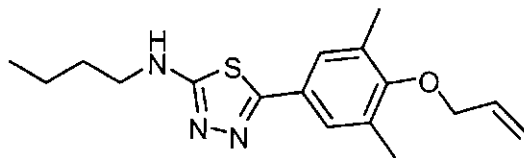
LRMS: m/z 188 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 6,53 min (Método B)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,30 (s, 6H) 4,34 (d, $J=5,6$ Hz, 2H),
5,43 (dd, $J=17,1, 1,4$ Hz, 2H), 6,08 (ddd, $J=22,6, 10,8, 5,6$ Hz, 1H), 7,33 (s, 2H)

PREPARACIÓN 154

5-[4-(Aliloxi)-3,5-dimetilfenil]-*N*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Obtenida (17% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 1 y el
compuesto del título de la Preparación 155 siguiendo el procedimiento descrito en la
Preparación 71.

LRMS: m/z 318 ($M+1$)⁺

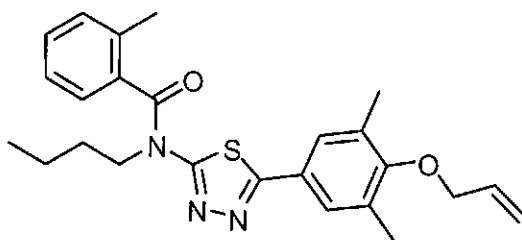
Tiempo de retención: 7,12 min (método B)

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (t, 3 H) 1,25 - 1,57 (m, 2 H)
1,57 - 1,81 (m, 2 H) 2,31 (s, 6 H) 3,36 (t, $J=7,03$ Hz, 2 H) 4,33 (dt, $J=5,47, 1,37$ Hz,
2 H) 5,13 - 5,57 (m, 3 H) 5,88 - 6,33 (m, 1 H) 7,47 (s, 2 H)

PREPARACIÓN 155

***N*-[5-[4-(Aliloxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-*N*-butil-2-metilbenzamida**

287 285

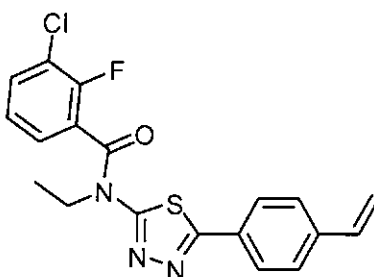


Obtenida (94% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 154 y cloruro de 2-metilbenzoilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 85.

- 5 LRMS: m/z 436 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 7,87 min (método B)

PREPARACIÓN 156

3-Cloro-N-etil-2-fluoro-N-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida

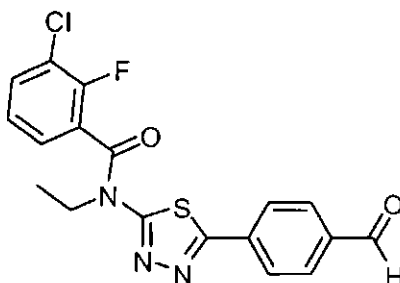


Obtenida (8% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 84 y cloruro de 3-cloro-2-fluorobenzoilo siguiendo el método experimental descrito en la Preparación 85.

- 10 LRMS: m/z 388 (M+1)⁺
15 Tiempo de retención: 7,48 min (Método B)

PREPARACIÓN 157

3-Cloro-N-etil-2-fluoro-N-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



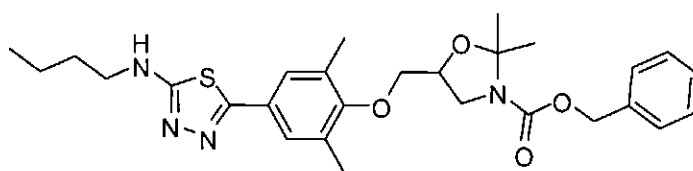
- 20 Obtenida (35% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 156 siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 78.

LRMS: m/z 390 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 6,95 min (Método B)

25 PREPARACIÓN 158

5-((4-(5-(Butilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)metil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

289
285



A una solución enfriada a 0°C del compuesto del título de la Preparación 19 (1,2 g, 4,33 mmol) en DMF (20 mL), se añadió hidruro de sodio (153 mg, 3,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió 2,2-dimetil-5-
5 ((metilsulfonilo)metil)oxazolidina-3-carboxilato de bencilo (0,65 g, 1,91 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. El disolvente se separó y el producto bruto se purificó siguiendo el método A para dar 0,23 g (23%) del compuesto del título.

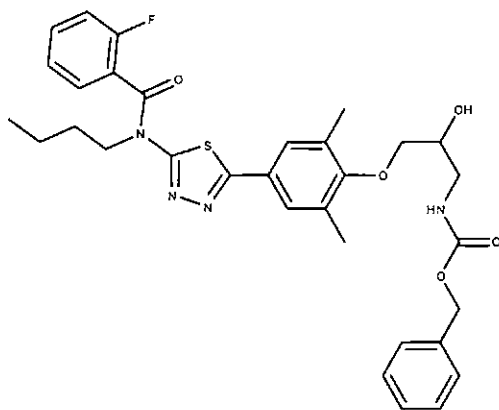
LRMS: m/z 425 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,57 min (Método B)

10

PREPARACIÓN 159

3-(4-(5-(N-Butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)-2-hidroxipropilcarbamato de bencilo



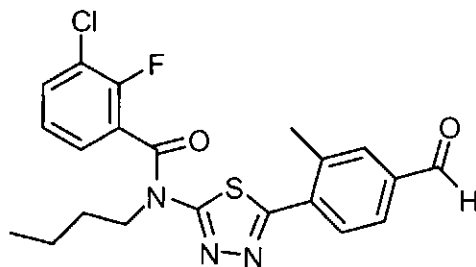
15 Obtenido (44% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 158 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 105.

LRMS: m/z 607 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,40 min (Método B)

20 PREPARACIÓN 160

N-Butil-3-cloro-2-fluoro-N-[5-(4-formil-2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenida (88% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 143 y
25 ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 81.

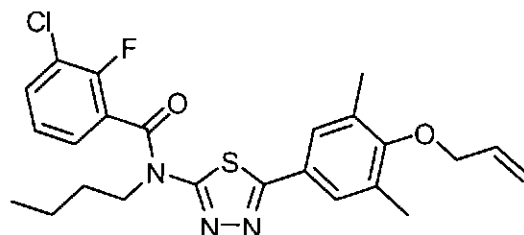
LRMS: m/z 432 (M+1)⁺

289 285

Tiempo de retención: 7,45 min (Método B)

PREPARACIÓN 161

***N*-[5-[4-(Aliloxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-*N*-butil-3-cloro-2-fluorobenzamida**



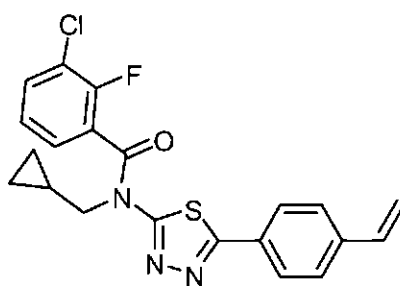
Obtenida (72% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 154 y cloruro de 3-cloro-2-fluorobenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

LRMS: m/z 474 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,95 min (Método B)

PREPARACIÓN 162

3-Cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-*N*-[5-(4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



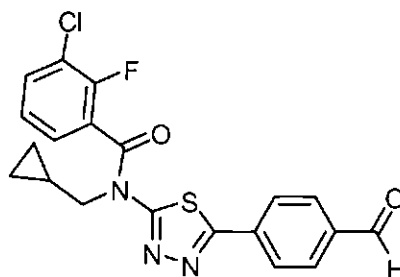
Obtenida (85% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 97 y cloruro de 3-cloro-2-fluorobenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

LRMS: m/z 414 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 7,63 min (Método B)

PREPARACIÓN 163

3-Cloro-*N*-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-*N*-[5-(4-formilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenida (92% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 162 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

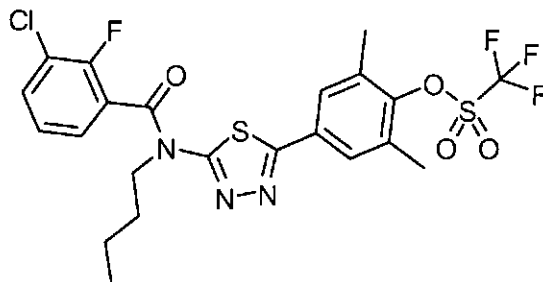
LRMS: m/z 416 ($M+1$)⁺

290 288

Tiempo de retención: 7,63 min (Método B)

PREPARACIÓN 164

5 **Trifluorometanosulfonato de 4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilfenilo**



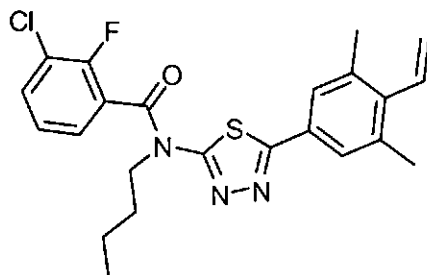
Obtenida (34% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 149 y cloruro de 3-cloro-2-fluorobenzoil siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

10 LRMS: m/z 566 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 8,05 min (Método B)

PREPARACIÓN 165

N-Butil-3-cloro-N-[5-(3,5-dimetil-4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluoro-benzamida



15 Obtenido (85% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 164 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 151.

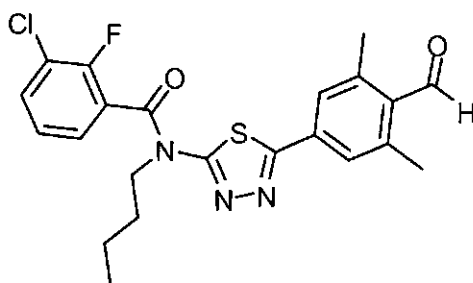
LRMS: m/z 444 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 8,03 min (Método B)

20

PREPARACIÓN 166

N-Butil-3-cloro-2-fluoro-N-[5-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



25 Obtenido (41% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 165 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

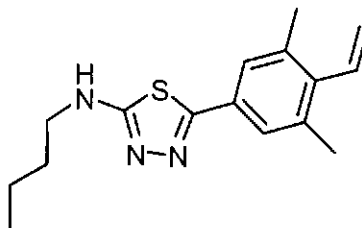
LRMS: m/z 446 (M+1)⁺

290 287

Tiempo de retención: 7,68 min (Método B)

PREPARACIÓN 167

N-Butil-5-(3,5-dimetil-4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



5

Obtenido (84% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 149 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 151.

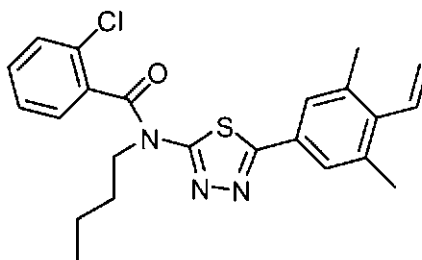
LRMS: m/z 288 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,28 min (método B)

10

PREPARACIÓN 168

N-Butil-2-cloro-N-[5-(3,5-dimetil-4-vinilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



15

Obtenida (76% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 167 y cloruro de 2-clorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85.

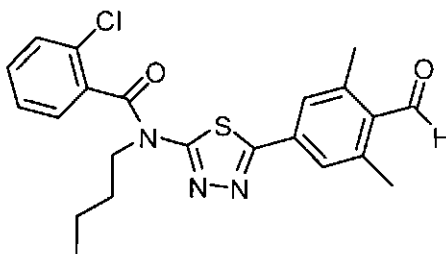
LRMS: m/z 426 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 7,95 min (Método B)

PREPARACIÓN 169

20

N-Butil-2-cloro-N-[5-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenida (100% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 168 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 428 (M+1)⁺

25

Tiempo de retención: 7,60 min (Método B)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,70 (t, $J=7,42$ Hz, 3 H) 1,07 - 1,23 (m, 2 H)

1,68 (s ancho, 2 H) 2,65 (s, 6 H) 3,60 - 4,40 (m, 2 H) 7,52 - 7,67 (m, $J=15,53$, 7,67,

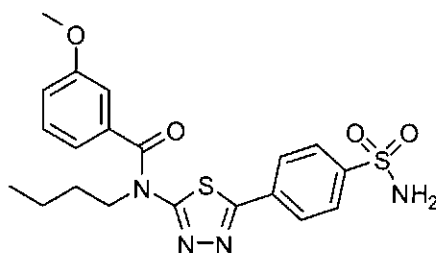
7,67, 5,86 Hz, 2 H) 7,67 - 7,81 (m, 2 H) 7,83 (s, 2 H) 10,56 (s, 1 H)

297 290

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-3-metoxi-benzamida



5

A una solución agitada del compuesto del título de la preparación 4 (100 mg, 0,18 mmol) en dioxano (5 mL), se añadieron 5 mL de HCl 4M en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se separó el disolvente a vacío y el material bruto resultante se purificó siguiendo el método de purificación A para dar 40 mg (50% de rendimiento) del producto del título.

10

LRMS: m/z 447 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 16,34 min (método C)

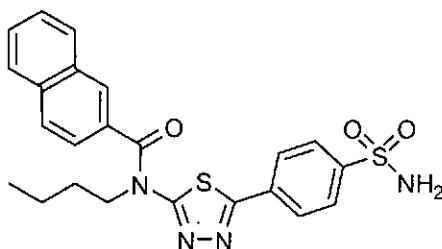
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,71 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H) 0,99 - 1,27 (m, 2 H)

15

1,67 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,09 (m, 2 H) 7,19 (m, 4 H) 7,48 (t, *J*=7,81 Hz, 2 H) 7,96 (d, *J*=8,20 Hz, 2 H) 8,19 (d, *J*=8,20 Hz, 2 H)

EJEMPLO 2

N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-naftamida



20

Obtenido (43% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 5 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

LRMS: m/z 467 (M+1)⁺

25

Tiempo de retención: 17,90 min (método C)

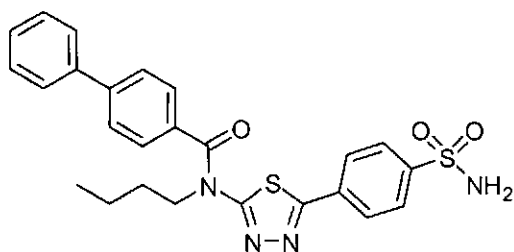
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,67 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H) 1,14 (m, 2 H) 1,73 (m, 2 H) 4,22 (t, *J*=7,03 Hz, 2 H) 7,28 - 7,86 (m, 5 H) 7,86 - 8,53 (m, 8 H).

EJEMPLO 3

30

N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butilbifenil-4-carboxamida

292 297



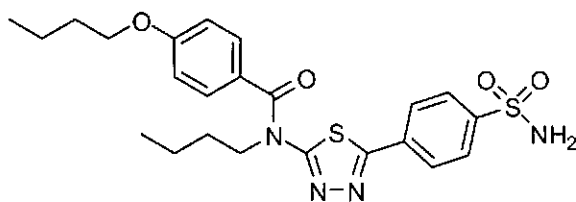
Obtenido (41% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 6 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

- 5 LRMS: m/z 493 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 18,78 min (método C)
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 0,95 - 1,39 (m, 2 H) 1,53 - 1,91 (m, 2 H) 4,21 (t, $J=7,03$ Hz, 2 H) 7,26 - 7,63 (m, 5 H) 7,64 - 8,09 (m, 8 H) 8,22 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H).

10

EJEMPLO 4

N-{5-[4-(aminosulfonyl)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-4-butoxi-N-butylbenzamida



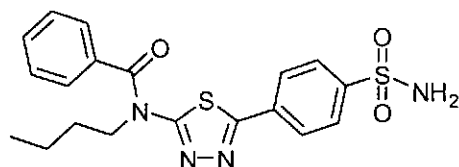
Obtenido (14% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 7 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

- 15 LRMS: m/z 489 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 19,24 min (método C)
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 0,95 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,25 (m, 2H) 1,45 (m, 2 H) 1,65 (m, 4H) 4,07 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 4,20 (t, $J=6,83$ Hz, 2 H) 7,10 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H) 7,51 (s, 2 H) 7,62 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H) 7,97 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H) 8,19 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H).

20

EJEMPLO 5

N-{5-[4-(aminosulfonyl)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butylbenzamida



25

Obtenido (90% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 8 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

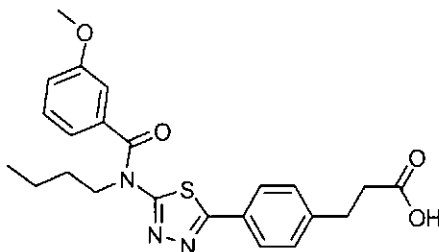
- LRMS: m/z 417 ($M+1$)⁺
Tiempo de retención: 16,02 min (método C)

294 292

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,71 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H) 1,16 (m, 2 H) 1,69 (m, 2 H) 4,13 (m, 2 H) 7,63 (m, 5 H) 7,98 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H) 8,21 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H) 8,44 (s ancho, 2 H)

5 **EJEMPLO 6**

ácido 3-(4-(5-(N-butil-3-metoxibenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)propanoico



A una solución agitada del producto del título de la Preparación 14 (74 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0°C , se añadieron 0,5 mL de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se separó el disolvente a vacío y el material bruto resultante se trató con diéter etílico. El sólido así obtenido se separó por filtración y se lavó con éter dietílico frío para dar 14 mg (21%) del compuesto del título.

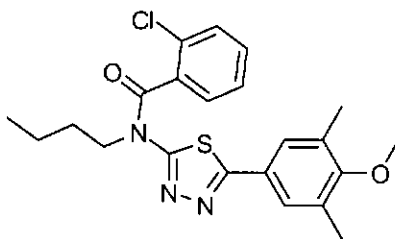
LRMS: m/z 440 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 17,76 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 0,7 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H) 1,1 (m, 2 H) 1,7 (m, 2 H) 2,6 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H) 2,9 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 4,1 (m, 2 H) 7,2 (m, 3 H) 7,5 (m, 3 H) 7,9 (d, $J=8,2$ Hz, 2 H) 12,2 (s, 1 H)

20 **EJEMPLO 7**

N-butil-2-chloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



A una suspensión del producto del título de la Preparación 9 (1g, 3,43 mmol) en diclorometano (40 mL), se añadió DIEA (2,4 mL, 13,72 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-clorobenzoilo (0,87 mL, 6,85 mmol) en diclorometano (5 mL) y la mezcla final se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 2M, solución saturada de Na_2CO_3 y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se separó el disolvente a vacío para dar un producto sólido que se purificó de acuerdo con el método de purificación A. Se obtuvieron 620 mg del producto del título (42% de rendimiento).

LRMS: m/z 430 ($M+1$)⁺

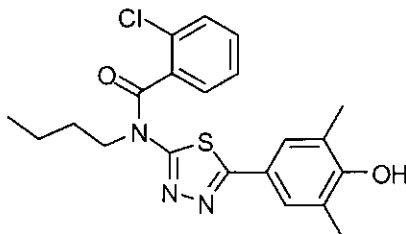
Tiempo de retención: 20,52 min (método C)

295
293

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,63 (t, $J=7,20$ Hz, 3 H) 1,12 (m, 2 H) 1,70 (m, 2 H) 2,30 (s, 6 H) 3,72 (s, 3 H) 4,10 (m, 2 H) 7,60-7,90 (m, 6 H)

EJEMPLO 8

5 N-butil-2-chloro-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



A una suspensión agitada del producto del título del ejemplo 7 (300 mg, 0,70 mmol) a -78°C se añadió una solución de tribromuro de boro en diclorometano 1M (1,40 mL, 1,40 mmol) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 15 min y se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua con hielo a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a vacío. El material sólido así obtenido se recrystalizó en éter diisopropílico. Se obtuvieron 203 mg (70% de rendimiento) del producto del título.

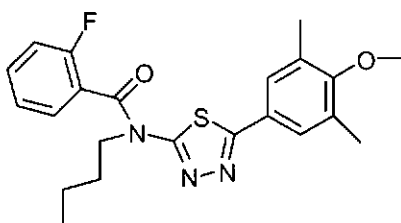
LRMS: m/z 416 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 18,80 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,69 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,10 (m, 2 H) 1,66 (m, 2 H) 2,25 (s, 6 H) 4,05 (m, 2H) 7,48 - 7,83 (m, 6 H) 8,94 (s ancho, 1 H).

EJEMPLO 9

N-butil-2-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenido (22% de rendimiento) a partir de cloruro de 2-fluorobenzoílo y el compuesto del título de la Preparación 9 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7.

LRMS: m/z 414 ($M+1$)⁺

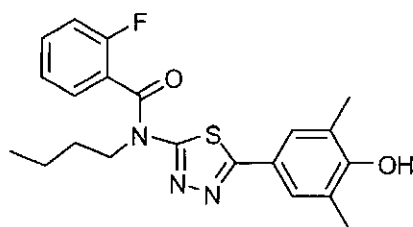
Tiempo de retención: 19,94 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,8 (t, $J=7,6$ Hz, 3 H) 1,2 (m, 2 H) 1,7 (m, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 3,8 (s, 3 H) 4,1 (m, 2 H) 7,3 (m, 2 H) 7,5 (m, 2 H) 7,7 (s, 2 H).

EJEMPLO 10

N-butil-2-fluoro-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida

296
297
298



Obtenido (14% de rendimiento) a partir del compuesto del Ejemplo 9 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 8.

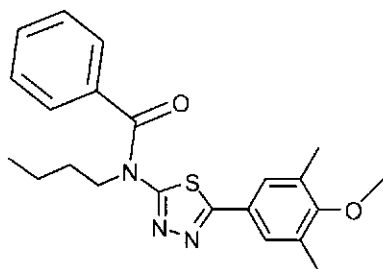
LRMS: m/z 400 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 18,00 min (método C)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,77 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 1,09 - 1,32 (m, 2 H) 1,74 (m, 2 H) 2,32 (s, 6 H) 4,14 (t, $J=7,24$ Hz, 2 H) 7,03 - 7,60 (m, 4 H) 7,70 (s, 2 H).

EJEMPLO 11

10 **N-butyl-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**



Obtenido (27% de rendimiento) a partir de cloruro de benzoilo y el compuesto del título de la Preparación 9 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7.

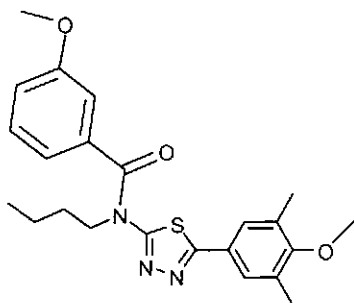
LRMS: m/z 396 ($M+1$)⁺

15 Tiempo de retención: 20,10 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,72 (t, $J=7,26$ Hz, 3 H) 1,13 (sxt, $J=7,26$ Hz, 2 H) 1,68 (quin, $J=7,26$ Hz, 2 H) 2,31 (s, 6 H) 3,78 (s, 3 H) 4,09 (t, $J=7,42$ Hz, 2 H) 7,58 - 7,93 (m, 7 H).

EJEMPLO 12

20 **N-butyl-3-metoxi-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**



Obtenido (31% de rendimiento) a partir de cloruro de 3-metoxibenzoilo y el compuesto del título de la Preparación 9 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7.

25 LRMS: m/z 426 ($M+1$)⁺

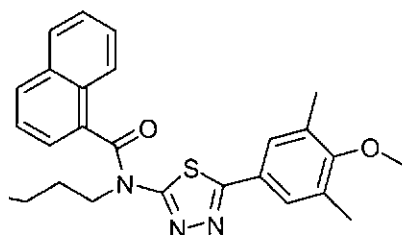
Tiempo de retención: 20,15 min (método C)

297
295

^1H NMR (200 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,7 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H) 1,1 (m, 2 H) 1,7 (m, 2 H) 2,3 (s, 6 H) 3,7 (s, 3 H) 3,8 (s, 3 H) 4,1 (m, 2 H) 7,2 (m, 3 H) 7,5 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,7 (s, 2 H).

5 **EJEMPLO 13**

N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-naftamida



A una solución agitada a 0°C del compuesto del título de la Preparación 9 (350 mg, 1,2 mmol) en THF (4 mL), se añadieron trietilamina (0,52 mL, 3,6 eq), cloruro de 1-naftoilo (360 mg, 1,44 mmol) y 4-DMAP (4 mg). La mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 60°C durante una noche. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió HCl 2M a pH 7. Se separó el disolvente a vacío y el material bruto final se purificó siguiendo el método A. Se obtuvieron 348 mg (63% de rendimiento) del producto del título.

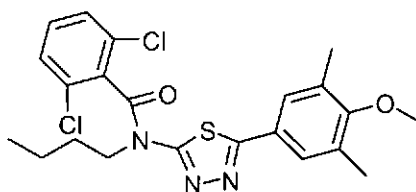
LRMS: m/z 446 ($\text{M}+1$) $^+$

Tiempo de retención: 21,00 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,62 (t, $J=7,26$ Hz, 3 H) 1,05 (m, 2 H) 2,37 (s, 6 H) 3,79 (s, 3 H) 7,42 - 7,84 (m, 7 H) 7,98 (m, 2 H)

20 **EJEMPLO 14**

N-butil-2,6-dicloro-N-(5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



Obtenido (31% de rendimiento) a partir de cloruro de 2,6-diclorobenzoilo y el compuesto del título de la Preparación 9 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

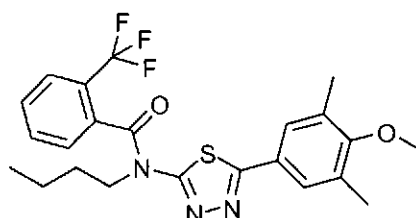
LRMS: m/z 464 ($\text{M}+1$) $^+$

Tiempo de retención: 21,11 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,82 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,30 (m, 2 H) 1,81 (m, 2 H) 2,36 (s, 6 H) 3,78 (s, 3 H) 4,01 (m, 2 H) 7,41 (m, 3 H) 7,80 (s, 2 H)

EJEMPLO 15

N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trifluorometil)benzamida



298
296

Obtenido (45% de rendimiento) a partir de cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo y el compuesto del título de la Preparación 9 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

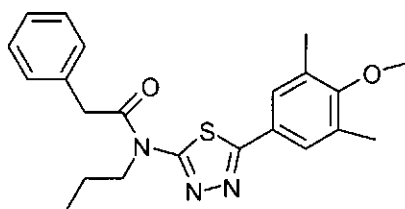
LRMS: m/z 464 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 20,40 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,81 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,24 (m, 2 H) 1,65 - 1,95 (m, 2 H) 2,34 (s, 6 H) 3,76 (s, 3 H) 4,13 (m, 2 H) 7,51 - 7,96 (m, 6 H)

EJEMPLO 16

10 **N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida**



Un reactor de microondas que contenía una mezcla del compuesto del título de la preparación 9 (200mg, 0,69mmol), cloruro de 2-fenilacetilo (118mg, 0,76mmol), trietilamina (290 μl, 2,08mol) y DMAP (10mg, 0,08mmol) en THF (2ml) se calentó en un dispositivo Biotage Initiator a 90°C y absorbancia media durante 15 min en el microondas. Después se añadió HCl 2N y se separó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó de acuerdo con el método de purificación A para dar el producto deseado en forma de sólido amarillo (rendimiento=29%)

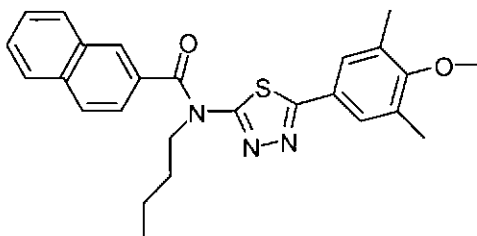
LRMS: m/z 410 (M+1)⁺

20 Tiempo de retención: 20,14 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,45 (m, 2 H) 1,80 (m, 2 H) 2,30 (s, 6 H) 3,76 (s, 3 H) 4,05 (s, 2 H) 4,28 (m, 2 H) 7,30 (m, 5 H) 7,60 (s, 2 H).

EJEMPLO 17

25 **N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-naftamida**



Obtenido (3% de rendimiento) a partir de cloruro de 2-naftoilo y el compuesto del título de la Preparación 9 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16.

LRMS: m/z 446 (M+1)⁺

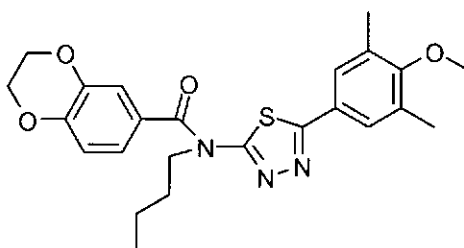
30 Tiempo de retención: 21,10 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,8 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,2 (m, 2 H) 1,8 (m, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 3,8 (s, 3 H) 4,3 (m, 2 H) 7,6 (m, 3 H) 7,7 (s, 2 H) 8,0 (m, 4 H).

EJEMPLO 18

299 299

N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida



En un recipiente dentro de un horno microondas, se pusieron el compuesto del título de la Preparación 9 (250 mg, 0,86 mmol), ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico (170 mg, 0,94 mmol), HBTU (325 mg, 0,86 mmol) y diisopropiletilamina (0,300 ml, 1,71 mmol) y se añadió DMF (3 ml). La mezcla se calentó en un dispositivo Biotage Initiator a 150°C y alta absorbancia durante 15 min. Después se añadió HCl 2M y se separó el disolvente a vacío. El producto de reacción bruto se purificó de acuerdo con el método de purificación A para dar 108 mg (27%) del compuesto del título.

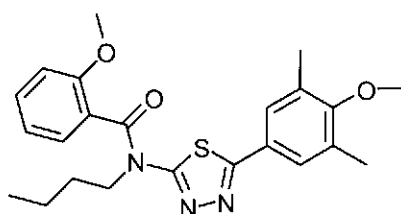
LRMS: m/z 454 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,90 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,80 (m, J=7,42 Hz, 3 H) 1,28 (m, 2 H) 1,79 (m, 2 H) 2,35 (s, 6 H) 3,77 (s, 3 H) 4,32 (m, 6 H) 6,88 - 7,17 (m, 2 H) 7,23 (s, 2 H) 7,66 (s, 1 H).

EJEMPLO 19

N-butil-2-metoxi-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenido (27% de rendimiento) a partir de cloruro de 2-metoxibenzoilo y el compuesto del título de la Preparación 9 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16.

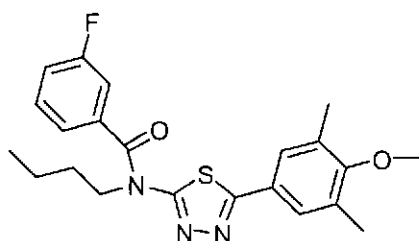
LRMS: m/z 426 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,60 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,8 (m, 3 H) 1,2 (m, 2 H) 1,7 (m, 2 H) 2,3 (m, 6 H) 3,8 (s, 3 H) 3,9 (s, 3 H) 4,2 (m, J=14,3, 6,4 Hz, 2 H) 7,0 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,1 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 7,7 (s, 2 H).

EJEMPLO 20

N-Butil-3-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



300
298

Obtenido (36% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 9 y cloruro de 3-fluorobenzóilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16. Se usó piridina como disolvente.

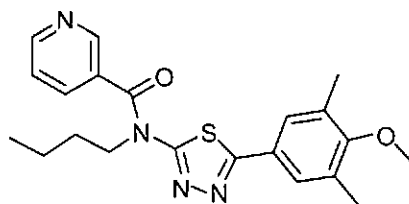
LRMS: m/z 414 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 19,80 min (método C)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,82 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 1,24 (m, 2 H) 1,79 (m, 2 H) 2,36 (s, 6 H) 3,77 (s, 3 H) 4,19 (m, 2 H) 7,38 (m, 3 H) 7,49 (m, 1 H) 7,66 (s, 2 H).

10 EJEMPLO 21

N-Butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]nicotinamida



Obtenido (34% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 9 y cloruro de nicotinoilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16. Se usó piridina como disolvente.

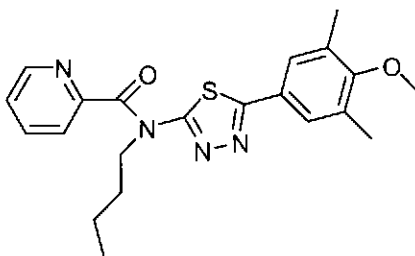
LRMS: m/z 397 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 17,60 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,8 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H) 1,3 (m, 2 H) 1,8 (m, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 3,8 (s, 3 H) 4,2 (m, 2 H) 7,5 (dd, $J=7,8, 5,9$ Hz, 1 H) 7,7 (s, 2 H) 7,9 (m, 1 H) 8,8 (m, 2 H).

EJEMPLO 22

N-Butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-2-carboxamida



Obtenido (21% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 9 y cloruro de picolinoilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16. Se usó piridina como disolvente.

LRMS: m/z 397 (M+1)⁺

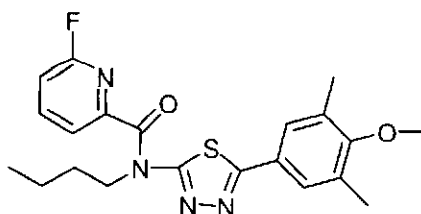
Tiempo de retención: 19,00 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,83 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,26 (m, 2 H) 1,87 (m, 2 H) 2,36 (s, 6 H) 3,77 (s, 3 H) 4,41 (m, 2 H) 7,49 (d, $J=5,47$ Hz, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 7,74 - 8,00 (m, 2 H) 8,69 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H)

EJEMPLO 23

301 299

N-Butil-6-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-2-carboxamida



Obtenido (5% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 9 y ácido 6-fluoropicolínico siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 18.

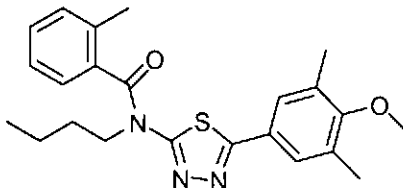
LRMS: m/z 415 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,70 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,31 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 2,35 (s, 6 H) 3,77 (s, 3 H) 4,37 (m, 2 H) 7,00 - 7,40 (m, 2 H) 7,45 - 8,25 (m, 3 H)

EJEMPLO 24

N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-metilbenzamida



Obtenido (30% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 9 y cloruro de 2-metilbenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16. Se usó piridina como disolvente.

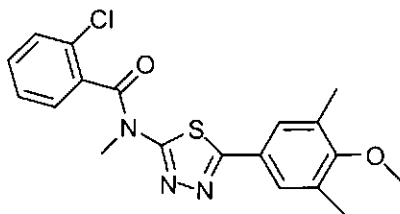
LRMS: m/z 410 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 20,50 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,8 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,2 (m, 2 H) 1,7 (m, 2 H) 2,3 (s, 6 H) 2,4 (s, 3H) 3,8 (s, 3 H) 4,1 (s, 2 H) 7,3 (m, 4 H) 7,7 (s, 2 H).

EJEMPLO 25

2-cloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-metilbenzamida



Obtenido (60% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 15 y cloruro de 2-clorobenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

LRMS: m/z 388 (M+1)⁺

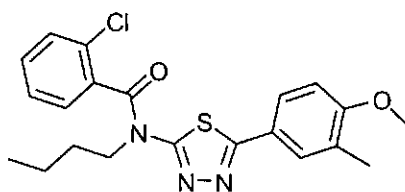
Tiempo de retención: 18,60 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,36 (s, 6 H) 3,52 (s, 3H) 3,91 (s, 3 H) 7,34 - 7,80 (m, 6 H)

302 300

EJEMPLO 26

N-butil-2-cloro-N-[5-(4-metoxi-3-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenido (44% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 16 y
5 cloruro de 2-clorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

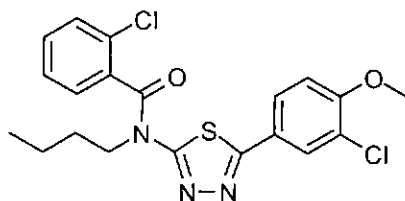
LRMS: m/z 416 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 20,20 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,69 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,21 (m, 2 H) 1,66
(m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,20 (m, 2H) 7,11 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,35 -
10 8,01 (m, 6 H)

EJEMPLO 27

N-butil-2-cloro-N-[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



15 Obtenido (49% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 17 y
cloruro de 2-clorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

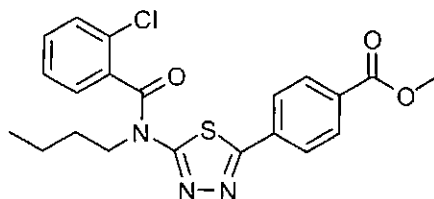
LRMS: m/z 437 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 20,10 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,69 (t, J=7,42 Hz, 3 H) 1,14 (m, 2 H) 1,65
20 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 4,10 (m, 2H) 7,33 (d, J=8,98 Hz, 1 H) 7,46 - 7,84 (m, 4 H)
7,95 (dd, J=8,59, 1,95 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1H)

EJEMPLO 28

4-{5-[Butil-(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoato de metilo



25 Obtenido (58% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 18 y
cloruro de 2-clorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

LRMS: m/z 430 (M+1)⁺

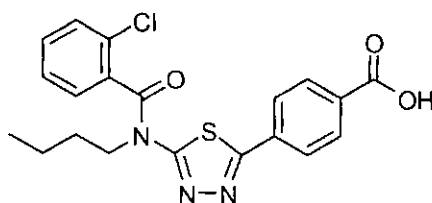
Tiempo de retención: 18,66 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,69 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,2 (m, 2 H) 1,6 (m, 2
30 H) 3,9 (s, 3 H) 4,1 (m, 2 H) 7,6 (m, 4 H) 8,2 (m, 4 H)

303
201

EJEMPLO 29

Ácido 4-{5-[butil-(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoico



Una suspensión del compuesto del título del ejemplo 28 (200 mg, 0,47 mmol) en HCl conc
(10 ml) se agitó a 50°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El
sólido así obtenido se lavó con agua y hexano y se secó. Se obtuvieron
(rendimiento=71%) 137g del producto del título en forma de sólido blanco.

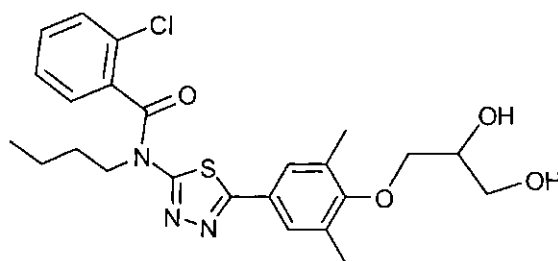
LRMS: m/z 416 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,00 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,16 (m, 2 H) 1,68
(m, 2 H) 3,93 (m, 2 H) 7,47 - 7,86 (m, 4 H) 8,01 - 8,27 (m, 4 H)

EJEMPLO 30

N-Butil-2-cloro-N-{5-[4-(2,3-dihidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzamida



A una solución agitada del compuesto del título de la preparación 21 (56 mg, 0,11 mmol)
en acetonitrilo (2 mL), se añadieron HCl 2M (0,1 ml, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó a
40°C durante 2 h. Se separó el disolvente y el material bruto resultante se purificó
siguiendo el método de purificación A. Se obtuvieron 25 mg (47% de rendimiento) del
compuesto del título.

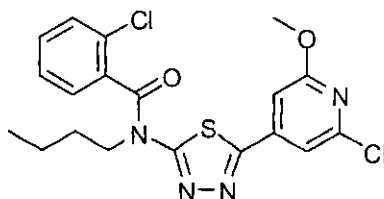
LRMS: m/z 491 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 17,40 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,69 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,12 (m, 2 H) 1,65
(m, 2 H) 2,33 (s, 6 H) 3,45 - 3,96 (m, 5 H) 4,66 (t, J=5,47 Hz, 1 H) 4,98 (d, J=4,69
Hz, 1 H) 7,40 - 7,94 (m, 6 H).

EJEMPLO 31

N-Butil-2-cloro-N-[5-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



304
302

Obtenido (58% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 22 y cloruro de 2-clorobenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

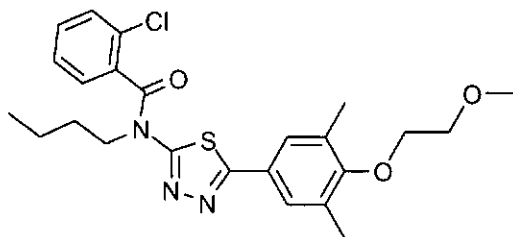
LRMS: m/z 438 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 20,80 min (método C)

5 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,69 (t, $J=7,42$ Hz, 3 H) 1,12 (m, 2 H) 1,67 (m, 2 H) 3,79 (m, 2 H) 4,13 (s, 3 H) 7,41 (s, 2 H) 7,48 - 7,91 (m, 4 H)

EJEMPLO 32

N-Butil-2-cloro-N-{5-[4-(2-metoxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzamida



10

Obtenido (21% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 26 y cloruro de 2-clorobenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

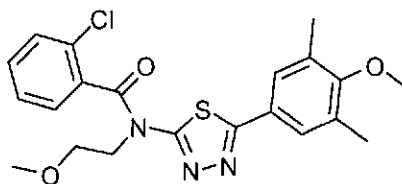
LRMS: m/z 475 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 19,90 min (método C)

15 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,8 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H) 1,2 (m, 2 H) 1,8 (m, 2 H) 2,4 (s, 6 H) 3,5 (s, 3 H) 3,8 (dd, $J=6,1, 3,3$ Hz, 2 H) 4,0 (m, 2 H) 4,3 (m, 2 H) 7,5 (m, 4 H) 7,7 (s, 2 H).

EJEMPLO 33

20 **2-cloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-(2-metoxietil)-benzamida**



Obtenido (16% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 24 y cloruro de 2-clorobenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16.

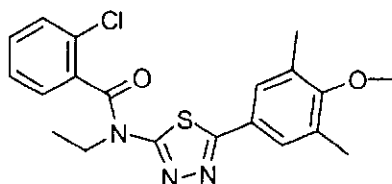
LRMS: m/z 432 (M+1)⁺

25 Tiempo de retención: 18,85 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,4 (s, 6 H) 3,2 (s, 3 H) 3,6 (m, 1 H) 3,8 (s, 3 H) 3,9 (m, 1 H) 4,1 (m, 1 H) 4,5 (m, 1 H) 7,4 (m, 4 H) 7,7 (s, 2 H).

EJEMPLO 34

30 **2-Cloro-N-etil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**



305-303

Obtenido (20% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 25 y cloruro de 2-clorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16.

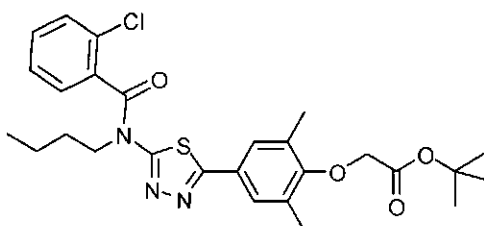
LRMS: m/z 402 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 19,00 min (método C)

5 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H) 2,36 (s, 6 H) 3,78 (s, 3 H) 7,45 (m, 4 H) 7,67 (s, 2 H)

EJEMPLO 35

10 **(4-{5-[Butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetil-fenoxi)acetato de terc-butilo**



Obtenido (70% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y cloruro de 2-clorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

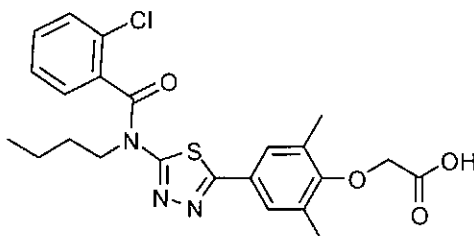
LRMS: m/z 530 ($M+1$)⁺

15 Tiempo de retención: 21,01 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,7 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H) 1,2 (m, 2 H) 1,5 (s, 9 H) 1,7 (m, 2 H) 2,3 (s, 6 H) 3,8 (m, 1 H) 4,1 (m, 1 H) 4,5 (s, 2 H) 7,7 (m, 6 H).

EJEMPLO 36

20 **Ácido (4-{5-[butil-(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilfenoxi)acético**



Obtenido (45% de rendimiento) a partir del compuesto del Ejemplo 35 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6.

LRMS: m/z 474 ($M+1$)⁺

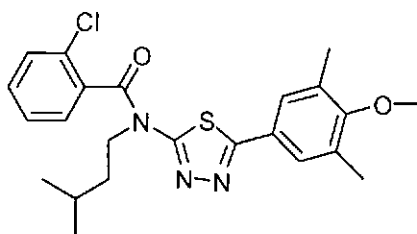
25 Tiempo de retención: 18,31 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,7 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,2 (m, 2 H) 1,7 (m, 2 H) 2,33 (s, 6 H) 3,60 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 7,7 (m, 6 H).

EJEMPLO 37

30 **2-Cloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-(3-metilbutil)-benzamida**

306 ~~304~~



Obtenido (30% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 28 y cloruro de 2-clorobenzóilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16.

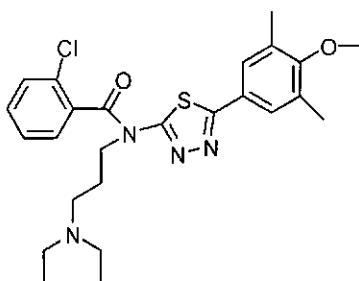
LRMS: m/z 444 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 20,90 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,74 (s, 6 H) 1,50 (m, 2 H) 2,36 (s, 6 H) 3,78 (s, 3 H) 4,12 (m, 2 H) 7,72 (m, 6 H)

EJEMPLO 38

10 **2-Cloro-N-[3-(dietilamino)propil]-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**



Obtenido (30% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 30 y cloruro de 2-clorobenzóilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16.

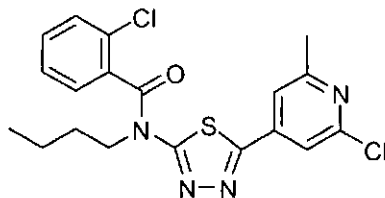
15 LRMS: m/z 488 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,70 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,9 (t, J=7,2 Hz, 6 H) 2,4 (m, 12 H) 3,8 (s, 3 H) 3,9 (m, 1 H) 4,3 (m, 1 H) 7,5 (m, 4 H) 7,7 (s, 2 H).

EJEMPLO 39

20 **N-Butil-2-cloro-N-[5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**



Obtenido (25% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 31 y cloruro de 2-clorobenzóilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

25 LRMS: m/z 422 (M+1)⁺

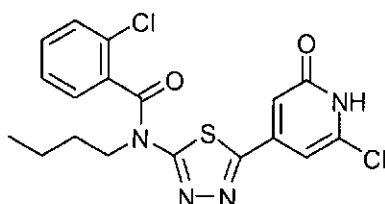
Tiempo de retención: 19,80 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,69 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,15 (m, 2 H) 1,65 (m, 2 H) 2,51 (s, 3 H) 3,95 - 4,24 (m, 2 H) 7,42 - 7,80 (m, 4 H) 7,95 (s, 2 H)

EJEMPLO 40

307
305

N-Butil-2-cloro-N-[5-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



A una solución agitada del compuesto del título del Ejemplo 31 (100 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (5 ml) en atmósfera de argón, se añadieron yoduro de sodio (172 mg, 1,15 mmol) y cloruro de trimetilsililo (145 μ l, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y después se añadió agua (50 ml). La solución acuosa se extrajo con diclorometano, después se alcalinizó y se extrajo nuevamente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron y el disolvente se separó. El producto bruto así obtenido se purificó de acuerdo con el método de purificación A para dar 82 mg (85%) del compuesto del título.

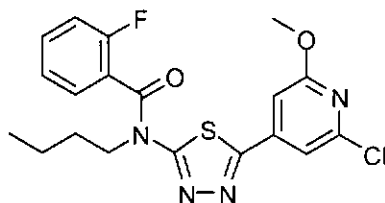
LRMS: m/z 424 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,40 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,69 (t, J=7,26 Hz, 3 H) 1,14 (sxt, J=7,26 Hz, 2 H) 1,67 (m, 2 H) 3,85 - 4,18 (m, 2 H) 7,18 (s, 2 H) 7,45 - 7,88 (m, 4 H).

EJEMPLO 41

N-Butil-N-[5-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida



Obtenido (68% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 22 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

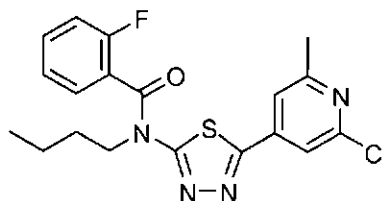
LRMS: m/z 421 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 20,40 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,31 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,37 (m, 2 H) 7,42 (m, 3 H) 7,75 (m, 3 H).

EJEMPLO 42

N-Butil-N-[5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida



Obtenido (40% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 31 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

LRMS: m/z 405 (M+1)⁺

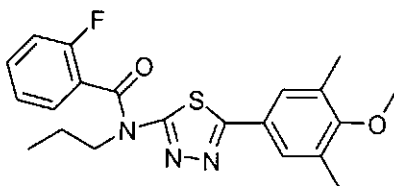
Tiempo de retención: 19,20 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,70 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,10 (m, 2 H) 1,65 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 4,09 (t, $J=7,22$ Hz, 2 H) 7,42 (m, 2H), 7,68 (m, 2H) 7,92 (s, 2 H)

5

EJEMPLO 43

2-Fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-propilbenzamida



Obtenido (40% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 33 y cloruro de 2-fluorobenzóilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16.

10

LRMS: m/z 400 ($M+1$)⁺

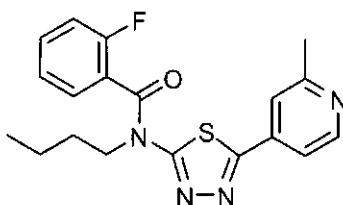
Tiempo de retención: 19,30 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,80 (t, $J=7,42$ Hz, 3 H) 1,78 (m, 2H) 2,36 (s, 6 H) 3,78 (s, 3H) 4,08 (m, 2 H) 7,23 (m, 2H) 7,45 (m, 2 H) 7,66 (s, 2 H).

15

EJEMPLO 44

N-Butil-2-fluoro-N-[5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



A una solución agitada del compuesto del título del Ejemplo 42 (60 mg, 0,15 mmol) en etanol (10 ml), se añadieron Pd al 10%/C (12 mg) y HCl en dioxano (0,1 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno (2,1 kg/cm²) durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se separó a vacío para dar un producto bruto que se purificó siguiendo el método de purificación A para dar 36 mg (65%) del compuesto del título.

20

LRMS: m/z 371 ($M+1$)⁺

25

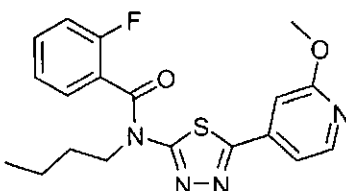
Tiempo de retención: 15,90 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,70 (t, $J=7,42$ Hz, 3 H) 1,05 (m, 2H) 1,64 (m, 2 H) 2,54 (s, 3 H) 4,09 (t, $J=7,42$ Hz, 2 H) 7,40 (m, 2H) 7,64 (m, 2 H) 7,82 (s, 2H) 8,63 (d, $J=5,08$ Hz, 1 H)

30

EJEMPLO 45

N-Butil-2-fluoro-N-[5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



300

Obtenido (16% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 36 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

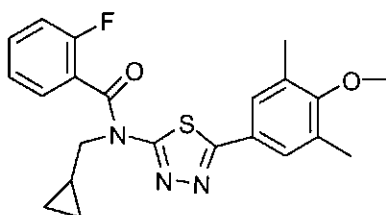
LRMS: m/z 387 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 18,70 min (método C)

5 ¹H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,70 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,16 (m, 2 H) 1,66 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,09 (m, 2 H) 7,37 - 7,80 (m, 6 H) 8,35 (d, $J=5,08$ Hz, 1 H).

EJEMPLO 46

10 **N-(Ciclopropilmetil)-2-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida**



Obtenido (10% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 38 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16.

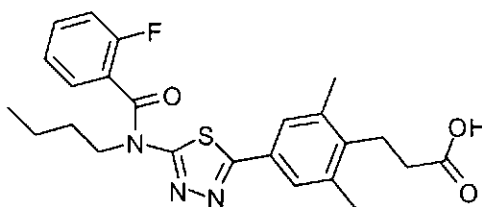
LRMS: m/z 419 ($M+1$)⁺

15 Tiempo de retención: 19,44 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,1 (q, $J=5,3$ Hz, 2 H) 0,4 (m, 2 H) 1,3 (m, 1 H) 2,4 (s, 6 H) 3,8 (s, 3 H) 4,1 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H) 7,3 (m, 2 H) 7,5 (m, 2 H) 7,7 (s, 2 H).

EJEMPLO 47

20 **Ácido 3-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilfenil)propanoico**



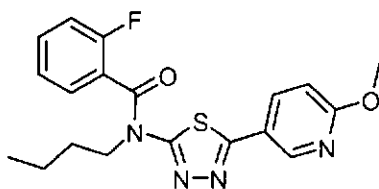
Obtenido (6% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 59 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

25 LRMS: m/z 456 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 18,01 min (método C)

EJEMPLO 48

N-Butil-2-fluoro-N-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



310
~~308~~

Obtenido (20% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 40 y cloruro de 2-fluorobenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

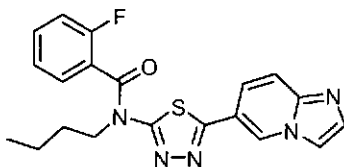
LRMS: m/z 387 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,26 min (método C)

- 5 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,77 (t, $J=8$ Hz, 3 H) 1,23 (m, 2 H) 1,74 (m, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 4,16 (m, 2 H) 6,87 (d, $J=10$ Hz, 1 H) 7,35 (m, 2 H) 7,52 (m, 2 H) 8,23 (m, 1 H) 8,73 (s, 1 H).

EJEMPLO 49

- 10 **N-Butil-2-fluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida**



Obtenido (36% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 41 y cloruro de 2-fluorobenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

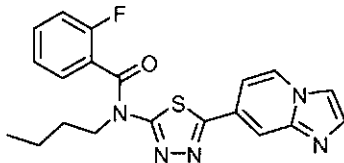
LRMS: m/z 396 (M+1)⁺

- 15 Tiempo de retención: 11,96 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,71 (t, $J=8$ Hz, 3 H) 1,17 (m, 2 H) 1,67 (m, 2 H) 4,08 (t, $J=8$ Hz, 2 H) 7,46 (m, 2 H) 7,75 (m, 4 H) 8,07 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H).

20 EJEMPLO 50

- N-Butil-2-fluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida**



Obtenido (34% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 44 y cloruro de 2-fluorobenzoílo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

- 25 LRMS: m/z 396 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 11,91 min (método C)

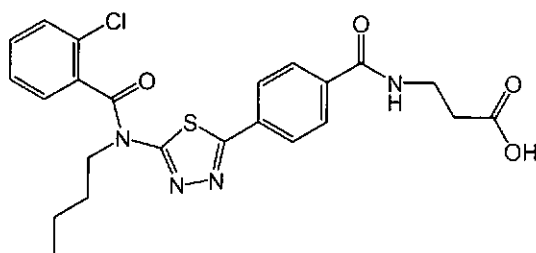
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,71 (t, $J=8$ Hz, 3 H) 1,17 (m, 2 H) 1,67 (m, 2 H) 4,08 (t, $J=6$ Hz, 2 H) 7,46 (m, 2 H) 7,57 (m, 2 H) 7,74 (m, 2 H) 8,15 (d, $J=16$ Hz, 2 H) 8,70 (d, $J=6$ Hz, 1 H).

30

EJEMPLO 51

Ácido 3-(4-(5-(N-butil-2-clorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamido)propanoico

311 ~~309~~



Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 29 (50mg, 0,12mmol), EDC (25mg, 0,13mmol) y HOBt (18mg, 0,13mmol) en THF (2ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Después se añadió 3-aminopropionato de etilo (16 mg, 0,14 mmol) y la
5 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se separó el disolvente y el material bruto disolvió de nuevo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y el disolvente se separó. Se añadieron TFA (1ml) y DCM (1ml) y la mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se separó el
10 disolvente a vacío y el aceite obtenido se purificó de acuerdo con el método de purificación A. Se obtuvieron 15mg del compuesto del título (rendimiento=49%) en forma de sólido blanco.

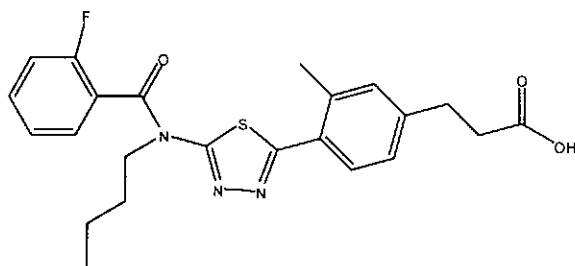
LRMS: m/z 487 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 16,67 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,76 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 1,20 (m, 2 H) 1,48 - 2,01
15 (m, 2 H) 2,57 - 2,89 (m, 2 H) 3,54 - 3,96 (m, 2 H) 4,27 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,47 (m, 4 H) 7,76 - 8,23 (m, 4 H).

EJEMPLO 52

3-(4-(5-(N-Butil-2-clorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamido)propanoato de etilo



Obtenido (2% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 51 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 29.

LRMS: m/z 442 (M+1)⁺

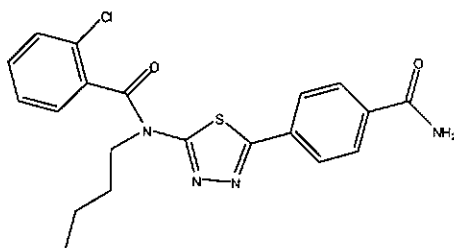
Tiempo de retención: 18,14 min (método C)

¹H NMR (400 MHz, cloroFORM-d) δ ppm 0,77 (s, 3 H) 1,10 - 1,33 (m, 2 H) 1,64 - 1,83 (m, 2 H) 2,70 - 2,80 (m, 2 H) 2,93 - 3,08 (m, 2 H) 4,09 - 4,22 (m, 2 H) 7,13 - 7,24 (m, 2 H) 7,24 - 7,25 (m, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,43 - 7,49 (m, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 1 H) 7,64 - 7,68 (m, 1 H).

EJEMPLO 53

N-Butil-N-(5-(4-carbamoilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-clorobenzamida

312-310



Obtenido (23% de rendimiento) a partir del compuesto del título del Ejemplo 29 y amoniaco siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 51.

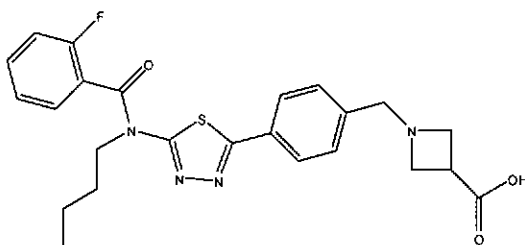
LRMS: m/z 415 (M+1)⁺

5 Tiempo de retención: 16,51 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 1,01 - 1,25 (m, 2 H) 1,65 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 3,86 (s ancho, 2 H) 7,43 - 7,84 (m, 4 H) 7,93 - 8,22 (m, 4 H) 8,39 (s, 2 H).

10 EJEMPLO 54

Ácido 1-(4-(5-(N-butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico



15 Obtenido (23% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 47 y ácido azetidin-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 10.

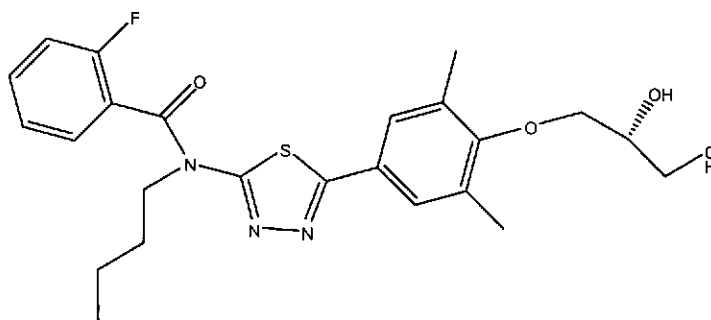
LRMS: m/z 469 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,02 min (método C)

20 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,72 (t, 3 H) 1,16 (m, 2 H) 1,66 (m, 2 H) 3,24 (m., 1 H) 3,34 - 3,53 (m, 2 H) 3,64 (s, 6 H) 4,06 (t, 2 H) 7,46 (m, 4 H) 7,61 - 7,86 (m, 2 H) 7,95 (m, 2 H).

EJEMPLO 55

25 **(R)-N-Butil-N-(5-(4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzamida**



Obtenido (16% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 61 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 30.

313 STH

LRMS: m/z 475 ($M+1$)⁺

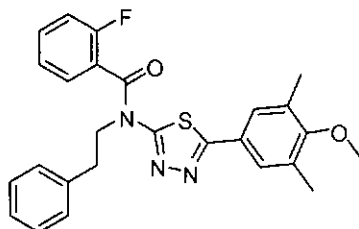
Tiempo de retención: 16,96 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,73 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,18 (m, 2 H) 2,33 (s, 6 H) 3,86 (m, 4 H) 4,66 (m, 3 H) 7,40 - 7,84 (m, 6 H).

5

EJEMPLO 56

2-Fluoro-N-(5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-fenetilbenzamida



Obtenido (27% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 52 y cloruro de 2-fluorobenzóilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

LRMS: m/z 462 ($M+1$)⁺

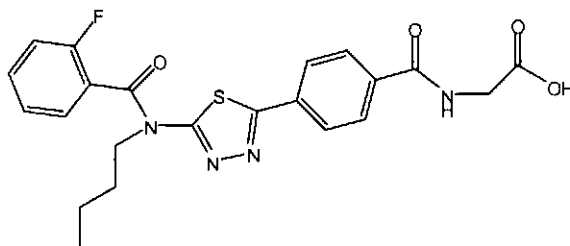
Tiempo de retención: 20,26 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,4 (s, 6 H) 3,1 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 4,4 (m, 2 H) 7,0 (m, 3 H) 7,2 (m, 5 H) 7,5 (m, 1 H) 7,7 (s, 2 H).

15

EJEMPLO 57

Ácido 2-(4-(5-(N-butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamido)acético



Obtenido (5% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 63 y 2-aminoacetato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 51.

LRMS: m/z 457 ($M+1$)⁺

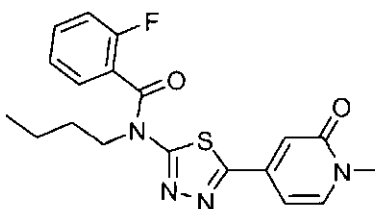
Tiempo de retención: 15,85 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,6 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H) 1,1 (m, 2 H) 1,6 (m, 2 H) 4,0 (m, 4 H) 7,2 (m, 2 H) 7,4 (m, 2 H) 7,8 (m, 4 H) 8,2 (s, 1 H).

25

EJEMPLO 58

N-Butil-2-fluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



364 312

A una suspensión agitada del compuesto del título de la Preparación 67 (114 mg, 0,43 mmol) en THF (3mL), DMAP (10 mg, 0,08 mmol), se añadieron DIEA (0,23 mL, 1,32 mmol) y cloruro de 2-fluorobenzoilo (82 mg, 0,52 mmol). La suspensión resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó, filtró y evaporó a vacío para dar un producto bruto que se purificó usando una columna Biotage 40+S (5% de metanol en diclorometano) y después cristalizó usando éter dietílico para dar 55 mg del compuesto del título (49% de rendimiento) como un sólido cristalino blanco.

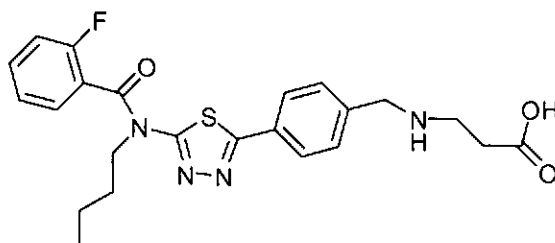
LRMS: m/z 387 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 15,41 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,77 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,04 - 1,38 (m, 2 H) 1,63 - 1,84 (m, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 4,07 - 4,27 (m, 2 H) 6,96 (dd, J=7,03, 1,95 Hz, 1 H) 7,05 (d, J=1,95 Hz, 1 H) 7,15 - 7,67 (m, 5 H)

EJEMPLO 59

N-(4-{5-[Butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-beta-alanina



Obtenida (28% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 47 y β-alanina siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 10.

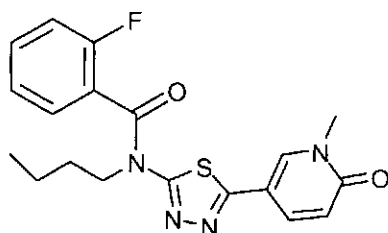
LRMS: m/z 457 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 12,32 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 (t, J=10,45 Hz, 3 H) 1,06 - 1,23 (m, 2 H) 1,64 (m, 2 H) 2,35 (t, J=6,64 Hz, 3 H) 2,76 (t, J=6,64 Hz, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 4,01 - 4,12 (m, 2 H) 7,37 - 7,56 (m, 4 H) 7,58 - 7,81 (m, 3 H) 7,96 (d, J=8,20 Hz, 2 H).

EJEMPLO 60

N-Butil-2-fluoro-N-[5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenida (10% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 69 y cloruro de 2-fluorobenzoilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 58.

LRMS: m/z 387 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 15,35 min (método C)

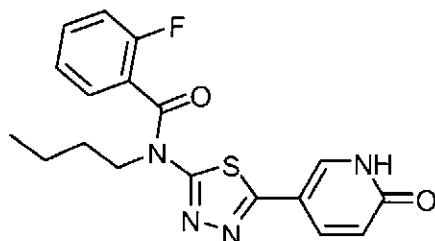
315
313

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,67 - 0,86 (m, 3 H) 1,03 - 1,36 (m, 2 H) 1,73 (quin, J=7,51 Hz, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 4,13 (d, J=7,51 Hz, 2 H) 6,69 (d, J=9,37 Hz, 1 H) 7,16 - 7,37 (m, 2 H) 7,39 - 7,62 (m, 2 H) 7,92 (dd, J=9,57, 2,54 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=2,54 Hz, 1 H).

5

EJEMPLO 61

N-Butil-2-fluoro-N-[5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



A una solución agitada del compuesto del título del Ejemplo 48 (84 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (3 mL), se añadieron yoduro de sodio (160 mg, 1,08 mmol) y cloruro de trimetilsililo (0,14 mL, 1,11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua, se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó, filtró y el disolvente se separó a vacío para dar un producto bruto que se purificó de acuerdo con el método de purificación A para dar 21 mg (36 %) del compuesto del título.

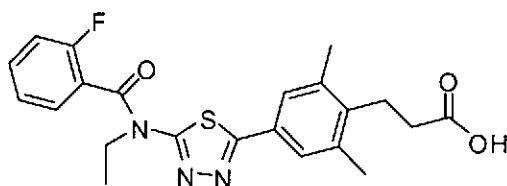
LRMS: m/z 373 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14,54 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,69 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,02 - 1,22 (m, 2 H) 1,53 - 1,73 (m, 2 H) 3,57 (s, 1 H) 3,95 - 4,12 (m, 2 H) 6,50 (d, J=9,37 Hz, 1 H) 7,36 - 7,53 (m, 2 H) 7,59 - 7,78 (m, 2 H) 7,97 - 8,14 (m, 2 H)

EJEMPLO 62

N-Butil-2-fluoro-N-[5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Obtenida (28% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 74 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

LRMS: m/z 428 (M+1)⁺

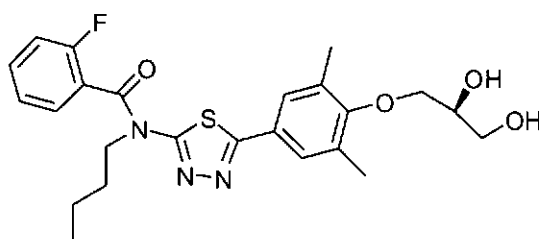
Tiempo de retención: 19,20 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (t, 3 H) 2,37 (s, 6 H) 2,78 - 2,95 (m, 2 H) 4,50 (q, 2 H) 7,21 - 7,38 (m, 2 H) 7,55 (s, 2 H) 8,02 - 8,22 (m, 1 H) 8,31 - 8,49 (m, 1 H)

EJEMPLO 63

316
314

N-Butil-N-[5-(4-[[[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida



Obtenida (96% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 75
siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 30.

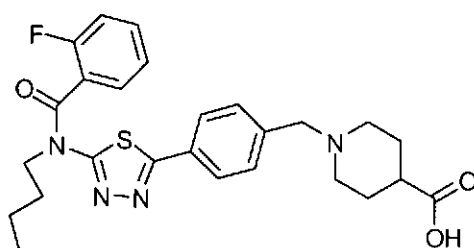
LRMS: m/z 474 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 16,93 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,72 - 0,83 (m, 3 H) 1,24 (q, J=7,29
Hz, 2 H) 1,72 (d, J=7,42 Hz, 2 H) 2,36 (s, 6 H) 3,75 - 3,97 (m, 4 H) 4,04 - 4,22 (m, 3
H) 7,13 - 7,37 (m, 2 H) 7,48 (dd, J=11,91, 6,05 Hz, 2 H) 7,67 (s, 2 H)

EJEMPLO 64

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)piperidina-4-carboxílico



Obtenido (10% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 47 y
ácido piperidina-4-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

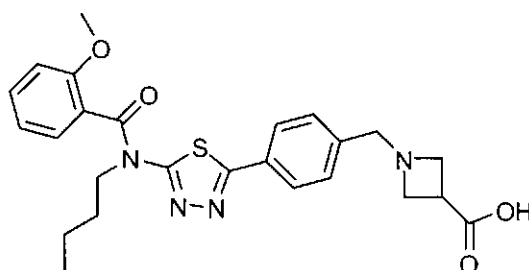
LRMS: m/z 497 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 12,12 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,60 - 0,83 (m, 3 H) 0,99 - 1,26 (m, 2 H) 1,60
(m, 6 H) 2,15 (m, 3 H) 2,66 - 2,89 (m, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 4,03 (d, J=8,20 Hz, 2 H)
7,33 - 7,54 (m, 4 H) 7,58 - 7,81 (m, 2 H) 7,93 (d, J=8,20 Hz, 2 H)

EJEMPLO 65

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-metoxibenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



Obtenido (82% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 78 y
ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

317 315

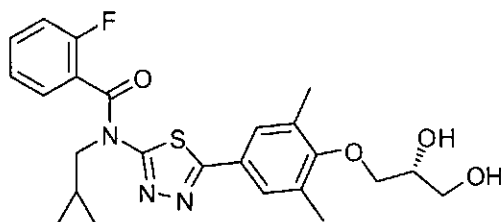
LRMS: m/z 481 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,02 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,68 (t, 3 H) 0,99-1,23 (m, 2 H) 1,52-1,72 (m, 2 H) 3,32-3,49 (m, 5 H) 3,62 (s, 5 H) 4,01 – 4,16 (m, 2 H) 7,04 – 7,28 (m, 2H) 7,37 – 7,62 (m, 4 H) 7,92 (d, J=8,59 Hz, 2 H)

EJEMPLO 66

N-(ciclopropilmetil)-N-[5-(4-[[[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida



A una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 80 (360 mg, 0,92 mmol) en THF (4 ml) a 0°C, se añadió NaH al 60% (75 mg, 1,88 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 30 min. Después se añadió gota a gota a esta mezcla una solución de cloruro de 2-fluorobenzoilo (295 mg, 1,86 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. A esta solución, se añadió HCl 2M (3,7 ml, 7,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y después a 60°C durante 1 h. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano, la capa orgánica se secó y el disolvente se separó para dar un producto bruto que se purificó de acuerdo con el método de purificación A. Se obtuvieron 140 mg (51% de rendimiento) del compuesto del título.

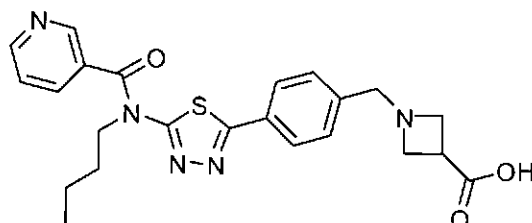
LRMS: m/z 472 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 16,13 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,13 (m, J=5,34 Hz, 2 H) 0,37 - 0,52 (m, 2 H) 1,15 - 1,37 (m, 1 H) 2,37 (s, 6 H) 3,75 - 3,89 (m, 2 H) 3,93 (d, J=5,08 Hz, 2 H) 4,14 (m, J=4,49 Hz, 3 H) 7,13 - 7,37 (m, 2 H) 7,44 - 7,58 (m, 2 H) 7,67 (s, 2 H)

EJEMPLO 67

Ácido 1-(4-[5-[butil(piridin-3-ilcarbonil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]bencil)azetidina-3-carboxílico



Obtenido (7% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 82 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

LRMS: m/z 452 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 10,04 min (método C)

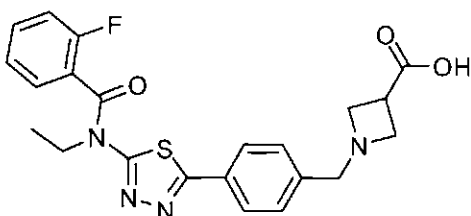
318

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,67 - 0,81 (m, 3 H) 1,06 - 1,26 (m, 2 H) 1,59 - 1,82 (m, 2 H) 3,16 - 3,25 (m, 3 H) 3,32 - 3,52 (m, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 3,99 - 4,17 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,62 (dd, J=8,00, 4,88 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,10 - 8,22 (m, 1 H) 8,80 (dd, J=5,08, 1,17 Hz, 1 H) 8,89 (d, J=2,34 Hz, 1 H).

5

EJEMPLO 68

Ácido 1-(4-{5-[etil(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



10 Obtenido (44% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 86 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

LRMS: m/z 441 (M+1)⁺

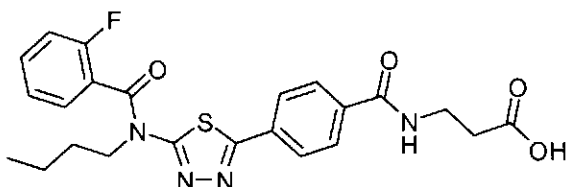
Tiempo de retención: 11,13 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,72 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 3,09- 3,50 (m, 5 H)

15 3,59 - 3,70 (m, 2 H) 4,01 (d, J=9,37 Hz, 2 H) 7,47 (m, 4 H) 7,60 - 7,80 (m, 2 H) 7,96 (d, 2 H)

EJEMPLO 69

N-(4-{5-[Butil(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoyl)-beta-alanina



20

Obtenida (76% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 87 siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

LRMS: m/z 471 (M+1)⁺

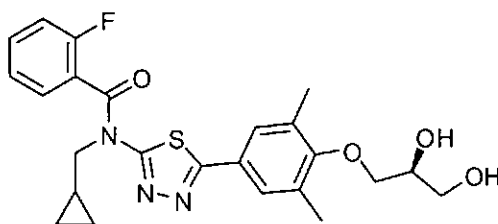
Tiempo de retención: 15,94 min (método C)

25 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,71 (t, 3 H) 1,02 - 1,28 (m, 2 H) 1,57 - 1,80 (m, 2 H) 2,42 - 2,60 (m, 2 H) 3,41 - 3,55 (m, 2 H) 4,01 - 4,18 (m, 2 H) 7,39 - 7,54 (m, 2 H) 7,62 - 7,81 (m, 2 H) 7,96 - 8,05 (m, 2 H) 8,07 - 8,15 (m, 2 H) 8,77 (t, J=5,66 Hz, 1 H).

EJEMPLO 70

N-(ciclopropilmetil)-N-[5-(4-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi}-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida

319



Obtenida (50% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 88 y cloruro de 2-fluorobencilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 66.

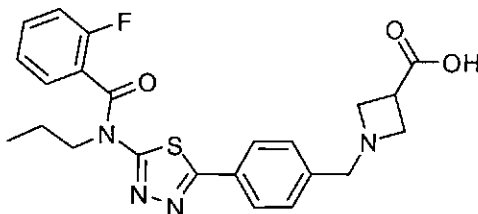
LRMS: m/z 472 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 16,31 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,07 - 0,20 (m, 2 H) 0,44 (q, $J=5,99$ Hz, 2 H) 1,16 - 1,36 (m, 1 H) 2,36 (s, 6 H) 3,86 (t, $J=4,49$ Hz, 2 H) 3,93 (d, $J=5,08$ Hz, 2 H) 4,05 - 4,21 (m, 3 H) 7,13 - 7,37 (m, 2 H) 7,44 - 7,61 (m, 2 H) 7,67 (s, 2 H)

10 EJEMPLO 71

Ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)(propil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



Obtenido (81% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 91 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento descrito en la Preparación 54.

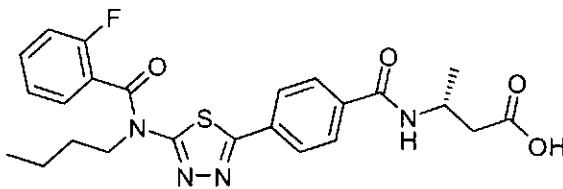
LRMS: m/z 455 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,19 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,72 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,57 - 1,79 (m, 2 H) 3,11 - 3,52 (m, 5 H) 3,62 - 3,72 (m, 2 H) 4,04 (d, $J=9,37$ Hz, 2 H) 7,43 (d, $J=3,12$ Hz, 4 H) 7,62 - 7,84 (m, 2 H) 7,97 (d, 2 H)

EJEMPLO 72

Ácido (3R)-3-[(4-{5-[butil(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoyl)-amino]-butanoico



Obtenida (69% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 92 siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 62.

LRMS: m/z 485 ($M+1$)⁺

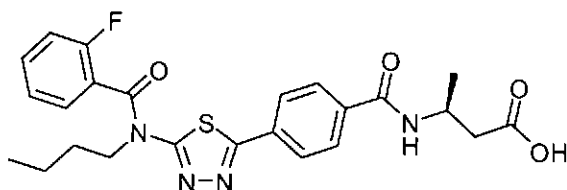
30 Tiempo de retención: 16,43 min (método C)

320 

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,02 - 1,38 (m+d, 2H + 3H) 1,56 - 1,80 (m, 2 H) 2,31 - 2,70 (m, 2 H) 3,96 - 4,19 (t, 2 H) 4,21 - 4,53 (m, 1 H) 7,31 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,86 (m, 2 H) 7,87 - 8,20 (m, 4 H) 8,58 (d, 1 H)

5 EJEMPLO 73

Ácido (3S)-3-[(4-{5-[butil(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoyl)-amino]-butanoico



Obtenido (93% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 93 siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 62.

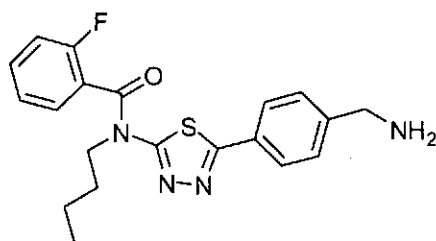
LRMS: m/z 485 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 16,43 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,77 (t, 3 H) 1,09 - 1,32 (m, 2 H) 1,39 (d, 3 H) 1,63 - 1,85 (m, 2 H) 2,75 (t, J=4,49 Hz, 2 H) 4,11 - 4,27 (m, 2 H) 4,52 - 4,73 (m, 1 H) 7,05 (d, J=8,98 Hz, 1 H) 7,17 - 7,38 (m, 2 H) 7,41 - 7,63 (m, 2 H) 7,83 - 7,95 (d, 2 H) 8,07 (d, J=8,59 Hz, 2 H)

EJEMPLO 74

N-{5-[4-(aminometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-fluorobenzamida



A una solución del compuesto del título de la Preparación 47 (1,00 g, 2,61 mmol) en metanol (40mL), se añadió hidroxilamina (0,39 g, 5,61 mmol) en agua (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió cinc (0,37 g, 5,70 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto resultante se purificó de acuerdo con el método de purificación A y el sólido resultante se disolvió en HCl 4N en dioxano (5mL), se agitó durante 5 horas, se concentró y se cristalizó con éter dietílico para dar 220 mg (21 %) del compuesto del título como sal hidrocloreuro.

LRMS: m/z 385 (M+1)⁺

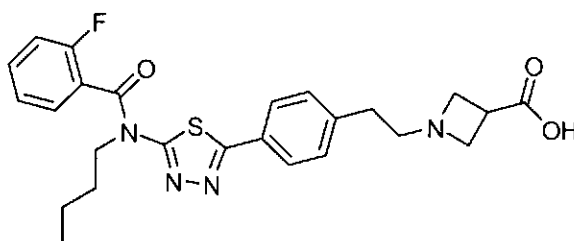
Tiempo de retención: 10,75 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 (t, 3 H) 1,04 - 1,26 (m, 2 H) 1,55 - 1,76 (m, 2 H) 4,00 - 4,15 (m, 4 H) 7,35 - 7,54 (m, 2 H) 7,60 - 7,81 (m, 4 H) 8,06 (d, J=8,20 Hz, 2 H)

321-319

EJEMPLO 75

Ácido 1-[2-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}fenil)etil]-azetidina-3-carboxílico



5

Obtenido (11% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 96 siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 54.

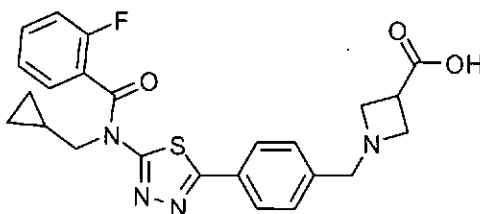
LRMS: m/z 483 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,54 min (método C)

10

EJEMPLO 76

Ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico



15 Obtenido (21% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 99 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 54.

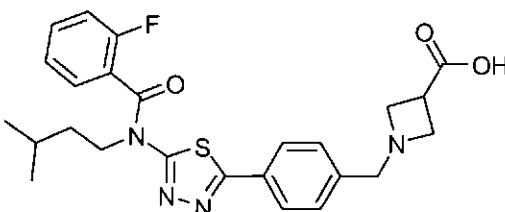
LRMS: m/z 467 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 12,10 min (método C)

20 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 0,04 (q, J=4,82 Hz, 2 H) 0,26 - 0,47 (m, 2 H) 0,94 - 1,31 (m, 2 H) 3,18 (d, J=1,95 Hz, 4 H) 3,37 (s ancho, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 3,98 (d, J=6,64 Hz, 2 H) 7,38 (dd, J=8,00, 2,15 Hz, 3 H) 7,52 - 7,79 (m, 3 H) 7,88 (d, J=8,20 Hz, 2 H)

25 **EJEMPLO 77**

Ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoil)(3-metilbutil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico



30 Obtenido (16% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 102 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

322 320

LRMS: m/z 483 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14,03 min (método C)

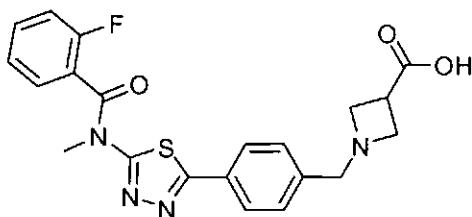
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,68 (d, J=6,64 Hz, 6 H) 1,30 - 1,67 (m, 3 H)

3,12 - 3,73 (m, 9 H) 4,05 (d, J=7,81 Hz, 2 H) 7,45 (d, J=8,20 Hz, 3 H) 7,74 (t,

J=7,22 Hz, 3 H) 7,95 (d, J=8,20 Hz, 2 H)

EJEMPLO 78

Ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)(metil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



Obtenido (5% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 105 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

LRMS: m/z 427 (M+1)⁺

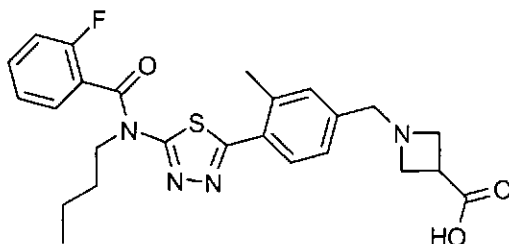
Tiempo de retención: 10,16 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,97 - 3,83 (m, 10 H) 7,45 (d, J=7,42 Hz, 4 H)

7,58 - 7,81 (m, 2 H) 7,94 (d, J=7,81 Hz, 2 H)

EJEMPLO 79

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico



Obtenido (27% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 111 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

LRMS: m/z 483 (M+1)⁺

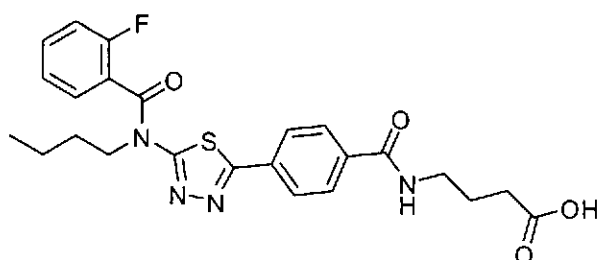
Tiempo de retención: 13,55 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,02 - 1,27 (m, J=7,32, 7,32, 7,32, 7,32, 7,03 Hz, 2 H) 1,67 (quin, J=7,32 Hz, 2 H) 3,22 (s ancho, 3 H) 3,43 (s ancho, 3 H) 3,49 - 3,65 (m, 4 H) 4,07 (t, J=7,61 Hz, 2 H) 7,26 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,36 - 7,58 (m, 2 H) 7,67 (d, J=7,81 Hz, 2 H)

EJEMPLO 80

Ácido 4-[(4-{5-[butil(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoyl)amino]-butanoico

323 324



Obtenido (76% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 112 siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 62.

LRMS: m/z 485 ($M+1$)⁺

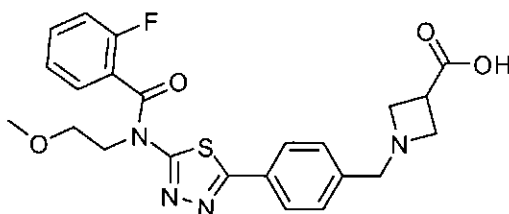
5 Tiempo de retención: 16,18 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,77 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,07 - 1,33 (m, 2 H) 1,73 (s, 2 H) 1,90 - 2,13 (m, 2 H) 2,53 (t, $J=6,44$ Hz, 2 H) 3,57 (q, $J=5,86$ Hz, 2 H) 4,17 (t, 2 H) 6,81 - 6,94 (m, 1 H) 7,14 - 7,38 (m, 2 H) 7,40 - 7,63 (m, 2 H) 7,90 (d, 2 H) 8,04 (d, 2 H)

10

EJEMPLO 81

Ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoyl)(2-metoxietil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico



15 Obtenido (28% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 115 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

LRMS: m/z 471 ($M+1$)⁺

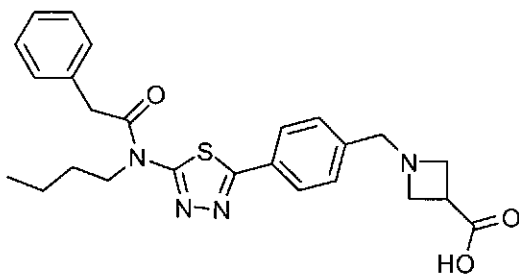
Tiempo de retención: 10,78 min (método C)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,49 - 3,70 (m, 11 H) 4,20 - 4,38 (m, 2 H)

20 7,33 - 7,51 (m, 4 H) 7,60 - 7,78 (m, 2 H) 7,94 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H)

EJEMPLO 82

Ácido 1-(4-{5-[butil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



25

Obtenido (7% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 116 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 54.

LRMS: m/z 465 ($M+1$)⁺

3224

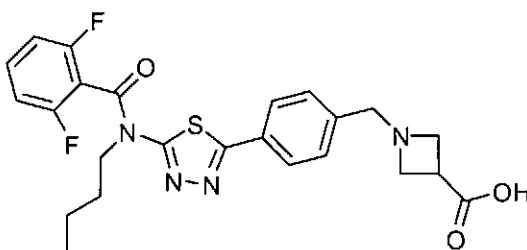
Tiempo de retención: 13,49 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, 3 H) 1,28 - 1,52 (m, 2 H) 1,69 (q, 2 H) 3,31 - 3,50 (m, 5 H) 3,63 (s, 2 H) 4,20 (s, 2 H) 4,30 (t, 2 H) 7,28 - 7,47 (m, 7 H) 7,86 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H)

5

EJEMPLO 83

Ácido 1-(4-{5-[butil(2,6-difluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



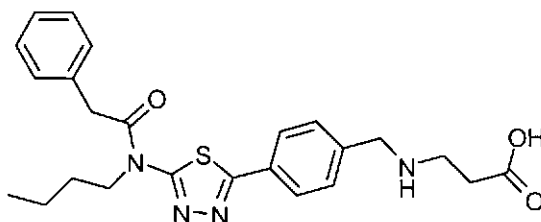
10 Obtenido (9% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 117 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

LRMS: m/z 487 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 11,96 min (método C)

EJEMPLO 84

N-(4-{5-[butil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-beta-alanina



Obtenida (41% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 116 y β -alanina siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 54.

20 LRMS: m/z 453 ($M+1$)⁺

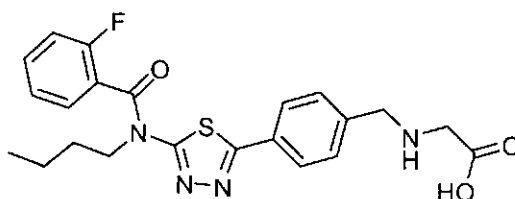
Tiempo de retención: 13,10 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (t, 3 H) 1,30 - 1,48 (m, 2 H) 1,62 - 1,78 (m, 2 H) 2,33 (t, $J=6,64$ Hz, 2 H) 2,76 (t, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,17 (s, 2 H) 4,25 (t, 2 H) 7,24 - 7,38 (m, 5 H) 7,47 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H) 7,86 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H)

25

EJEMPLO 85

N-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)glicina



30 Obtenida (2% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 47 y glicina siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 54.

325 323

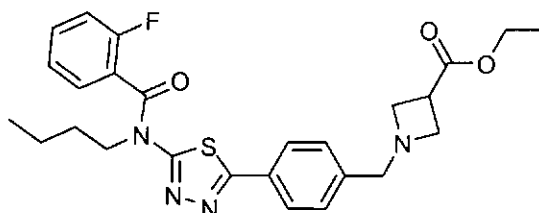
LRMS: m/z 443 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14,48 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,68 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 0,99 - 1,32 (m, J=13,03, 6,78, 6,78, 6,59 Hz, 2 H) 1,48 - 1,83 (m, 2 H) 3,30 - 3,65 (m, 2 H) 3,92 - 4,33 (m, 4 H) 7,10 - 7,33 (m, 2 H) 7,37 - 7,73 (m, 4 H) 7,89 (s ancho, 2 H)

EJEMPLO 86

1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título del Ejemplo 54 (3,00 g, 6,4 mmol) se disolvió en HCl 1,25N en etanol (12 mL) y la solución se agitó a 75°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se trituró con éter diisopropílico para dar un compuesto impuro que se purificó de acuerdo con el método de purificación A para dar 20 mg del compuesto del título (0,6%).

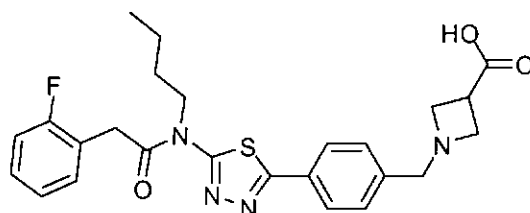
LRMS: m/z 497 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 12,50 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,61 - 0,77 (m, 3 H) 1,19 (t, J=7,03 Hz, 5 H) 1,53 - 1,75 (m, J=7,81, 7,42, 7,22, 7,22 Hz, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,43 (d, J=4,69 Hz, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 3,98 - 4,18 (m, 4 H) 7,44 (d, J=7,81 Hz, 4 H) 7,60 - 7,84 (m, 2 H) 7,94 (d, J=8,20 Hz, 2 H)

EJEMPLO 87

Ácido 1-[4-(5-{butil[(2-fluorofenil)acetil]amino}-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencil]-azetidina-3-carboxílico



Obtenido (28% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 118 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

LRMS: m/z 483 (M+1)⁺

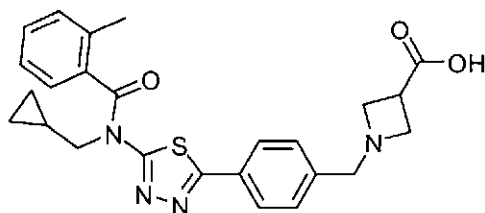
Tiempo de retención: 13,63 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (t, 3 H) 1,43 (q, 2 H) 1,72 - 1,88 (m, 2 H) 3,52 - 3,66 (m, 7 H) 4,26 (s, 2 H) 4,27 - 4,41 (m, 2 H) 7,11 - 7,30 (m, 3 H) 7,31 - 7,47 (m, 3 H) 7,85 (d, J=8,20 Hz, 2 H)

326-324

EJEMPLO 88

Ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(2-metilbenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico



- 5 Obtenido (10% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 120 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

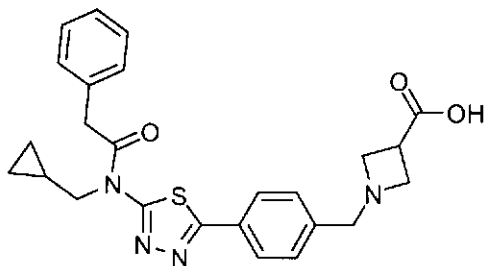
LRMS: m/z 463 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,62 min (método C)

- 10 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,53 (d, $J=6,64$ Hz, 2 H) 1,17 (t, $J=7,03$ Hz, 2 H) 1,30 - 1,51 (m, 1 H) 3,12 - 3,65 (m, 5 H) 3,91 - 4,13 (m, 2 H) 4,32 (d, $J=6,64$ Hz, 2 H) 7,41 (d, $J=7,81$ Hz, 4 H) 7,86 (d, $J=8,20$ Hz, 4 H)

EJEMPLO 89

- 15 **Ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico**



Obtenido (24% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 122 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 54.

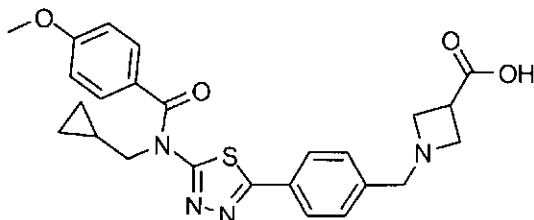
LRMS: m/z 463 ($M+1$)⁺

- 20 Tiempo de retención: 12,94 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,05 (d, $J=3,51$ Hz, 2 H) 0,41 (d, $J=7,42$ Hz, 2 H) 1,04 - 1,26 (m, 2 H) 3,42 (m, 2 H) 3,09 - 3,42 (m, 3 H) 3,62 (s, 2 H) 3,96 (d, $J=6,64$ Hz, 2 H) 7,27 - 7,63 (m, 5 H) 7,94 (d, $J=8,20$ Hz, 4 H)

25 EJEMPLO 90

Ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(4-metoxibenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-bencil)azetidina-3-carboxílico



327 325

Obtenido (29% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 124 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 54.

LRMS: m/z 479 (M+1)⁺

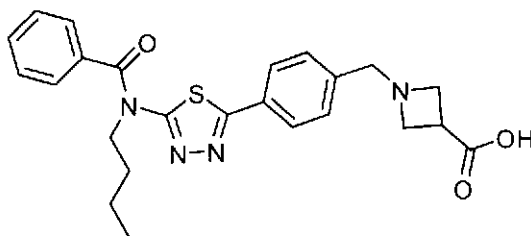
5 Tiempo de retención: 12,27 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,05 - 0,17 (m, 3 H) 0,39 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H) 1,18 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H) 3,12 - 3,50 (m, 5 H) 3,62 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,17 (d, *J*=6,64 Hz, 2 H) 7,09 (d, *J*=8,98 Hz, 2 H) 7,44 (d, *J*=8,20 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,92 (d, 2 H)

10

EJEMPLO 91

Ácido 1-(4-{5-[benzoil(butil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



Obtenido (20% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 125 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

15

LRMS: m/z 451 (M+1)⁺

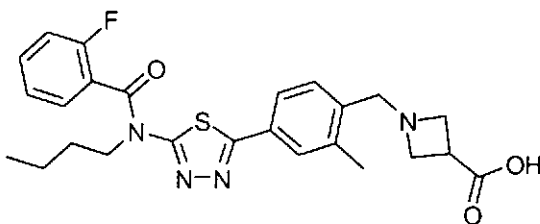
Tiempo de retención: 12,95 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,71 (t, 3 H) 1,02 - 1,27 (m, 2 H) 1,56 - 1,79 (m, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 4,02 - 4,21 (m, 2 H) 7,44 (d, *J*=8,20 Hz, 2 H) 7,54 - 7,71 (m, 5 H) 7,92 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H)

20

EJEMPLO 92

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico



25

Obtenido (21% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 129 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 54.

LRMS: m/z 483 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,55 min (método C)

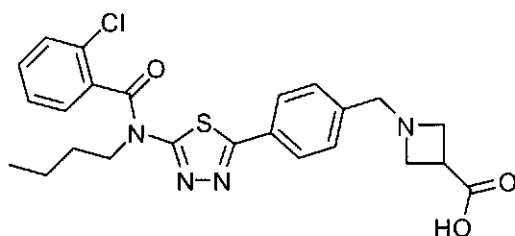
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,70 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 1,04 - 1,25 (m, 2 H) 1,51 - 1,77 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 3,17 - 3,33 (m, 4 H) 3,53 - 3,66 (m, 2 H) 3,97 - 4,14 (m, 2 H) 7,27 - 7,54 (m, 3 H) 7,57 - 7,87 (m, 4 H)

EJEMPLO 93

328 326

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



Obtenido (48% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 130 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 54.

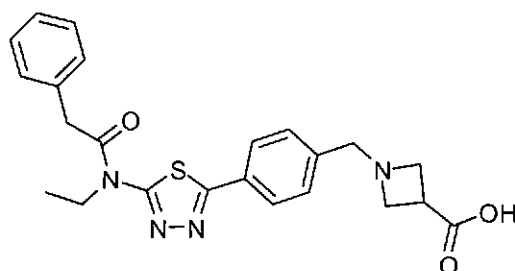
LRMS: m/z 485 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,69 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,49 - 0,84 (m, 3 H) 0,94 - 1,30 (m, 2 H) 1,48 - 1,87 (m, 2 H) 3,08 - 3,30 (m, 2 H) 3,52 - 3,70 (m, 2 H) 3,97 - 4,32 (m, 2 H) 7,36 - 7,50 (m, 2 H) 7,51 - 7,83 (m, 3 H) 7,85 - 8,06 (m, 2 H)

EJEMPLO 94

Ácido 1-(4-{5-[etil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



Obtenido (20% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 132 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

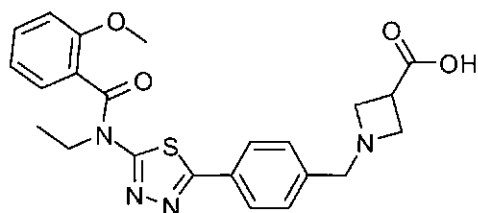
LRMS: m/z 437 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 11,21 min (método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 3,17 - 3,25 (m, 4 H) 3,59 (s, 2 H) 4,19 (s, 2 H) 4,36 (q, *J*=6,78 Hz, 2 H) 7,18 - 7,50 (m, 7 H) 7,85 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H)

EJEMPLO 95

Ácido 1-(4-{5-[etil(2-metoxibenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



Obtenido (5% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 135 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 54.

329 327

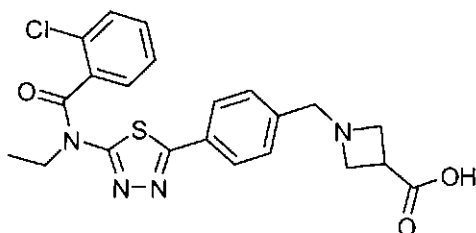
LRMS: m/z 453 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 11,14 min (método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 3,13 - 3,52 (m, 5 H)
3,62 (s ancho, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,14 (s ancho, 2 H) 7,12 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 7,23
(d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=13,69 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=15,26 Hz, 2 H) 7,92 (d,
J=7,83 Hz, 1 H)

EJEMPLO 96

Ácido 1-(4-{5-[(2-clorobenzoil)(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



Obtenido (7% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 137 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 54.

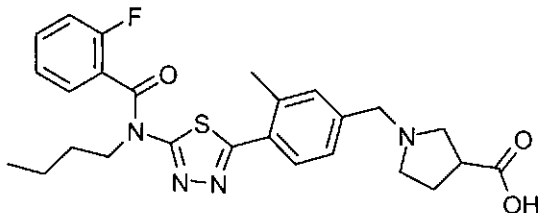
LRMS: m/z 457 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 11,90 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (t, J=6,25 Hz, 3 H) 3,22 (s ancho, 3 H)
3,40 (d, J=4,69 Hz, 2 H) 3,62 (s ancho, 1 H) 4,13 (s ancho, 2 H) 7,44 (d, J=7,42 Hz,
2 H) 7,51 - 7,82 (m, 4 H) 7,94 (d, J=7,42 Hz, 2 H)

EJEMPLO 97

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)pirrolidina-3-carboxílico



Obtenido (19% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 109 y ácido pirrolidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 54.

LRMS: m/z 497 (M+1)⁺

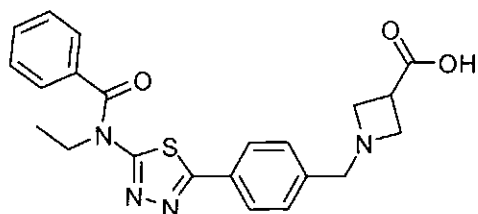
Tiempo de retención: 13,10 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 (t, 3 H) 1,07 - 1,24 (m, 2 H) 1,67 (t,
J=8,39 Hz, 2 H) 1,86 - 2,05 (m, 2 H) 2,54 (s, 3 H) 2,57 - 2,81 (m, 2 H) 2,84 - 3,03
(m, 2 H) 3,61 (s, 3 H) 4,08 (t, 2 H) 7,24 - 7,54 (m, 4 H) 7,59 - 7,79 (m, 3 H)

EJEMPLO 98

330
328

Ácido 1-(4-{5-[benzoil(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



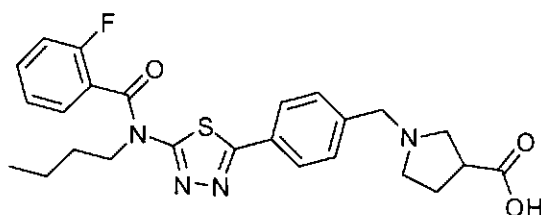
Obtenido (29% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 138 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

- 5 LRMS: m/z 423 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 11,04 min (método C)
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 3,27 (s ancho, 3 H)
3,46 (s ancho, 2 H) 3,66 (s ancho, 2 H) 4,12 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 7,45 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 7,51 - 7,61 (m, 3 H) 7,94 (d, J=8,22 Hz, 2 H).

10

EJEMPLO 99

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)pirrolidina-3-carboxílico

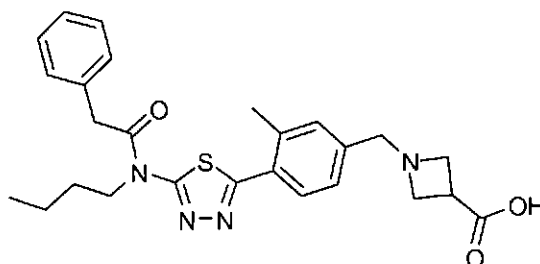


- 15 Obtenido (23% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 47 y ácido pirrolidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

LRMS: m/z 483 (M+1)⁺
Tiempo de retención: 11,65 min (método C)
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,73 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,09 - 1,25 (m, 2 H)
20 1,58 - 1,76 (m, 2 H) 1,90 - 2,09 (m, 3 H) 2,63 - 2,79 (m, 2 H) 2,89 - 3,06 (m, 2 H)
3,68 (s ancho, 2 H) 4,08 (t, J=8,59 Hz, 2 H) 7,39 - 7,58 (m, 4 H) 7,64 - 7,81 (m, 2 H) 7,91 - 8,04 (m, 2 H)

EJEMPLO 100

- 25 **Ácido 1-(4-{5-[butil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)azetidina-3-carboxílico**



Obtenido (9% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 140 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 54.

- 30 LRMS: m/z 479 (M+1)⁺

33/329

Tiempo de retención: 14,08 min (método C)

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,94 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 1,26 - 1,52 (m, 2 H)

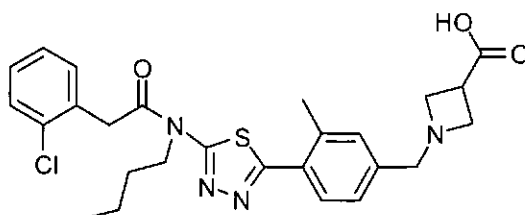
1,57 - 1,82 (m, 2 H) 3,20 (s ancho, 4 H) 3,56 (s ancho, 2 H) 3,99 - 4,40 (m, 4 H)

7,08 - 7,42 (m, 7 H) 7,60 (d, $J=7,42$ Hz, 1 H)

5

EJEMPLO 101

Ácido 1-[4-(5-{butil[(2-clorofenil)acetil]amino}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilbencil]-azetidina-3-carboxílico



- 10 Obtenido (66% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 144 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 54.

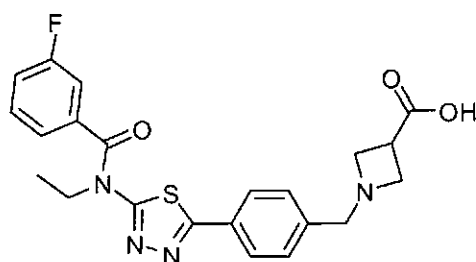
LRMS: m/z 514 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 15,15 min (método C)

- 15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,99 (t, $J=7,26$ Hz, 3 H) 1,39 - 1,55 (m, $J=14,88$, 7,39, 7,39, 7,26 Hz, 2 H) 1,79 - 1,94 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 3,15 - 3,26 (m, 4 H) 3,56 (s, 2 H) 4,28 - 4,42 (m, 4 H) 7,22 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 2 H) 7,36 (qd, 2 H) 7,41 - 7,52 (m, 2 H) 7,59 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H)

20 EJEMPLO 102

Ácido 1-(4-{5-[etil(3-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico



- 25 Obtenido (10% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 145 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

LRMS: m/z 441 ($M+1$)⁺

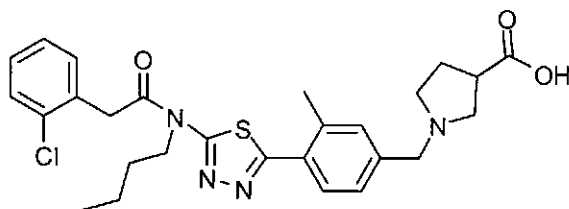
Tiempo de retención: 11,55 min (método C)

- 30 ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,25 (d, $J=5,86$ Hz, 3 H) 3,19 (d, $J=9,76$ Hz, 5 H) 3,61 (s ancho, 2 H) 4,08 (s ancho, 2 H) 7,44 (d, $J=7,42$ Hz, 3 H) 7,60 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H) 7,93 (d, $J=7,42$ Hz, 2 H).

EJEMPLO 103

332 230

Ácido 1-[4-(5-{butil[(2-clorofenil)acetil]amino}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilbencil]-pirrolidina-3-carboxílico



Obtenido (10% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 144 y ácido pirrolidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

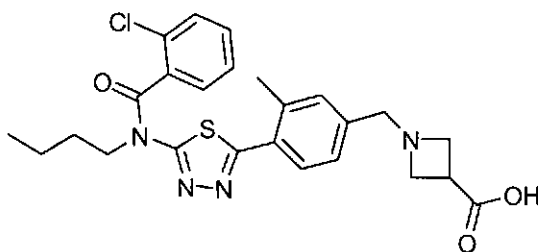
LRMS: m/z 528 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 14,52 min (método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 1,37 - 1,56 (m, 3 H) 1,78 - 1,92 (m, 2 H) 1,92 - 2,01 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,60 - 2,69 (m, 1 H) 2,70 - 2,80 (m, 1 H) 2,84 - 3,02 (m, 2 H) 3,52 - 3,66 (m, 3 H) 4,23 - 4,45 (m, 4 H) 7,26 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 3 H) 7,40 - 7,53 (m, 2 H) 7,61 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H)

EJEMPLO 104

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoi)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico



Obtenido (25% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 147 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

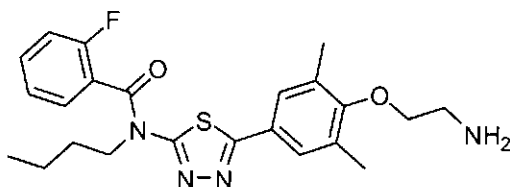
LRMS: m/z 499 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 14,28 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,69 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H) 0,95 - 1,38 (m, 2 H) 1,39 - 1,96 (m, 2 H) 2,52 (s, 3 H) 3,03 - 3,31 (m, 4 H) 3,32 - 3,48 (m, 2 H) 3,49 - 3,65 (m, 2 H) 6,97 - 7,40 (m, 2 H) 7,40 - 7,93 (m, 5 H)

EJEMPLO 105

N-{5-[4-(2-aminoeto)3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-fluorobenzamida



A una solución del compuesto del título de la Preparación 148 (0,54 g, 1,28 mmol) en THF (6 mL), enfriada a 0°C, se añadió hidruro de sodio (108 mg, 2,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió cloruro de 2-fluorobenzoi (428 mg, 2,70 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a

333 ~~337~~

temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadió ácido acético (5 mL) en agua (25 mL), se extrajo con acetato de etilo (x2), las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron, filtraron y el disolvente se concentró a vacío. El producto bruto se disolvió en dioxano (25 mL), se añadió ácido clorhídrico 4M en dioxano (2 mL, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El sólido se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 335 mg (59% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

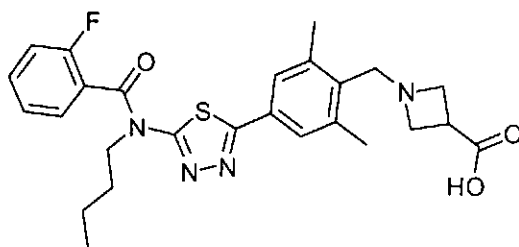
LRMS: m/z 443 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 12,83 min (método C)

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 (t, J=7,42 Hz, 3 H) 1,03 - 1,25 (m, 2 H) 1,53 - 1,76 (m, 2 H) 2,26 - 2,41 (s, 6 H) 3,17 - 3,35 (m, 2 H) 3,90 - 4,15 (m, J=5,08, 5,08 Hz, 4 H) 7,35 - 7,55 (m, 2 H) 7,60 - 7,80 (m, 4 H) 8,11 - 8,35 (m, 3 H)

EJEMPLO 106

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)-azetidina-3-carboxílico



Obtenido (35% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 152 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

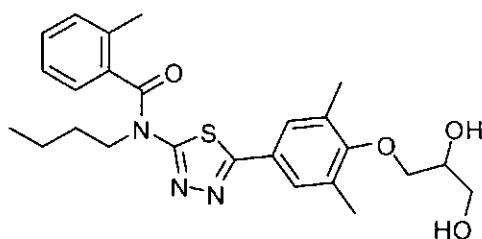
LRMS: m/z 497 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14,34 min (método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,71 (t, J=7,43 Hz, 3 H) 1,08 - 1,22 (m, 2 H) 1,57 - 1,74 (m, 2 H) 2,45 (s, 6 H) 3,13 - 3,21 (m, 1 H) 3,26 (t, J=6,46 Hz, 3 H) 3,41 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 3,97 - 4,11 (m, 2 H) 7,36 - 7,54 (m, 2 H) 7,57 - 7,81 (m, 4 H)

EJEMPLO 107

N-butyl-N-{5-[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-metilbenzamida



Obtenida (89% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 155 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 470 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 17,68 min (método C)

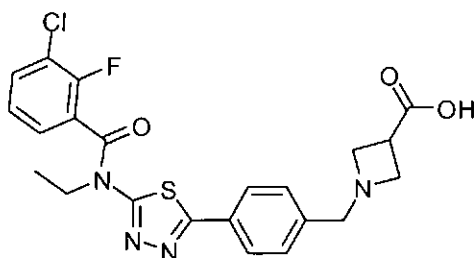
334

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,69 (t, $J=7,42$ Hz, 3 H) 1,03 - 1,20 (m, 2 H) 1,54 - 1,74 (m, $J=6,87$ Hz, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,33 (s, 6 H) 3,43 - 3,55 (m, 2 H) 3,66 - 3,78 (m, 1 H) 3,78 - 3,89 (m, 4 H) 4,69 (s, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 7,31 - 7,43 (m, 2 H) 7,44 - 7,57 (m, 2 H) 7,67 (s, 2 H)

5

EJEMPLO 108

Ácido 1-(4-{5-[(3-cloro-2-fluorobenzoil)(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico



- 10 Obtenido (19% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 157 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 54.

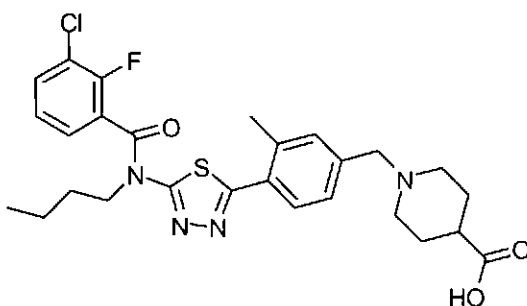
LRMS: m/z 475 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 12,38 min (método C)

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,11 (dd, $J = 13,6, 6,6$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 25,3$ Hz, 2H), 4,48 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,9$ Hz, 0H), 7,68 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,87 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

20 EJEMPLO 109

Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)piperidina-4-carboxílico



- 25 Obtenido (27% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 160 y ácido piperidina-4-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 54.

LRMS: m/z 546 ($M+1$)⁺

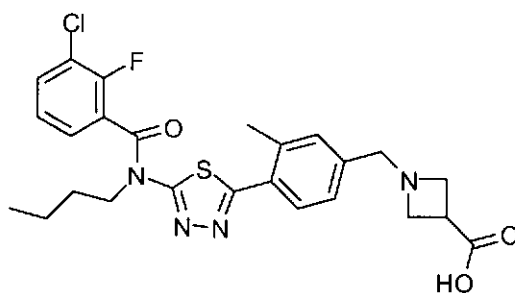
Tiempo de retención: 13,48 min (método C)

- 30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,73 (t, $J=7,42$ Hz, 3 H) 1,12 - 1,24 (m, $J=14,61, 7,57, 7,57, 7,38$ Hz, 2 H) 1,69 (quin, $J=7,52$ Hz, 2 H) 1,76 - 1,90 (m, 2 H) 2,00 - 2,11 (m, 2 H) 2,57 (s, 3 H) 3,36 (s ancho, 4 H) 4,06 (t, 2 H) 4,29 - 4,35 (m, 1 H) 4,35 - 4,40 (m, 0 H) 7,47 (t, $J=8,01$ Hz, 1 H) 7,53 - 7,68 (m, 2 H) 7,75 (t, $J=7,82$ Hz, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 2 H)

335 333

EJEMPLO 110

Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoi)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metil-bencil)azetidina-3-carboxílico



5

Obtenido (20% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 160 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

LRMS: m/z 518 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 14,80 min (método C)

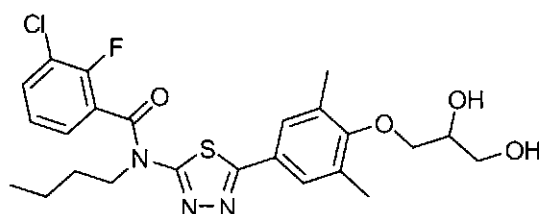
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,72 (t, J=7,42 Hz, 3 H) 1,12 - 1,24 (m, 2 H) 1,62 - 1,74 (m, J=7,82, 7,52, 7,38, 7,38 Hz, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 3,36 - 3,43 (m, 1 H) 3,54 - 3,69 (m, 2 H) 4,06 (t, 2 H) 4,15 - 4,21 (m, 2 H) 4,40 (s ancho, 2 H) 7,42 - 7,54 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,80 (d, J=8,21 Hz, 1 H) 7,87 (t, J=7,82 Hz, 1 H)

15

EJEMPLO 111

N-butil-3-cloro-N-{5-[4-(2,3-dihidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-fluorobenzamida



20

Obtenida (95% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 161 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 78.

LRMS: m/z 509 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 18,34 min (método C)

25

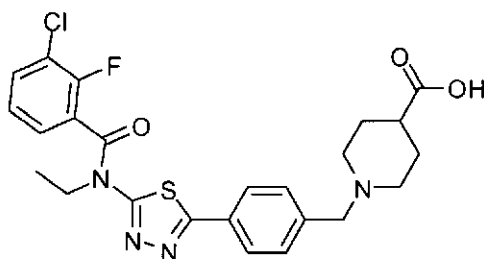
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,72 (t, J=7,42 Hz, 3 H) 1,10 - 1,22 (m, 2 H) 1,60 - 1,72 (m, 2 H) 2,33 (s, 6 H) 3,49 (t, J=5,67 Hz, 2 H) 3,69 - 3,78 (m, 1 H) 3,77 - 3,90 (m, 2 H) 3,99 - 4,09 (m, 2 H) 4,64 (t, J=5,67 Hz, 1 H) 4,96 (d, J=5,08 Hz, 1 H) 7,45 (t, J=7,82 Hz, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,74 (t, J=6,25 Hz, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 1 H)

EJEMPLO 112

30

Ácido 1-(4-{5-[(3-cloro-2-fluorobenzoi)(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-piperidina-4-carboxílico

336 337



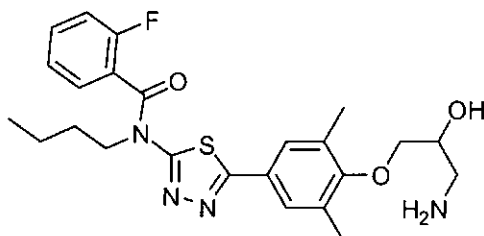
Obtenido (89% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 157 y ácido piperidina-4-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 54.

LRMS: m/z 503 ($M+1$)⁺

5 Tiempo de retención: 11,55 min (método C)

EJEMPLO 113

N-{5-[4-(3-amino-2-hidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-fluorobenzamida



10

A una solución del compuesto del título de la Preparación 159 (123 mg, 0,20 mmol) en THF (5 mL) y metanol (5 mL), se añadió Pd al 10%/C (80 mg) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 1,96 kg/cm² (28 psi) durante 20 horas. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se evaporó a vacío para dar un producto bruto que se purificó siguiendo el método de purificación A para dar 43 mg (43%) del compuesto del título.

15

LRMS: m/z 473 ($M+1$)⁺

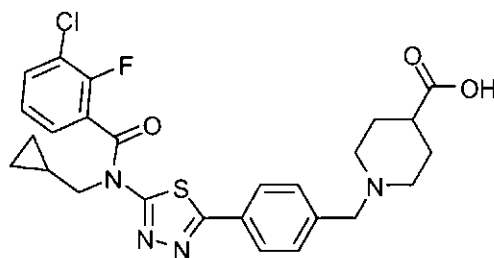
Tiempo de retención: 12,48 min (método C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,70 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,33 (m, 6H), 3,80 (m, 1H), 4,07 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,06 (dt, J = 24,3, 17,7 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 11,7 Hz, 1H).

20

EJEMPLO 114

Ácido 1-(4-{5-[(3-cloro-2-fluorobenzoil)(ciclopropilmetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)piperidina-4-carboxílico



25

Obtenido (6% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 163 y ácido piperidina-6-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 54.

LRMS: m/z 530 ($M+1$)⁺

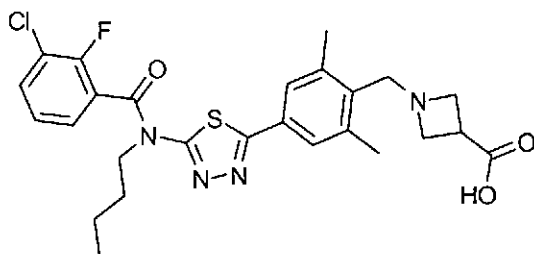
Tiempo de retención: 12,51 min (método C)

337 335

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,13 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 0,44 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,11 (dd, J = 24,6, 17,6 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 17,8, 10,7 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 24,1 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,06 (m, 1H).

EJEMPLO 115

Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)azetidina-3-carboxílico



Obtenido (16% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 166 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 54.

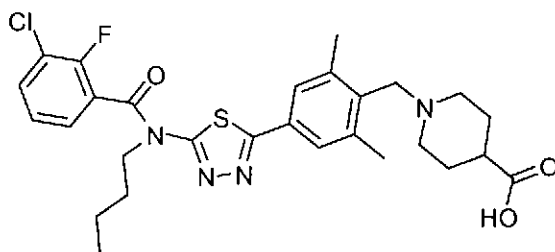
LRMS: m/z 532 ($M+1$) $^+$

Tiempo de retención: 15,13 min (método C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,72 (t, J =7,23 Hz, 3 H) 1,04 - 1,25 (m, 2 H) 1,67 (quin, J =7,42 Hz, 2 H) 2,50 (s, 6 H) 3,35 (m, 3 H) 4,05 (t, 2 H) 4,12 - 4,74 (m, 2 H) 7,47 (t, J =7,82 Hz, 1 H) 7,65 - 7,83 (m, 3 H) 7,82 - 7,97 (m, 1 H)

EJEMPLO 116

Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)piperidina-4-carboxílico



Obtenido (68% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 166 y ácido piperidina-4-carboxílico siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 54.

LRMS: m/z 560 ($M+1$) $^+$

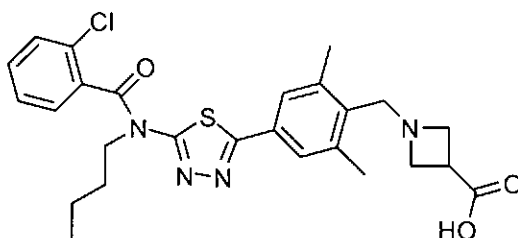
Tiempo de retención: 13,78 min (método C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,72 (t, J =7,42 Hz, 3 H) 1,09 - 1,25 (m, 2 H) 1,57 - 1,76 (m, 2 H) 1,79 - 2,21 (m, 5 H) 2,55 (s, 6 H) 3,11 - 3,56 (m, 4 H) 4,05 (t, 2 H) 4,40 (d, J =4,69 Hz, 2 H) 7,47 (t, J =7,82 Hz, 1 H) 7,76 (t, 1 H) 7,82 (s, 2 H) 7,88 (td, J =7,82, 1,56 Hz, 1 H)

338

EJEMPLO 117

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)-azetidina-3-carboxílico



- 5 Obtenido (20% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 169 y ácido azetidina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54.

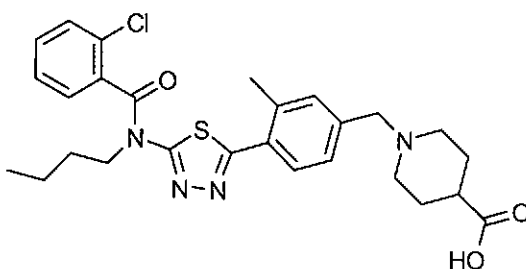
LRMS: m/z 514 ($M+1$)⁺

Tiempo de retención: 14,43 min (método C)

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,41 - 0,88 (m, 3 H) 0,99 - 1,34 (m, 2 H) 1,45 - 1,90 (m, 2 H) 2,45 (s, 6 H) 3,04 - 3,51 (m, 6 H) 3,61 (t, 2 H) 7,14 - 8,11 (m, 6 H)

EJEMPLO 118

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-piperidina-4-carboxílico



- 15 Obtenido (18% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 147 y ácido piperidina-4-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 54.

LRMS: m/z 528 ($M+1$)⁺

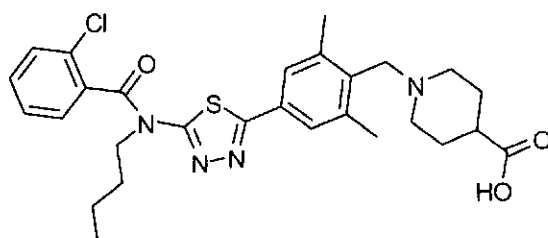
Tiempo de retención: 12,35 min (método C)

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,70 (t, $J=7,23$ Hz, 3 H) 1,08 - 1,21 (m, 2 H) 1,59 - 1,86 (m, 4 H) 2,05 (s ancho, 4 H) 2,55 - 2,61 (m, 3 H) 2,91 - 3,05 (m, 2 H) 3,29 (s ancho, 1 H) 3,43 (d, $J=12,90$ Hz, 1 H) 3,84 (s ancho, 1 H) 4,15 (s ancho, 1 H) 4,28 - 4,42 (m, 2 H) 7,51 - 7,66 (m, 4 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,77 (d, $J=7,42$ Hz, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 1 H)

25

EJEMPLO 119

Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoyl)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)-piperidina-4-carboxílico



339

Obtenido (7% de rendimiento) a partir del compuesto del título de la Preparación 169 y ácido piperidina-4-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 54.

LRMS: m/z 542 (M+1)⁺

Tiempo de retención: 13,85 min (método C)

5 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,69 (t, J=7,23 Hz, 3 H) 1,05 - 1,25 (m, 2 H)
1,54 - 1,81 (m, 2 H) 1,81 - 2,18 (m, 4 H) 2,55 (s, 6 H) 3,16 - 3,33 (m, 2 H) 3,42 -
3,53 (m, 2 H) 3,74 - 3,94 (m, 1 H) 4,04 - 4,24 (m, 1 H) 4,30 - 4,53 (m, 2 H) 7,43 -
7,93 (m, 6 H)

10 ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Ensayo de unión a 35S-GTP-g:

15 El efecto de los compuestos se midió usando un ensayo de unión a 35S-GTPyS. En pocas palabras, se incubaron membranas en un tampón que contenía HEPES pH 7,4 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, GDP 10µM, 50µg/ml de saponina y 0,2% de BSA libre de ácidos grasos a diversas concentraciones (0,1nM-10µM) y 35S-GTPyS 0,1nM. Se usó S1P 10µM como eficacia máxima 100%. El ensayo se incubó durante 90 min a temperatura ambiente con mezcla suave y se terminó filtrando la mezcla de reacción a través de placas filtrantes GF/C usando el sistema de filtración Manifold. Inmediatamente después, los filtros se lavaron con tampón fosfato de sodio pH 7,4. Después de secar las placas filtrantes, se añadió líquido de centelleo a cada pocillo y se midió la unión a 35S-GTPyS en un contador de centelleo Trilux.

25 Los resultados se indican en la Tabla 1.

Tabla 1

EJEMPLOS	CE ₅₀ (nM)
8	6,2
9	4,4
19	8,3
31	3,4
32	64,2
39	3,8
46	36,0
48	115,5
49	88,7
53	46,3
59	2,3
69	55
87	1,4

340 338

97	2
105	0,45
108	7,0
111	0,15
113	1,52
118	4,42

Los derivados de 2-amidotiadiazol de la invención también se pueden combinar con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades que se sabe que son susceptibles de mejora por tratamiento con un agonista del receptor de 1-fosfato de esfingosina (S1P1).

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, rechazo de trasplantes, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades virales e infecciosas, tales como (a) beta interferones tales como Betaseron, Avonex o Rebif, (b), inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer, (c) inhibidores de la síntesis y reparación del ADN, tales como Mitoxantrone, (d) anticuerpos anti-integrina alfa 4, tales como Natalizumab (Tysabri), (e) antagonistas de integrina alfa 4 tales como R-1295 , TBC-4746, CDP-323, ELND-002, Finategrast y TMC-2003, (f), inhibidores de dihidrofolato reductasa, tales como Metotrexato o CH-1504, (g) glucocorticoides tales como prednisona o metilprednisolona, (h), inhibidores de DHODH tales como Teriflunomida, (i) ésteres de ácido fumárico, tales como BG-12, (j) inmunomoduladores tales como Laquinimod, (k) anticuerpos monoclonales anti-CD20 tales como Rituximab, Ocrelizumab Ofatumumab o TRU-015, (l) anti-CD52 tal como alemtuzumab, (m) anti-CD25 tal como daclizumab, (n) anti-CD88, tal como eculizumab o pexilizumab, (o) inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina A o tacrolimus, (p) inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato mofetilo, (q) agonistas de los receptores de cannabinoides tales como Sativex, (r) antagonistas de quimioquina CCR1 tales como MLN-3897 o PS-031291, (s) antagonistas de quimioquina CCR2 tales como INCB-8696, (t) interferón alfa tal como Sumiferon MP, (u) inhibidores de la activación de NF-kappaB tales como FAE y MLN-0415, (v) inhibidores de JAK tales como CP-690550 o INCB018424, (w) inhibidores de Syk, tales como R-112, (x) inhibidores de PKC, tales como NVP-AEB071, (y) inhibidores de fosfodiesterasa IV tales como GRC-4039, (z) inhibidores de P38 tales como ARRY-797, y (aa) inhibidores de MEK, tales como ARRY-142886 o ARRY-438162.

Las combinaciones de la invención pueden usarse en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejora por agonistas de receptores de 1-fosfato de esfingosina (S1P1). Así, la presente solicitud incluye métodos de tratamiento de estos trastornos, así como el

341/339

uso de combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

Ejemplos preferidos de estos trastornos son esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, lupus eritematoso sistémico, asma, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriática y enfermedad de Crohn, más preferiblemente esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, asma y artritis reumatoide, y lo más preferiblemente esclerosis múltiple.

Los compuestos activos en las combinaciones de la invención se pueden administrar por cualquier ruta adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que se trata, p. ej. por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc); por vía tópica (como cremas, pomadas, lociones, atomizadores nasales o aerosoles, etc); por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (como polvo seco, solución, dispersión, etc).

Los compuestos activos en la combinación, es decir, el agonista de 1-fosfato de esfingosina de la invención, y el resto de compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

Una realización de la presente invención consiste en un kit que comprende un agonista de 1-fosfato de esfingosina de la invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, lupus eritematoso sistémico, asma, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriática y enfermedad de Crohn.

Otra realización de la presente invención consiste en un envase que comprende un agonista de 1-fosfato de esfingosina de fórmula (I) y otro compuesto activo útil en el tratamiento de esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, lupus eritematoso sistémico, asma, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriática y enfermedad de Crohn.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el sector farmacéutico.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad determinada del ingrediente activo; como polvo o granulado; como solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no

342 340

acuoso; o como emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite:

El ingrediente activo también se puede presentar como bolo, electuario o pasta.

Una formulación en jarabe generalmente consistirá en una suspensión o solución del
5 compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con agentes saborizantes o colorantes.

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier
vehículo farmacéutico rutinariamente usado para preparar formulaciones sólidas.
10 Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábica, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

Se puede hacer una pastilla por prensado o moldeo, opcionalmente con uno o más
ingredientes auxiliares. Las pastillas comprimidas se pueden preparar prensando en una
15 máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de fluencia libre tal como polvo o granulado, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o dispersante. Las pastillas moldeadas se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente las pastillas pueden estar recubiertas o
20 ranuradas y se pueden formular de manera que proporcionen liberación lenta o controlada del ingrediente activo en ellas contenido.

Cuando la composición está en forma de cápsula, cualquier encapsulación rutinaria es adecuada, por ejemplo, usando los vehículos mencionados anteriormente en una cápsula
25 de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, chicles acuosos, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

30 Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blíster de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia
35 vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 2µg y 150 µg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el ingrediente activo (s) se puede presentar sin excipientes.

243 347

El envase de la formulación para inhalación se puede llevar a cabo usando dispositivos inhaladores adecuados, tales como el Novolizer SD2FL, que se describe en las siguientes solicitudes de patentes: WO 97/000703, WO 03/000325 y WO 03/061742.

- 5 Las composiciones típicas para administración nasal incluyen las que se han mencionado antes para inhalación e incluyen adicionalmente composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que se
- 10 pueden administrar por atomización nasal.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta o están en forma de apósito, parche o membrana.

- 15 Preferiblemente la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo una pastilla, cápsula o dosis medida de aerosol, de manera que el paciente se puede administrar una dosis individual.

- 20 La cantidad de cada ingrediente activo que se requiere para producir un efecto terapéutico variará lógicamente dependiendo del ingrediente activo particular, la vía de administración, el paciente en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se trata.

- 25 Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día. Preferiblemente, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día.

- 30 Cuando se usan combinaciones de sustancias activas, se contempla que todos los agentes activos sean administrados al mismo tiempo, o uno detrás de otro. Alternativamente, uno o dos ingredientes activos se pueden tomar por la mañana y el o los demás el mismo día más tarde. O, en otro escenario, uno o dos ingredientes activos se podrían tomar dos veces al día y el o los demás una vez al día, ya sea en el mismo
- 35 momento de una de las administraciones que se hacen dos veces al día, o en otro momento. Preferiblemente, al menos dos y más preferiblemente todos los ingredientes activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los ingredientes activos se administrarían como una mezcla.

- 40 Las siguientes formas de preparaciones se citan como ejemplos de formulaciones:

344

342

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

- Se prepararon 50.000 cápsulas, cada una de ellas conteniendo 100 mg de N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-naftamida (principio activo), de acuerdo con la siguiente formulación:

principio activo	5 Kg
Lactosa monohidratada	10 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

Procedimiento

- Los ingredientes anteriores se tamizaron a través de un tamiz de malla 60 y se cargaron en un mezclador adecuado y se rellenaron con la mezcla 50.000 cápsulas de gelatina.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

- Se prepararon 50.000 comprimidos, cada uno de ellos conteniendo 50 mg de N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-naftamida (principio activo), a partir de la siguiente formulación:

principio activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa secada de rocío	9,95 Kg
Carboximetil-almidón	0,4 Kg
Estearilfumarato de sodio	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

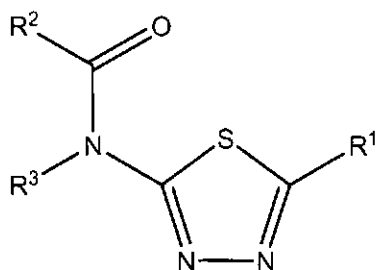
Procedimiento

- Todos los materiales en polvo se hicieron pasar a través de un tamiz con mallas de 0,6 mm, después se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se comprimieron formando comprimidos de 300 mg usando sacabocados de bisel plano y disco de 9 mm.El tiempo de disgregación de los comprimidos era de unos 3 minutos.

345 343

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable



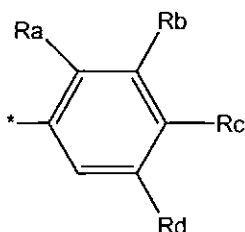
5

Fórmula (I)

en la que

R¹ representa:

- 10 ➤ un grupo heteroarilo que contiene N, bicíclico, de 8 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxicarbonilo, grupos alquilo C₁₋₄, grupos haloalquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄ y grupos cicloalquilo C₃₋₄;
- 15 ➤ un grupo piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos hidroxicarbonilo, grupos alquilo C₁₋₄, grupos haloalquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, grupos cicloalquilo C₃₋₄ y grupos -NR'R'', donde R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;
- 20 ➤ un grupo piridinona sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄ y grupos haloalquilo C₁₋₄; o
- un grupo de fórmula:

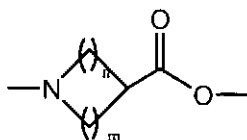


donde:

- 25 • Ra representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,
- Rb representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o grupo alquilo C₁₋₄,
- Rd representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo cicloalquilo C₃₋₄,
- Rc representa un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁₋₃, grupos hidroxicarbonilo, grupos alquilo C₁₋₄ carbonilo y grupos NHR⁴, donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno; o Rc es un grupo acilo C₂₋₄ o un
- 30

346 ~~324~~

grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo, o R^5 representa $-(CH_2)_{(0-4)}-L-R^5$ donde L representa $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-NH-$, $-CONHS(O)_2-$ o un grupo de fórmula:



5 donde n y m independientemente son números enteros de 1 a 2, y R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo;

R^2 representa:

- 10
- un grupo arilo C_{5-10} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} y grupos fenilo, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- 15
- un grupo heteroarilo de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , donde el grupo alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- 20
- un grupo dihidrobenzodioxina o un grupo bencilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno,

y

R^3 representa:

- 25
- un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , un grupo di-alquilamino-alquilo C_{1-4} , o un grupo fenil-alquilo C_{1-4} ;

con la condición de que cuando R_c representa un grupo metoxi o etoxi, entonces uno de R_b o R_d no puede ser un átomo de hidrógeno;

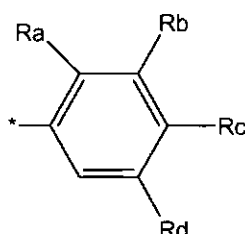
30 con la condición adicional de que el compuesto de fórmula (I) no es *N*-metil-*N*-(5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)nicotinamida, ni *N*-metil-*N*-(5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)isonicotinamida.

35 2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, donde R^1 representa un grupo imidazo[1,2-a]piridilo; un grupo piridilo que está sustituido con uno o más sustituyentes

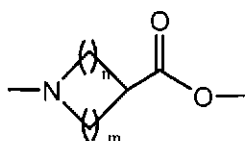
347 348

seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} y grupos alcoxi C_{1-4} ; un grupo piridinona sustituido con un átomo de cloro; o un grupo de fórmula:



donde:

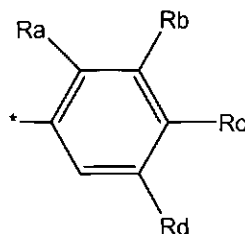
- 5
- Ra representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
 - Rb representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o grupo alquilo C_{1-4} ,
 - Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ,
 - Rc representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo o grupos alcoxi C_{1-3} , o Rc representa $-(CH_2)_{(0-2)}-L-R^5$, donde L representa $-C(O)NH-$, $-NH-$, o un grupo de fórmula:
- 10



donde n y m independientemente son números enteros de 1 a 2, y R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxycarbonilo;

15

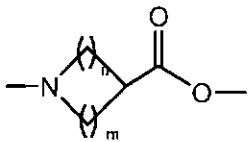
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^1 representa un grupo piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} y grupos alcoxi C_{1-4} ; o un grupo de fórmula:



donde:

- 20
- Ra representa un átomo de hidrógeno,
 - Rb representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ,
 - Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ,
 - Rc representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, o Rc representa $-(CH_2)_{(0-2)}-L-R^5$, donde L representa $-C(O)NH-$, $-NH-$, o un grupo de fórmula:
- 25

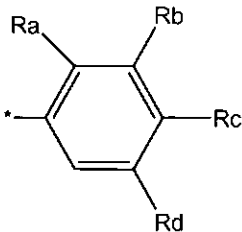
348 346



donde n y m independientemente son números enteros de 1 a 2, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo;

5

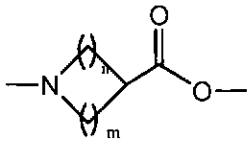
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R¹ representa un grupo piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, grupos metilo y metoxi; o un grupo de fórmula:



10 donde:

- Ra representa un átomo de hidrógeno,
- Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- Rb representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- Rc representa un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxil; o Rc representa -(CH₂)₍₀₋₁₎-L-R⁵, donde L representa -C(O)NH-, -NH-, o un grupo de fórmula:

15



20

donde tanto n como m tienen el valor de 1, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo.;

25

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R² representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, a grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; o R² representa un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene N, monocíclico, que está sustituido con un átomo de halógeno.

30

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R² representa un grupo fenilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi; o R² representa un grupo piridilo que está sustituido con un átomo de flúor.

349

349

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^2 representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metoxi;

5 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^3 representa un grupo alquilo lineal C_{3-6} o un grupo cicloalquil C_{3-4} -alquilo C_{1-2} .

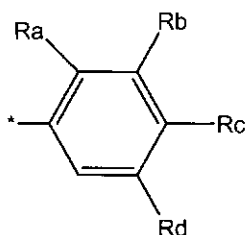
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^3 representa un grupo propilo, butilo o ciclopropilmetilo.

10

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^3 representa un grupo butilo o ciclopropilmetilo.

15

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R^1 representa un grupo piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, grupos metilo y metoxi; o un grupo de fórmula:

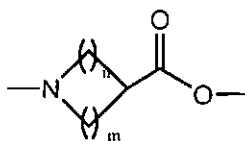


donde:

20

- Ra representa un átomo de hidrógeno,
- Rb representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- Rc representa un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxil; o Rc representa $-(CH_2)_{(0-1)}-L-R^5$, donde L representa $-C(O)NH-$, $-NH-$, o un grupo de fórmula:

25



donde tanto n como m tienen el valor de 1, y R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo;

30

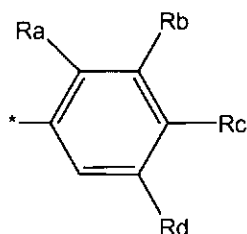
R^2 representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo metoxi.

y R^3 representa un grupo butilo o ciclopropilmetilo.

35

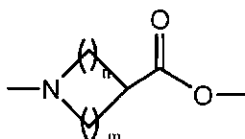
13. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^1 representa un grupo de fórmula

350 ~~348~~



en la que

- Ra representa un átomo de hidrógeno,
- Rb representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₄ alquilo,
- Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₄ alquilo,
- Rc representa un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo o grupos -NH₂, o Rc representa -(CH₂)₍₀₋₁₎-L-R⁵, donde L representa un grupo de fórmula:



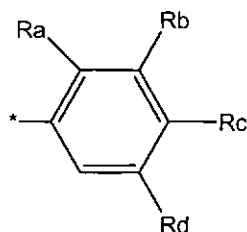
donde tanto n como m tienen el valor de 2, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxycarbonilo;

R² representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro o átomos de flúor, y

R³ representa un grupo butilo o ciclopropilmetilo,

14. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ representa:

- un grupo imidazo[1, 2-a]piridilo;
- un grupo piridilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, grupos metilo y grupos metoxi;
- un grupo piridona opcionalmente sustituido con un átomo de cloro; o un grupo metilo,
- o un grupo de fórmula:

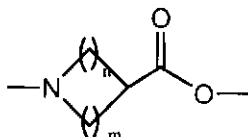


en la que

- Ra representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o grupo metilo,
- Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- Rc representa un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos

35 | 349

metoxi, grupos hidroxycarbonilo, grupos alcoxi C_{1-4} carbonilo y grupos $-NH_2$; o R^c representa $-(CH_2)_{(0-2)}-L-R^5$, donde L representa $-CO(O)-$, $-C(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-NH-$ o un grupo de fórmula:



- 5 donde tanto n como m independientemente tienen el valor de 1 ó 2, y R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un grupo hidroxycarbonilo;

R^2 representa:

- 10 - un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de cloro, átomos de flúor, grupos metilo, grupos trifluorometilo, grupos alcoxi C_{1-4} y grupos fenilo;
- un grupo piridino opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;
- un grupo dihidrobenzodioxina o un grupo bencilo; y

15

R^3 representa un grupo alquilo C_{1-5} lineal o ramificado, ciclopropilmetilo, metoxipropilo, dietilaminopropilo o feniletilo.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

- 20 N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-3-metoxi-benzamida
N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-naftamida
N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butilbifenil-4-carboxamida
N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-4-butoxi-N-butilbenzamida
N-{5-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butilbenzamida
- 25 ácido 3-(4-(5-(N-butil-3-metoxibenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)propanoico
N-butil-2-chloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-2-chloro-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-2-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-2-fluoro-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- 30 N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-3-metoxi-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-naftamida
N-butil-2,6-dichloro-N-(5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida
N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trifluorometil)benzamida
- 35 N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida
N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-naftamida
N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida
N-butil-2-metoxi-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida

352 350

- N-Butil-3-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-Butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]nicotinamida
N-Butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-2-carboxamida
N-Butil-6-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-2-
5 carboxamida
N-butil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-metilbenzamida
2-cloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-metilbenzamida
N-butil-2-cloro-N-[5-(4-metoxi-3-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-butil-2-cloro-N-[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
10 4-{5-[butil-(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoato de metilo
Ácido 4-{5-[butil-(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoico
N-Butil-2-cloro-N-{5-[4-(2,3-dihidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-
il}benzamida
N-Butil-2-cloro-N-[5-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
15 N-butil-2-cloro-N-{5-[4-(2-metoxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzamida
2-cloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-(2-metoxietil)benzamida
2-cloro-N-etil-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetil-fenoxi)acetato de *terc*-
butilo
20 Ácido (4-{5-[butil-(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilfenoxi)acético
2-Cloro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-(3-metilbutil)benzamida
2-Cloro-N-[3-(dietilamino)propil]-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-
il]benzamida
N-Butil-2-cloro-N-[5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
25 N-Butil-2-cloro-N-[5-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-Butil-N-[5-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida
N-Butil-N-[5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida
2-Fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N-propilbenzamida
N-Butil-2-fluoro-N-[5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
30 N-Butil-2-fluoro-N-[5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
N-(Ciclopropilmetil)-2-fluoro-N-[5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-
il]benzamida
Ácido 3-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetil-
fenil)propanoico
35 N-Butil-2-fluoro-N-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida
N-Butil-2-fluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida
N-Butil-2-fluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida
Ácido 3-(4-(5-(N-butil-2-clorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamido)propanoico
3-(4-(5-(N-Butil-2-clorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamido)propanoato de etilo
40 N-Butil-N-(5-(4-carbamoilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-clorobenzamida
Ácido 1-(4-(5-(N-butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencil)azetidín-3-
carboxílico

353 354

- (R)-N-Butil-N-(5-(4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobenzamida
- 2-Fluoro-N-(5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-fenetilbenzamida
- Ácido 2-(4-(5-(N-butil-2-fluorobenzamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamido)acético
- 5 N-Butil-2-fluoro-N-[5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- N-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-beta-alanina
- N-butil-2-fluoro-N-[5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- N-butil-2-fluoro-N-[5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida
- 10 Ácido 3-(4-{5-[etil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilfenil)propanoico
- N-butil-N-[5-(4-{[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]oxi}-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida
- ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)piperidina-4-carboxílico
- 15 ácido 1-(4-{5-[butil(2-metoxibenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- N-(ciclopropilmetil)-N-[5-(4-{[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]oxi}-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida
- 20 ácido 1-(4-{5-[butil(piridin-3-ilcarbonil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[etil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- N-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoil)-beta-alanina
- 25 N-(ciclopropilmetil)-N-[5-(4-{[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]oxi}-3,5-dimetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida
- ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoil)(propil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- 30 Ácido (3R)-3-[(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoil)amino]butanoico
- Ácido (3S)-3-[(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoil)amino]butanoico
- N-{5-[4-(aminometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-fluorobenzamida
- Ácido 1-[2-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}fenil)etil]azetidina-3-carboxílico
- 35 Ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoil)(3-metilbutil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico
- 40 Ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoil)(metil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico

354 351

- Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico
- Ácido 4-[(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzoil)amino]butanoico
- Ácido 1-(4-{5-[(2-fluorobenzoil)(2-metoxietil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-
5 azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[butil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[butil(2,6-difluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- N-(4-{5-[butil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-beta-alanina
- 10 N-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)glicina
- 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxilato de etilo
- Ácido 1-[4-(5-{butil[(2-fluorofenil)acetil]amino}-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencil]azetidina-3-carboxílico
- 15 Ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(2-metilbenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[(ciclopropilmetil)(4-metoxibenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- 20 Ácido 1-(4-{5-[benzoil(butil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- 25 Ácido 1-(4-{5-[etil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[etil(2-metoxibenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[(2-clorobenzoil)(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- 30 Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-pirrolidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[benzoil(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)pirrolidina-3-carboxílico
- 35 Ácido 1-(4-{5-[butil(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-[4-(5-{butil[(2-clorofenil)acetil]amino}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilbencil]-azetidina-3-carboxílico
- 40 Ácido 1-(4-{5-[etil(3-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)azetidina-3-carboxílico

355
353

- Ácido 1-[4-(5-{butil[(2-clorofenil)acetil]amino}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-metilbencil]-pirrolidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-azetidina-3-carboxílico
- 5 N-{5-[4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-fluorobenzamida
- Ácido 1-(4-{5-[butil(2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)-azetidina-3-carboxílico
- N-butil-N-{5-[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-metilbenzamida
- 10 Ácido 1-(4-{5-[(3-cloro-2-fluorobenzoil)(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-azetidina-3-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)piperidina-4-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)azetidina-3-carboxílico
- 15 N-butil-3-cloro-N-{5-[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-fluorobenzamida
- Ácido 1-(4-{5-[(3-cloro-2-fluorobenzoil)(etil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)-piperidina-4-carboxílico
- 20 N-{5-[4-(3-amino-2-hidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-N-butil-2-fluorobenzamida
- Ácido 1-(4-{5-[(3-cloro-2-fluorobenzoil)(ciclopropilmetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}bencil)piperidina-4-carboxílico
- Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)azetidina-3-carboxílico
- 25 Ácido 1-(4-{5-[butil(3-cloro-2-fluorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)piperidina-4-carboxílico
- ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)azetidina-3-carboxílico
- 30 Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metilbencil)-piperidina-4-carboxílico, y
- Ácido 1-(4-{5-[butil(2-clorobenzoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,6-dimetilbencil)-piperidina-4-carboxílico
- y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.
- 35
16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal.
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por agonistas de los receptores de 1-fosfato de esfingosina (S1P1).
- 40

356 354

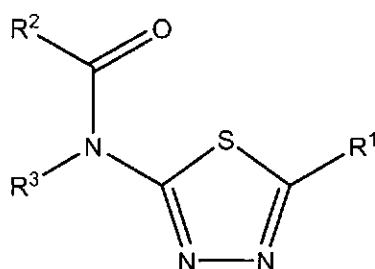
18. Un compuesto según la reivindicación 17, donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias crónicas, rechazo de trasplantes, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades virales e infecciosas.
19. Un compuesto según la reivindicación 18, donde el estado patológico o enfermedad se selecciona de esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, lupus eritematoso sistémico, asma, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriática, y enfermedad de Crohn.
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
21. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19.
22. Un método para tratar a un sujeto afectado con un estado patológico o enfermedad según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
23. Un producto de combinación que comprende (i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15; y (ii) otro compuesto seleccionado de:
- a) Beta interferones tales como Betaseron, Avonex o Rebif
 - b) Inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer
 - c) Inhibidores de la síntesis y reparación del ADN, tales como Mitoxantrone
 - d) Anticuerpos anti-integrina alfa 4, tales como Natalizumab (Tysabri)
 - e) Antagonistas de alfa 4 integrina tales como R-1295 , TBC-4746, CDP-323, ELND-002, Finategrast y TMC-2003
 - f) Inhibidores de dihidrofolato reductasa, tales como Metotrexato o CH-1504
 - g) Glucocorticoides tales como prednisona o metilprednisolona
 - h) Inhibidores de DHODH tales como teriflunomida
 - i) Ésteres de ácido fumárico, tales como BG-12
 - j) Inmunomoduladores tales como Laquinimod
 - k) Anticuerpos monoclonales anti-CD20 tales como Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab o TRU-015
 - l) Anti-CD52 tal como alemtuzumab
 - m) Anti-CD25 tal como daclizumab

357 355

- n) Anti-CD88, tal como eculizumab o pexilizumab
- o) Inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina A o tacrolimus
- p) Inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato mofetil
- q) Agonistas de los receptores de cannabinoides tales como Sativex
- 5 r) Antagonistas de CCR1 de quimioquinas tales como MLN-3897 o PS-031291
- s) Antagonistas de CCR1 de quimioquinas tales como INCB-8696
- t) Interferon alfa tal como Sumiferon MP
- 10 u) Inhibidores de la activación de NF-kappaB tales como FAE y MLN-0415
- v) Inhibidores de JAK tales como CP-690550 o INCB018424
- w) Inhibidores de Syk, tales como R-112
- x) Inhibidores de PKC, tal como NVP-AEB071
- y) Inhibidores de fosfodiesterasa IV tales como GRC-4039
- 15 z) Inhibidores de P38 tales como ARRY-797
- aa) Inhibidores de MEK, tales como ARRY-142886 o ARRY-438162

358

RESUMEN

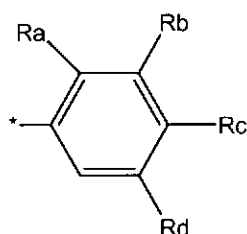


Fórmula (I)

- 5 Nuevos derivados de 2-amidotiadiazol que tienen la estructura química representada por la fórmula (I) o sales o N-óxidos de los mismos farmacéuticamente aceptables

R¹ representa:

- 10
- un grupo heteroarilo que contiene N, bicíclico, de 8 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxicarbonilo, grupos alquilo C₁₋₄, grupos haloalquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄ y grupos cicloalquilo C₃₋₄;
 - un grupo piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos hidroxicarbonilo, grupos alquilo C₁₋₄, grupos haloalquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, grupos cicloalquilo C₃₋₄ y grupos -NR'R'', donde R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;
 - un grupo piridona sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄ y grupos haloalquilo C₁₋₄; o
 - un grupo de fórmula:
- 15
- 20

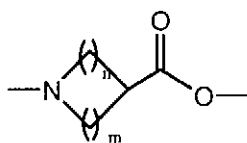


donde:

- Ra representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,
- 25 • Rb representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o grupo alquilo C₁₋₄,
- Rd representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo cicloalquilo C₃₋₄,
- Rc representa un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁₋₃, grupos hidroxicarbonilo, grupos alcoxi C₁₋₄ carbonilo y grupos NHR⁴,
30 donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno; o Rc es un grupo acilo C₂₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo, o Rc

359 357

representa $-(CH_2)_{(0-4)}-L-R^5$ donde L representa $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-NH-$, $-CONHS(O)_2-$ o un grupo de fórmula:



donde n y m independientemente son números enteros de 1 a 2, y R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo;

R^2 representa:

- un grupo arilo C_{5-10} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} y grupos fenilo, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- un grupo heteroarilo de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , donde el grupo alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- un grupo dihidrobenzodioxina o un grupo bencilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno,

y

R^3 representa:

- un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , un grupo di-alquilamino-alquilo C_{1-4} , o un grupo fenil-alquilo C_{1-4} ;

con la condición de que cuando R_c representa un grupo metoxi o etoxi, entonces uno de R_b o R_d no puede ser un átomo de hidrógeno;

con la condición adicional de que el compuesto de fórmula (I) no es *N*-metil-*N*-(5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)nicotinamida, ni *N*-metil-*N*-(5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)isonicotinamida.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/007348

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/04 C07D285/135 A61K31/433 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/107677 A (SENEXIS LTD [GB]; SCOPES DAVID IAN CARTER [GB]; CHEESERIGHT TIMOTHY JO) 12 September 2008 (2008-09-12) pages 1-2; example 54	1-23
A	WO 2008/091967 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; DENG HONGFENG [US]; EVINDAR GHOTAS [US];) 31 July 2008 (2008-07-31) pages 1-2; examples	1-23
A	WO 2008/029370 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; BOLLI MARTIN [CH]; LEHMANN DAVID [C]) 13 March 2008 (2008-03-13) pages 1-2; examples 13,17,24	1-23



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2009

Date of mailing of the international search report

03/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, Paola

36/ 359

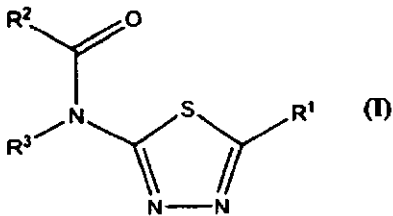
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

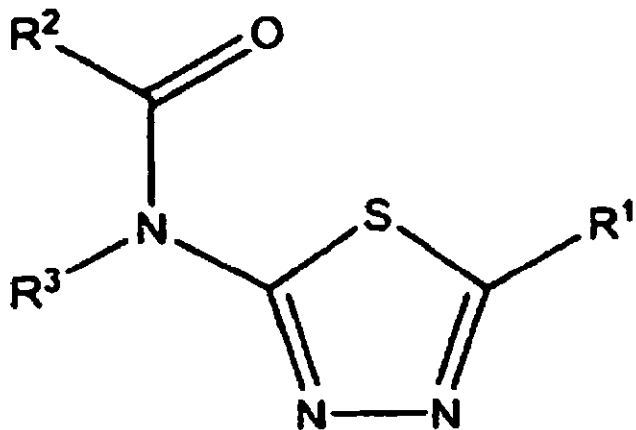
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/007348

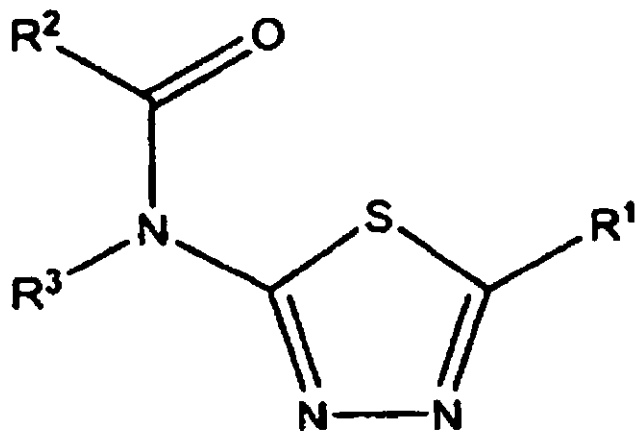
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008107677 A	12-09-2008	NONE	
WO 2008091967 A	31-07-2008	NONE	
WO 2008029370 A	13-03-2008	AR 062684 A1	26-11-2008
		AU 2007292992 A1	13-03-2008
		CA 2661315 A1	13-03-2008
		CL 25942007 A1	06-06-2008
		CN 101522670 A	02-09-2009
		EP 2069335 A1	17-06-2009
		KR 20090060327 A	11-06-2009

- un grupo arilo C₅₋₁₀ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄ y grupos fenilo, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- un grupo heteroarilo de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, donde el grupo alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- un grupo dihidrobenzodioxina o un grupo bencilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno,





(I)



(I)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

364
362

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0025768

Bogotá D.C., Marzo 23 de 2011 - 07:06:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430543094	22/03/2011	89.032.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040295-00000-0000

Fecha: 2011-04-01 12:40:45 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 367

0010:17153-841-012-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 23 de 2011 - 07:06:55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

365
363

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0025790
	Bogotá D.C., Marzo 23 de 2011 - 07:06:44	

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430543094	22/03/2011	89.032.000.00

*** Conceptos Pagados ***

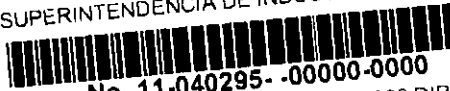
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
				<u>\$162.000.00</u>

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040295- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 12:40:45
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Eve: 378 FASENACIONALI
 Folios: 367

COLO: 1153-841-012-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 23 de 2011 - 07:06:56

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

366
250

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0023156
		Bogotá D.C., Marzo 14 de 2011 - 16:53:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157700664	14/03/2011	51.804.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040295- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 12:40:45
 Tra. 11 PATENTE IYII
 Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
 Eve: 378 FASE NACIONAL I
 Folios: 367

COLO: A153-841-012-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 14 de 2011 - 16:53:31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Handwritten signature and number 365



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0025791

Bogotá D.C., Marzo 23 de 2011 - 07:06:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430543094	22/03/2011	89.032.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
				<u>\$162.000.00</u>
			=====	

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040295-00000-0000

Fecha: 2011-04-01 12:40:45
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 367

Handwritten number: 0010:17153-841-012-G

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 23 de 2011 - 07:06:56



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-040295- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 12:40:45
Tra. 11 PATENTE(IYI)
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 367

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ALMIRALL, S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	11 40295
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/7348
	Fecha inicio fase nacional	14/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	13577
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

adpall

17 JUN 2011