Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad industrial

Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 03-27092

54 **TÍTULO:** NUEVOS TIADIAZOLES Y OXADIAZOLES Y SU USO COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA 7

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/433

71 **SOLICITANTE** WARNER LAMBERT COMPANY

DOMICILIO 201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS, EE UU

74 **APODERADO** CARLOS ORLANDO AMAYA RODRIGUEZ

22 **BOGOTÁ, D C,** ABRIL 01 DE 2003

SS

(FORMA P 10)

PETITORIO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 027082 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03027082 00000000 Folios: 391
Fecha (AMD): 2003-04-01 16:00:08
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE :

[XX] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [XX] Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)

Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY (cambio foto 1487)
Dirección: 201 Tabor Road Morris Plains
Nacionalidad o Domicilio: NJ.07950, EE.UU
Lugar de Constitución: Delaware
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual ____
Número ____

③ REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ
Dirección: Cra. 7 No.17-51 Ofc.710
Teléfono: 4009180 Fax: 3419841
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [XX] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual ____
Número 17117818 TP 17402

④ INVENTOR (ES) (72)

Nombre:
1.)- VERGNE, Fabrice. (OTROS EN HOJA ANEXA)
Dirección: 1, allée du champ de la mare, F-91190 Gif sur Yvette, Francia.
Nacionalidad o Domicilio Ciudadano Francés.

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/11330 Fecha Octubre 01 de 2001
Publicación Internacional No. WO 02/28847 A1 Fecha Abril 11/2002

⑥ Título (54)

NUEVOS TIADIAZOLES Y OXADIAZOLES Y SU USO COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA-7

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 285/135, 271/113, 417/04, 417/10, 417/12, 417/14, 453/02, A61K 31/433, 31/55, 31/439, 31/4245, 31/4439, 31/4709, 31/497,

⑧ Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EUROPA	Octubre 02/2000	00402710.8 EP
Internacional	Octubre 01/2001	PCT/EP01/11330

⑨ Comprobante de pago No: 03- 23,045 03- 23,046 **Fecha** Marzo 31 de 2003 Marzo 31 de 2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2000-F06 (03-04-01)

INVENTORES:

1- VERGNE, Fabrice. Domicilio: 1, allée du champ de la mare, F-91190 Gif sur Yvette, Francia. Ciudadano francés.

2- DUCROT, Pierre. Domicilio: 6 résidence d'Amblainvilliers, F-91370 Verrieres le Buisson, Francia. Ciudadano francés.

3- ANDRIANJARA, Charles. Domicilio: 3 rue Auguste Daix, F-94260 Fresnes, Francia. Ciudadano francés.

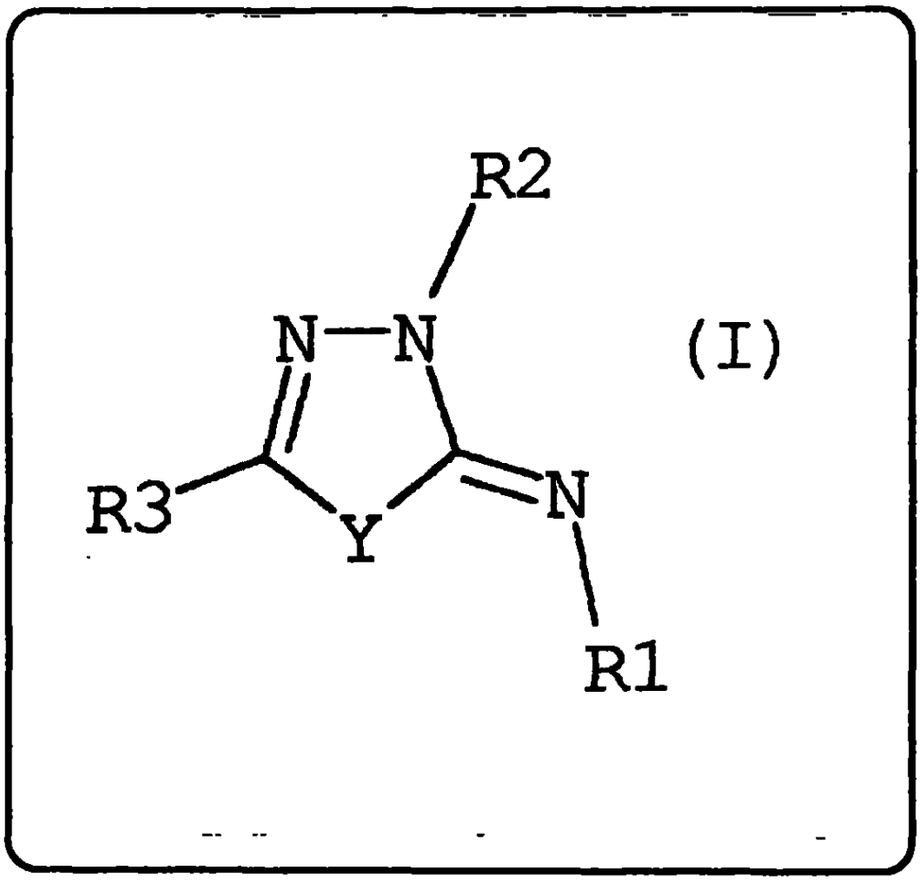
4- BERNARDELLI, Patrick. Domicilio: 146 rue Boucicaut, F-92260 Fontenay aux Roses, Francia. Ciudadano francés.

5- LORTHIOIS, Edwige. Domicilio: 6 rue de la Briquetterie, F-75014 Paris, Francia. Ciudadano francés.

(10) ANEXOS

- [XX] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] 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)
- [XX] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones,dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional 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
- [XX] 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.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros COMPROBANTE DE PAGO POR EXCEDENTES E PALABRAS EN LA PUBLICACION

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA:

C.C. 17.117.818 T.P. 17.402 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No.SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: EN COLOMBIA ABRIL 01 de 2003

(30) PRIORIDAD: INTERNACIONAL EUROPEA

(31) No.DE SOLICITUD: PCT/EP01/11330 00402710.8 EP

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: Octubre 01/2001 Octubre 02/2000

(33) PAÍS: Internacional EUROPA

C07D 285/135, 271/113, 417/04,

(51) INT.CL.: 417/10, 417/12, 417,14, 453/02, A61K 31/433, 31/55, 31/439,

(71) SOLICITANTE:
WARNER LAMBERT COMPANY

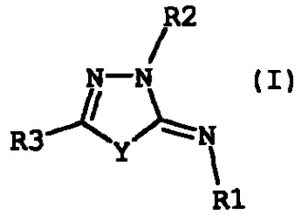
(72) INVENTOR(ES): 1).- VERGNE, Fabrice.
2).- DUCROT, Pierre.
3).- ANDRIANJARA, Charles.
4).- BERNARDELLI, Patrick.
5).- LORTHIOIS, Edwige.

(74) APODERADO:
CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

(54) TÍTULO: NUEVOS TIADIAZOLES Y OKIDIAZOLES Y SU USO COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA-7.

(57) RESUMEN:

1.Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I),



en donde

- Y es O o S;
- R_1 es:

alquilo de C_4-C_{10},
alquenilo de C_2-C_{10},
alquinilo de C_2-C_{10},
cicloalquilo,
cicloalquenilo,
heterociclo,
arilo,
o un grupo bicíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es:

un solo enlace, alquileno inferior, alquenileno de C_2-C_8, cicloalquileno, arileno o heterociclo divalente, y,

- R_4 es:

1) H, =O, NO_2, CN, halógeno, haloalquilo inferior, alquilo inferior, bioisóstero de ácido carboxílico,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_7R_8$, $C(=S)NR_7R_8$, $C(=CH\text{-}NO_2)NR_7R_8$, $C(=N\text{-}CN)NR_7R_8$, $C(=N\text{-}SO_2NH_2)NR_7R_8$, $C(=NR_7)NHR_8$, $C(=NR_7)R_8$, $C(=NR_9)NHR_8$, $C(=NR_9)R_8$, $SO_2NR_7R_8$ o NR_7R_8 en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$, $C(=CH\text{-}NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N\text{-}SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=N\text{-}CN)NR_9R_{10}$ o $C(=S)NR_9R_{10}$;

- R_2 es:

alquilo inferior,

alquenilo de C_2-C_{10},

alquinilo de C_4-C_{10},

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

heterociclo,

arilo;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

1) H, bioisóstero de ácido carboxílico, haloalquilo inferior, halógeno,

2) $COOR_5$, OR_5, SO_2R_5,

3) $SO_2NR_{11}R_{12}$, $C(=O)NR_{11}R_{12}$ o $NR_{11}R_{12}$ en donde R_{11} y R_{12} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH\text{-}NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N\text{-}CN)NR_9R_{10}$, $C(=N\text{-}SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

- R_3 es X_2-R'_3 en donde:
  - X_2 es un solo enlace o,

un grupo seleccionado de alquileno de C_1-C_4, alquenileno de C_2-C_8, alquinileno de C_2-C_8, cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

1) H, alquilo de C_1-C_3, cicloalquilo de C_3-C_4, arilo, heterociclo, =O, CN,

2) OR_5, $=NR_5$ o,

3) $NR_{13}R_{14}$ en donde R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se seleccionan de R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH\text{-}NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

- R'3 es:

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

arilo,

heterociclo,

o un grupo policíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es:

un solo enlace, alquileno inferior, alquenileno de C_2-C_6, alquinileno de C_2-C_6, cicloalquileno, arileno, heterociclo divalente o un grupo policíclico divalente, y,

- R_{17} es:

1) H, =O, NO_2, CN, haloalquilo inferior, halógeno, cicloalquilo,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $C(=S)NR_{15}R_{16}$, $C(=N\text{-}CN)NR_{15}R_{16}$, $C(=N\text{-}SO_2NH_2)NR_{15}R_{16}$, $C(=CH\text{-}NO_2)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$, $C(=NR_{15})NHR_{16}$, $C(=NR_{15})R_{16}$, $C(=NR_9)NHR_{16}$, $C(=NR_9)R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH\text{-}NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N\text{-}CN)NR_9R_{10}$, $C(=N\text{-}SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5;

- R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- H,

- alquilo inferior, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6;

- X_4-cicloalquilo, X_4-cicloalquenilo, X_4-arilo, X_4-heterociclo o X_4-grupo policíclico, en donde X_4 es un solo enlace, alquileno inferior o alquenileno de C_2-C_6;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

- halógeno, =O, $COOR_{20}$, CN, OR_{20}, alquilo inferior optativamente sustituido con OR_{20}, O-alquilo inferior optativamente sustituido con OR_{20}, C(=O)-alquilo

inferior, haloalquilo inferior, X_5-N-R_{18} en donde X_5 es un solo

enlace o alquileno inferior y R_{18}, R_{19} y R_{20} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

- X_6-heterociclo, X_6-arilo, X_6-cicloalquilo, X_6-cicloalquenilo, X_6-grupo policíclico en donde X_6 se selecciona de un solo enlace o alquileno inferior, estos grupos se sustituyen optativamente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de halógenos, $COOR_{21}$, OR_{21}, o $(CH_2)_nNR_{21}R_{22}$ en donde n es 0, 1 o 2 y R_{21} y R_{22} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

- R_9 se selecciona de H, CN, OH, alquilo inferior, O-alquilo inferior, arilo, heterociclo, SO_2NH_2 o X_5-N-R_{18} en donde X_5 es un



solo enlace o alquileno inferior y R_{18} y R_{19} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

- R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, ciclopropilo o heterociclo;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de él,

con la condición de que,

- cuando R_1 es fenilo, lleva por lo menos un sustituyente que no es H,
- cuando X_2 es un solo enlace y tanto R_1 como R'_3 son fenilo, cada uno de R_1 y R'_3 llevan por lo menos un sustituyente que no es H,
- cuando X_2 es un solo enlace y R'_3 es fenilo, R'_3 no se sustituye con un éster o un ácido carboxílico en la posición orto,
- cuando Y representa O y R_3 representa un fenilo o un cicloalquilo, no sustituido o sustituido, entonces R_1 es diferente de 1,3,5-triazina sustituida,
- el átomo de R_3 que está unido al grupo tiadiazol es un átomo de carbono,

excluyendo los siguientes compuestos,

(3,5-difenil-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-iliden)-naftalen-2-il-amina,

terc-butil-(3-terc-butil-5-fenil-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-iliden)-amina,

dietil éster del ácido 2-[(3-metil-5-fenil-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ilidenamino)-metilen]-malónico,

[4-(4-metoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenilamino)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]fenil-metanona,

(4-metoxi-fenil)-[4-(4-metoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metanona,

[4-(4-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil-metanona,

1-Fenil-1-[4-fenil-5-(5-trifluorometil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-metanona,

1-[4-Fenil-5-(5-trifluorometil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1-tiofen-2-il-metanona,

1-Fenil-1-(4-fenil-5-*p*-tolilimino-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona,

Ciclohexil-[3-(2,4,6-tricloro-fenil)-5-(2,3,3-trimetil-ciclopent-1-enilmetil)-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

2-(3,5-Difenil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino)-1,4-difenil-but-2-en-1,4-diona,

Dimetil éster del ácido 2-[3-Fenil-5-(1-fenil-metanoil)-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-but-2-endioico,

Dimetil éster del ácido 2-[5-(1-Fenil-metanoil)-3-*p*-tolil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-but-2-endioico, y,

Dimetil éster del ácido 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5-(1-fenil-metanoil)-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-but-2-endioico.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03027082 00000000 Folios: 391
Fecha (AMD): 2003-04-01 16:00:48
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OT - 27,045
FECHA : MARZO 31 DE 2003

**** C O N S I G N A C I O N ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARLOS TAMAYO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9797723	31/03/2003	1,950,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	REMISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

70

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03027082 00000000 Folios: 391
Fecha (AMD): 2003-04-01 16:00:08
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900175099-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE - 03 - 27,046
FECHA : MARZO 31 DE 2003

**** C O N S I G N A C I O N ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CARLOS TAPIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9797727	31/03/2003	1,950,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	PENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	52005-01-07 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	825,000.00
		TOTAL : $	825,000.00

SON: OCHOCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

NUEVOS TIADIAZOLES Y OXADIAZOLES Y SU USO COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA-7

Campo de la Invención

La invención se relaciona con tiadiazoles y oxadiazoles novedosos, procesos para su preparación y su uso como inhibidores de fosfodiesterasa 7 (PDE7).

Antecedentes de la Invención

Las fosfodiesterasas (PDE) juegan un importante papel en diversos procesos biológicos hidrolizando los segundos mensajeros claves monofosfatos 3',5'-cíclicos de adenosina y guanosina (cAMP y cGMP respectivamente) en sus nucleótidos de 5'-monofosfato correspondientes. En consecuencia, la inhibición de la actividad de PDE produce un aumento de los niveles intracelulares de cAMP y cGMP que activan las vías de fosforilación de proteínas específicas involucradas en una variedad de respuestas funcionales.

Se han identificado al menos once isoenzimas fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos de mamíferos, numeradas PDE 1 a PDE 11, sobre la base de la estructura primaria, la especificidad

de sustrato o la sensibilidad a cofactores o drogas inhibidoras.

Entre estas fosfodiesterasas, PDE7 es una PDE específica de cAMP. La caracterización bioquímica y farmacológica mostrada como PDE específica de cAMP de alta afinidad (Km=0,2 μM), que no se vio afectada por los inhibidores de la isoenzima PDE selectiva potente de cGMP.

Se ha detectado actividad o proteína de PDE7 en cultivos de células T, cultivos de células B, cultivos de células epiteliales de las vías respiratorias (AE) y varios tejidos fetales.

El aumento de los niveles de cAMP por la inhibición selectiva de PDE7 parece ser un enfoque potencialmente prometedor para bloquear específicamente las respuestas inmunes mediadas por células T. Otros estudios han demostrado que la elevación de los niveles intracelulares de cAMP puede modular procesos inflamatorios e inmunológicos. Este enfoque selectivo podría presumiblemente estar despojado de los efectos colaterales asociados con los inhibidores selectivos (ej. los inhibidores selectivos de PDE3 o PDE4) y que limitan su uso.

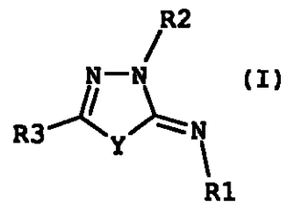
También se ha revelado un papel funcional de la PDE7 en la activación de las células T; en consecuencia los inhibidores selectivos de PDE7 serían candidatos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con las células T.

Las células AE participan activamente en las enfermedades inflamatorias de vías respiratorias liberando mediadores tales como metabolitos de araquidonato y citocinas. La inhibición selectiva de PDE7 puede ser un enfoque antiinflamatorio útil para tratar las enfermedades relacionadas con las células AE.

Por lo tanto, existe una necesidad de inhibidores selectivos de PDE7, que sean activos a muy bajas concentraciones, es decir inhibidores micromolares, preferentemente inhibidores nanomolares.

Resumen de la Invención

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



(I)

en donde:

- Y es O o S;

- R_1 es:

  alquilo de C_1-C_{10},

  alquenilo de C_2-C_{10},

  alquinilo de C_2-C_{10},

  cicloalquilo,

  cicloalquenilo,

  heterociclo,

  arilo,

  o un grupo policíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es:

un solo enlace, alquileno inferior, alquenileno de C_2-C_6, cicloalquileno, arileno o heterociclo divalente, y

- R_4 es:

1) H, =O, NO_2, CN, halógeno, haloalquilo inferior, alquilo inferior, bioisóstero de ácido carboxílico,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_7R_8$, $C(=S)NR_7R_8$, $C(=N-CN)NR_7R_8$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_7R_8$, $C(=CH-NO_2)NR_7R_8$, $C(=NR_7)NHR_8$, $C(=NR_7)R_8$, $C(=NR_9)NHR_8$, $C(=NR_9)R_8$, $SO_2NR_7R_8$ o NR_7R_8 en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$ o $C(=S)NR_9R_{10}$;

- R_2 es:

  alquilo inferior,

  alquenilo de C_2-C_{10},

  alquinilo de C_2-C_{10},

  cicloalquilo,

  cicloalquenilo,

  heterociclo,

  arilo;

  cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

  1) H, bioisóstero de ácido carboxílico, haloalquilo inferior, halógeno,

  2) $COOR_5$, OR_5, SO_2R_5,

  3) $SO_2NR_{11}R_{12}$, $C(=O)NR_{11}R_{12}$ o $NR_{11}R_{12}$ en donde R_{11} y R_{12} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

- R_3 es X_2-R'_3 en donde:

- X_2 es un solo enlace o,

  un grupo seleccionado de alquileno de C_1-C_4, alquenileno de C_2-C_6, alquinileno de C_2-C_6, cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

  1) H, alquilo de C_1-C_3, cicloalquilo de C_3-C_4, arilo,

heterociclo, =O, CN,

2) OR_5, $=NR_5$ o,

3) $NR_{13}R_{14}$ en donde R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se seleccionan de R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

- R'_3 es:

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

arilo,

heterociclo,

o un grupo policiclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es:

un solo enlace, alquileno inferior, alquenileno de C_2-C_6, alquinileno de C_2-C_6, cicloalquileno, arileno, heterociclo divalente o un grupo heterocíclico divalente, y

- R_{17} es:

1) H, =O, NO_2, CN, haloalquilo inferior, halógeno, bioisóstero de ácido carboxílico, cicloalquilo,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $C(=S)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-CN)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_{15}R_{16}$, $C(=CH-NO_2)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$, $C(=NR_{15})NHR_{16}$, $C(=NR_{15})R_{16}$, $C(=NR_9)NHR_{16}$, $C(=NR_9)R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o

diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$,

4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5;

en donde,

- R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- H,

- alquilo inferior, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6;

- X_4-cicloalquilo, X_4-cicloalquenilo, X_4-arilo, X_4-heterociclo o X_4-grupo policíclico, en donde X_4 es un solo enlace, alquileno inferior o alquenilo de C_2-C_6;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

- halógeno, =O, $COOR_{20}$, CN, OR_{20}, alquilo inferior optativamente sustituido con OR_{20}, O-alquilo inferior optativamente sustituido con OR_{20}, C(=O)-alquilo inferior, haloalquilo inferior, X_5-$N(R_{18})(R_{19})$

en donde X_5 es un solo enlace o alquileno inferior y R_{18}, R_{19} y R_{20} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

- X_6-heterociclo, X_6-arilo, X_6-cicloalquilo, X_6-cicloalquenilo, X_6-grupo policiclico en donde X_6 se selecciona de un solo enlace o alquileno inferior, estos grupos optativamente se sustituyen con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados

de halógenos, $COOR_{21}$, OR_{21}, o $(CH_2)_nNR_{21}R_{22}$ en donde n es 0, 1 o 2 y R_{21} y R_{22} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

- R_9 se selecciona de H, CN, OH, alquilo inferior, O-alquilo inferior, arilo, heterociclo, SO_2NH_2 o $X_5-N(R_{19})-R_{18}$ en donde X_5 es un solo enlace o alquileno inferior y R_{18} y R_{19} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;
- R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, ciclopropilo o heterociclo;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de él,

junto con un portador farmacéuticamente aceptable,

con la condición de que el compuesto de la fórmula (I) no sea etil éster del ácido 4-[2-Formilimino-5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4] tiadiazol-3-il]-butírico,

etil éster del ácido 4-[5-(4-cloro-fenil)-2-formilimino-[1,3,4]tiadiazol-3-il]-butírico.

La invención también se relaciona con compuestos novedosos que tienen la fórmula (I) precedente.

Estos compuestos son inhibidores selectivos de PDE7. Pueden usarse en el tratamiento de diversas enfermedades, tales como enfermedades relacionadas con células T, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades

respiratorias, enfermedades del sistema nervioso central (CNS), enfermedades alérgicas, enfermedades endócrinas o exócrinas del páncreas, enfermedades gastrointestinales, dolor visceral, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o rechazo de trasplantes.

La invención también se relaciona con un proceso para preparar los compuestos precedentes.

La invención además se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastornos para los cuales la terapia con un inhibidor de PDE7 es relevante.

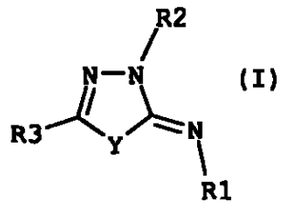
La invención también proporciona un método para el tratamiento de un trastorno para el cual la terapia con un inhibidor de PDE7 es relevante, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) jutno con un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno para el cual la terapia con un inhibidor de PDE7 es relevante, que comprende un compuesto de la fórmula (I) junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos que tienen la fórmula (I),



en donde R_1, R_2, R_3 e Y son lo definido anteriormente con la exclusión de los compuestos mencionados anteriormente.

En el texto siguiente y precedente:

- arilo se refiere a un carbociclo insaturado, que comprende exclusivamente átomos de carbono en la estructura cíclica, cuyo número es entre 5 y 10, que incluye fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo;

- heterociclo se refiere a un monociclo no saturado o saturado que contiene entre 1 y 7 átomos de carbono en la

estructura cíclica y por lo menos un heteroátomo en la estructura cíclica, tal como nitrógeno, oxígeno, o azufre, preferentemente de 1 a 4 heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los heterociclos adecuados incluyen morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirimidinilo, 2- y 3-furanilo, 2- y 3-tienilo, 2-piridilo, 2- y 3-piranilo, hidroxipiridilo, pirazolilo, isoxazolilo, tetrazol, imidazol, triazol y similares;

- grupos policíclicos incluyen por lo menos dos ciclos, idénticos o diferentes, seleccionados de grupos arilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo fusionados juntos para formar dicho grupo policíclico tal como 2- y 3-benzotienilo, 2- y 3-benzofuranilo, 2-indolilo, 2- y 3-quinolinilo, acridinilo, quinazolinilo, indolilo benzo[1,3]dioxolilo y 9-tioxantanilo;
Los grupos policíclicos más preferidos incluyen 2 ciclos (sustituyentes bicíclicos) definidos anteriormente.

- grupos bicíclicos se refieren a dos ciclos, que son iguales o diferentes y que se eligen de arilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalquenilo, fusionados juntos para formar dichos grupos bicíclicos;

- halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo;

- alquilo inferior significa que el alquilo es lineal o ramificado y contiene de 1 a 6 átomos de carbono; ejemplos de

grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, n-butilo, pentilo, hexilo y similares.

- alquenilo se refiere a una cadena de átomos. de carbono insaturados, lineales o ramificados, que comprende uno o varios enlaces dobles, preferentemente que comprende uno o dos enlaces dobles. Los alquenilos preferidos comprenden de 3 a 6 átomos de carbono y un enlace doble.

- alquinilo se refiere a una cadena de átomos de carbono insaturados lineales o ramificados, que comprende uno o varios enlaces triples, preferentemente uno o dos enlaces triples. Los alquinilos preferidos comprenden de 3 a 6 átomos de carobno y un enlace triple.

- haloalquilo inferior se refiere a un alquilo inferior sustituido con uno o varios halógenos. Los grupos haloalquilo inferiores preferidos incluyen grupos perhaloalquilo tales como CF_3.

- cicloalquilo se refiere a un monocarbociclo saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono; grupos cicloalquilo preferidos comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

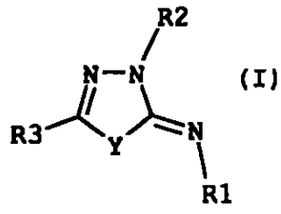
- cicloalquenilo se refiere a un monocarbociclo insaturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Grupos cicloalquenilo preferidos contienen 1 o 2 enlaces dobles. Ejemplos de cicloalquenilo adecuados son 3-ciclohexeno, 3-ciclohepteno o

similares.

- el bioisóstero de ácido carboxílico tiene el significado clásico; bioisósteros de ácido carboxílico comunes son tetrazol, ácido hidroxámico, isoxazol, hidroxitiadiazol, sulfonamida, sulfonilcarboxamida, fosfonatos, fosfonamidas, fosfinatos, sulfonatos, acil sulfonamida, mercaptoazol, acil cianamidas.

Las composiciones farmacéuticas preferidas son aquellas que contienen un compuesto de la fórmula (I) en donde R_1, R_2, R_3 e Y son lo definido anteriormente, con la condición de que cuando R_1 es C(=O)-H, entonces R_2 no representa $(CH_2)_3$-C(=O)OCH_2CH_3.

La presente invención también se relaciona con compuestos de la fórmula (I),



(I)

en donde

- Y es O o S;
- R_1 es:

  alquilo de C_4-C_{10},

alquenilo de C_2-C_{10},

alquinilo de C_2-C_{10},

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

heterociclo,

arilo,

o un grupo bicíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es:

un solo enlace, alquileno inferior, alquenileno de C_2-C_6, cicloalquileno, arileno o heterociclo divalente, y,

- R_4 es:

1) H, =O, NO_2, CN, halógeno, haloalquilo inferior, alquilo inferior, bioisóstero de ácido carboxílico,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_7R_8$, $C(=S)NR_7R_8$, $C(=CH-NO_2)NR_7R_8$, $C(=N-CN)NR_7R_8$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_7R_8$, $C(=NR_7)NHR_8$, $C(=NR_7)R_8$, $C(=NR_9)NHR_8$, $C(=NR_9)R_8$, $SO_2NR_7R_8$ o NR_7R_8 en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$ o $C(=S)NR_9R_{10}$;

- R_2 es:

  alquilo inferior,

  alquenilo de C_2-C_{10},

  alquinilo de C_4-C_{10},

  cicloalquilo,

  cicloalquenilo,

  heterociclo,

  arilo;

  cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

  1) H, bioisóstero de ácido carboxílico, haloalquilo inferior, halógeno,

  2) $COOR_5$, OR_5, SO_2R_5,

  3) $SO_2NR_{11}R_{12}$, $C(=O)NR_{11}R_{12}$ o $NR_{11}R_{12}$ en donde R_{11} y R_{12} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

- R_3 es X_2-R'_3 en donde:

- X_2 es un solo enlace o,

  un grupo seleccionado de alquileno de C_1-C_4, alquenileno de C_2-C_6, alquinileno de C_2-C_6, cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se

seleccionan de:

1) H, alquilo de C_1-C_3, cicloalquilo de C_3-C_4, arilo, heterociclo, =O, CN,

2) OR_5, $=NR_5$ o,

3) $NR_{13}R_{14}$ en donde R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se seleccionan de R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

- R'3 es:

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

arilo,

heterociclo,

o un grupo policíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es:

un solo enlace, alquileno inferior, alquenileno de C_2-C_6, alquinileno de C_2-C_6, cicloalquileno, arileno, heterociclo divalente o un grupo policíclico divalente, y,

- R_{17} es:

1) H, =O, NO_2, CN, haloalquilo inferior, halógeno, cicloalquilo,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $C(=S)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-CN)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_{15}R_{16}$, $C(=CH-NO_2)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$, $C(=NR_{15})NHR_{16}$, $C(=NR_{15})R_{16}$, $C(=NR_9)NHR_{16}$, $C(=NR_9)R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5;

en donde, R_5, R_6, R_9 y R_{10} son lo definido anteriormente,

con la condición de que,

- cuando R_1 es fenilo, lleva por lo menos un sustituyente que no es H,

- cuando X_2 es un solo enlace y tanto R_1 como R'_3 son fenilo, cada uno de R_1 y R'_3 llevan por lo menos un sustituyente que no es H,

- cuando X_2 es un solo enlace y R'_3 es fenilo, R'_3 no se sustituye con un éster o un ácido carboxílico en la posición orto,

- el átomo de R_3 que está unido al grupo tiadiazol es un átomo de carbono,

excluyendo los siguientes compuestos,

1-Fenil-1-[4-fenil-5-(5-trifluorometil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-metanona,

1-[4-Fenil-5-(5-trifluorometil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1-tiofen-2-il-metanona,

1-Fenil-1-(4-fenil-5-*p*-tolilimino-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona,

Ciclohexil-[3-(2,4,6-tricloro-fenil)-5-(2,3,3-trimetil-ciclopent-1-enilmetil)-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

2-(3,5-Difenil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino)-1,4-difenil-but-2-en-1,4-diona,

Dimetil éster del ácido 2-[3-Fenil-5-(1-fenil-metanoil)-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-but-2-endioico,

Dimetil éster del ácido 2-[5-(1-Fenil-metanoil)-3-*p*-tolil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-but-2-endioico, y,

Dimetil éster del ácido 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5-(1-fenil-metanoil)-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-but-2-endioico.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos en los cuales R_1, R_2, R_3 e Y son lo definido anteriormente, con la condición de que, cuando R_2 es fenilo, no sustituido o sustituido con 1 a 3 cloro o con un metilo, entonces R_3 no representa C(=O)-fenilo, C(=O)-tienilo, fenilo o CH_2-(2,3,3-trimetil-ciclopent-1-enilo).

Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos en los cuales

- R_1 es:

alquilo de C_4-C_6,

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

heterociclo,

arilo,

o un grupo biciclico,

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es un solo enlace, un heterociclo divalente o un alquileno inferior, y
- R_4 se selecciona de:

1) H, =O, halógeno, CN, haloalquilo inferior, preferentemente CF_3, alquilo inferior, bioisóstero de ácido carboxílico,

2) $COOR_5$, SO_2R_5, OR_5, $C(=O)R_5$

3) $C(=O)NR_7R_8$, $SO_2NR_7R_8$ o NR_7R_8 en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan de R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$ o $C(=S)NR_9R_{10}$.

Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde R_2 es alquilo inferior.

Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos donde R_3 es X_2-R'_3 en donde,

- X_2 es un solo enlace, alquileno de C_1-C_4, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6 y

- R'3 es:

  cicloalquilo,

  cicloalquenilo,

  arilo,

  heterociclo,

  o un grupo policíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es un solo enlace, o alquileno inferior, y
- R_{17} es:

1) H, =O, NO_2, CN, haloalquilo inferior, halógeno, cicloalquilo,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $C(=S)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-CN)NR_{15}R_{16}$, $C(=CH-NO_2)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$, $C(=NR_{15})NHR_{16}$, $C(=NR_{15})R_{16}$, $C(=NR_9)NHR_{16}$, $C(=NR_9)R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$,

4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5.

Compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde R_1 es:

cicloalquilo, preferentemente ciclohexano,

cicloalquenilo,

arilo, preferentemente fenilo,

31

o un grupo biciclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es un solo enlace o un heterociclo divalente, y,

- R_4 se selecciona de:

1) H, halógeno, CF_3, =O,

2) $COOR_5$, OR_5,

3) $C(=O)NR_5R_6$.

Otros compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde R_2 es CH_3.

Otros compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde R_3 es X_2-R'_3 en donde,

- X_2 es un solo enlace, alquileno de C_1-C_4 o alquenileno de C_2-C_6, y

- R'_3 es:

cicloalquilo,

arilo, preferentemente fenilo,

heterociclo,

o un grupo policiclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17} idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es un solo enlace o $-CH_2-$, y,

- R_{17} es:

1) H, CN, CF_3, halógeno, NO_2,

2) $COOR_5$, SO_2R_5, OR_5, $C(=O)R_5$,

3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$ o $C(=N-CN)NR_9R_{10}$,

4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5.

Compuestos más preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde

- R_1 es:

  alquilo de C_4-C_6,

  cicloalquilo,

  cicloalquenilo,

  heterociclo,

  arilo,

  o un grupo bicíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es a un solo enlace, un heterociclo divalente o un alquileno inferior, y
- R_4 se selecciona de:

1) H, =O, halógeno, CN, haloalquilo inferior, preferentemente CF_3, alquilo inferior, bioisóstero de ácido carboxílico,

2) $COOR_5$, SO_2R_5, OR_5, $C(=O)R_5$

3) $C(=O)NR_7R_8$, $SO_2NR_7R_8$ o NR_7R_8 en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan de R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$ o $C(=S)NR_9R_{10}$,

R_2 es alquilo inferior, y,

R_3 es X_2-R'_3 en donde,

- X_2 es un solo enlace, alquileno de C_1-C_4, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6 y,
- R'_3 es:

  cicloalquilo,

  cicloalquenilo

  arilo,

  heterociclo,

  o un grupo policíclico,

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es un solo enlace o alquileno inferior, y
- R_{17} es:

1) H, =O, NO_2, CN, haloalquilo inferior, halógeno, cicloalquilo,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $C(=S)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-CN)NR_{15}R_{16}$, $C(=CH-NO_2)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$, $C(=NR_{15})NHR_{16}$, $C(=NR_{15})R_{16}$, $C(=NR_9)NHR_{16}$, $C(=NR_9)R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se

seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$,

4) heterociclo optativamente sustituido con grupos R_5.

Otros compuestos más preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde

R_1 es:

cicloalquilo, preferentemente ciclohexano,

cicloalquenilo,

arilo, preferentemente fenilo,

o un grupo bicíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es un solo enlace o un heterociclo divalente, y
- R_4 se selecciona de:

1) H, halógeno, CF_3, =O,

2) $COOR_5$, OR_5,

3) $C(=O)NR_5R_6$,

R_2 es CH_3, y,

R_3 es X_2-R'_3 en donde

- X_2 es un solo enlace, alquileno de C_1-C_4 o alquenileno de C_2-C_6,

y

- R'_3 es:

  cicloalquilo,

  arilo, preferentemente fenilo,

  heterociclo,

  o un grupo policíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es un solo enlace o $-CH_2-$, y

- R_{17} es:

1) H, CN, CF_3, halógeno, NO_2

2) $COOR_5$, SO_2R_5, OR_5, $C(=O)R_5$

3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$ o $C(=N-CN)NR_9R_{10}$,

4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5.

Otros compuestos más preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde

Y es O,

R_1 es:

cicloalquilo, preferentemente ciclohexano,

cicloalquenilo,

arilo, preferentemente fenilo,

o un grupo bicíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es un solo enlace o un heterociclo divalente, y
- R_4 se selecciona de:

1) H, halógeno, CF_3, =O,

2) $COOR_5$, OR_5,

3) $C(=O)NR_5R_6$,

R_2 es CH_3, y

R_3 es X_2-R'_3 en donde

- X_2 es un solo enlace, alquileno de C_1-C_4 o alquenileno de C_2-C_6, y
- R'_3 es:

cicloalquilo,

arilo, preferentemente fenilo,

heterociclo,

o un grupo bicíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es un solo enlace o $-CH_2-$, y

- R_{17} es:

  1) H, CN, CF_3, halógeno, NO_2

  2) $COOR_5$, SO_2R_5, OR_5, $C(=O)R_5$

  3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$ o $C(=N-CN)NR_9R_{10}$,

  4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5.

Más específicamente, un grupo de los compuestos de la fórmula (I) que se ha hallado que es de particular interés son aquellos en donde:

ciclohexano,

fenilo

o un grupo bicíclico

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es un solo enlace o un heterociclo divalente, y
- R_4 se selecciona de:

  1) H, halógeno, CF_3,

  2) COOH, OH,

  3) $C(=O)NR_7R_8$ en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

R_2 es CH_3, y

R_3 es X_2-R'_3 en donde

- X_2 es un solo enlace, alquileno de C_1-C_4 o alquenileno de C_2-C_6, y
- R'_3 es:

  fenilo,

  heterociclo,

  o un grupo policíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es un solo enlace, y
- R_{17} es:

  1) CN, OH, CF_3, =O, C_1-C_6 alcoxi, halógeno,

  2) $COOR_5$, SO_2R_5,

  3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, $C(=O)R_5$, $C(=O)NR_5R_6$, R_5 o R_6,

  4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5.

Los compuestos más preferidos de la fórmula (I) son aquellos en donde Y es S.

Preferentemente, en cada una de las definiciones precedentes de R_1:

- R_5 se selecciona de

- H, o,
- alquilo inferior, optativamente sustituido con OH, preferentemente CH_3.

- R_6 se selecciona de
  - H, o,
  - alquilo inferior, preferentemente CH_3.
- R_9 y R_{10} se seleccionan de
  - H, o,
  - alquilo inferior, preferentemente CH_3.

Preferentemente, en cada una de las definiciones precedentes de R_2:

- R_5 y R_6 se seleccionan de
  - H, o,
  - alquilo inferior, preferentemente CH_3.
- R_9 y R_{10} se seleccionan de:
  - H, o,
  - alquilo inferior, preferentemente CH_3.

Los compuestos preferidos son:

I1 Ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I1.1 Ácido (1R*, 2R*)-2-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanocarboxílico

I1.2 (S)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fenil-etanol

I1.7 2-{2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenil}-etanol

I1.9 {1-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclopentil}-metanol

I1,10 Ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanocarboxílico

I2.1 Ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fluoro-benzoico

I2.2 Ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2,5,6-trifluoro-benzoico

I3 [5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-propil-amina

I3.1 (S)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-butan-1-ol

I3.3 [5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclobutil-amina

I3.4 3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-azepan-2-ona

I3.7 [5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclopentil-amina

I3.8 [5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-cicloheptil-amina

I3.10 (S)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-3-metil-butan-1-ol

I3.11 2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-metil-propan-1-ol

I3.13 terc-Butil-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I3.14 [5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-isopropil-amina

I3.15 Ácido 4-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I3.16 [5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(1-etil-propil)-amina

I3.17 4-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenol

I3.18 N-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexano-1,2-diamina

I3.19 [5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(4-fluoro-fenil)-amina

52
42

I3.20 N-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexano-1,4-diamina

I3.25 (1R*, 2S*)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol

I3.26 [5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(4-trifluorometil-fenil)-amina

I4 Ácido 3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I5 3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenol

I6 Ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-hidroxi-benzoico

I6.1 (1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I6.3 2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenol

I6.5 (R)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-butan-1-ol

I6.7 [5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(3-fluoro-fenil)-amina

I6.8 (3-Cloro-fenil)-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I6.9 Ácido {3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenil}-acético

I6.11 3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzamida

I7 Biciclo[2.2.1]hept-2-il-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I8 (1R*, 2R*)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol

I8.1 5-(5-Ciclohexil-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino)-2-metoxi-fenol

I8.2 Ácido 3-(5-ciclohexil-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino)-benzoico

I8.3 Ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-4-hidroxi-benzoico

I8.4 (5-Ciclohexil-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-(3-metanosulfonil-fenil)-amina

I9 (1R*, 2R*)-2-[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol

I10 Ciclohexil-[5-(2,4-dicloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I10.1 [5-(2-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I11 Ciclohexil-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I12 Ciclohexil-(3-metil-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina

SIP 84

I13 [5-(3-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I14 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo

I15 Ciclohexil-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I15.1 [3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-dimetil-amina

I15.2 Ciclohexil-[5-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I16 2,4-Dicloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida

I17 Ciclohexil-(3-metil-5-tiofen-3-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina

I17.1 Ciclohexil-[5-(3,5-dicloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I17.2 Ciclohexil-[5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I18 [5-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I18.1 Ciclohexil-(5-isoxazol-5-il-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina

I18.2 Ciclohexil-[3-metil-5-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I18.3 5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-bencen-1,3-diol; compuesto con ácido trifluoro-metanosulfónico

I18.4 5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2,3-dimetoxi-fenol; compuesto con ácido trifluoro-metanosulfónico

I18.5 [5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I18.6 2-Cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-6-metoxi-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico

I19 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida

I19.1 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N,N-dietil-bencenosulfonamida

I19.2 {5-[4-Cloro-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden}-ciclohexil-amina

I19.3 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida

I19.4 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida

I19.5 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-bencenosulfonamida

I19.6 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida

I19.7 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida

I19.8 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-bencenosulfonamida

I19.9 C-Cloro-(ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(dimetilamino-hidroxi-propil)-N-etil-bencenosulfonamida

I19.10 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-etil-bencenosulfonamida

I19.11 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-bencenosulfonamida

47

I19.12 2-Cloro-5-(ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dietilamino-etil)-N-etil-bencenosulfonamida

I19.14 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dimetilamino-propil)-N-etil-bencenosulfonamida

I20 Metil éster del ácido [5-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexilimino-[1,3,4]tiadiazol-3-il]-acético

I21 Metil éster del ácido 3-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

I21.1 Ácido 3-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

I21.2 3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

I21.3 3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida

I21.4 3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-metil-benzamida

I22 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencen-1,2-diol

I23 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2,6-dimetoxi-fenol

I23.1 6-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-2-ol

I23.2 5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencen-1,2,3-triol

I24 2-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-quinolin-8-ol

I25 Ciclohexil-(3-metil-5-pirazin-2-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina

I26 5-[(E)-2-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-vinil]-2-metoxi-fenol

I27 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-fenol

I28 Ciclohexil-(3-metil-5-quinolin-8-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina

I29 [4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-dimetil-amina

I30 4-(5-Ciclohexilimino-4-methyl-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida

I31 [5-(5-Cloro-1H-indol-2-il)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina; compuesto con ácido trifluoro-metanesulfónico

I31.1 Ácido 2-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico

I32 5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico

I33 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico

I34 Ciclohexil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I35 [5-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I35.1 Ciclohexil-[5-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I35.2 Ciclohexil-(3-metil-5-fenil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina

I36 3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenol

I37 Metil éster del ácido 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

I37.1 Ácido 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

I37.2 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-hidroxi-benzamida

I37.3 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

I37.4 Sal de clorhidrato de 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-*N*-(2H-tetrazol-5-il)-benzamida

I37.5 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-quinolin-8-il-benzamida

I37.6 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-benzamida

I37.7 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-isopropil-benzamida

I37.8 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-benzamida

I37.8-1 Ciclohexil-{5-[4-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden}-amina

I37.9 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida

I37.10 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida

I37.11 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N,N-dietil-bencenosulfonamida

I37.12 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-isobutil-benzamida

I37.13 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-metil-benzamida

I37.13-1 4-(Ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida

I37.14 [4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-1-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona

I37.15 terc-Butil éster del ácido 2-[4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico

I37.15-a Ácido (S)-2-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

I37.16 terc-Butil éster del ácido (S)-2-[4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-propiónico

I37.16-a Ácido (S)-2-[4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4] tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-propiónico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

I37.17 [4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona

I37.18 [4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

I37.19 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-benzamida

I37.20 [4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona,

I37.21 [4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

I37.22 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida

I37.23 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-benzamida

I37.24 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida

I37.25 N-Bencil-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

I37.26 N-(1-Bencil-piperidin-4-il)-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

I37.27 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-etil-2H-pirazol-3-1)-benzamida

I37.28 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida

I37.28-1 [5-(4-((N-ciano-N'-etilmorfolin)-carboximidamido)-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I37.29 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida

I38 Ciclohexil-(3-metil-5-piridin-3-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina

I39 3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida

I40 (5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-ciclohexil-amina

I41 Ciclohexil-[3-metil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I42 4-(5-Ciclopentilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo

I43 4-(5-Cicloheptilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo

I44 4-[5-(4-Fluoro-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

I45 4-[5-(3-Hidroxi-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

I46 Ácido 5-[5-(4-Ciano-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fluoro-benzoico

I47-a 4-[4-Metil-5-(cis-4-metil-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

I47-b 4-[4-Metil-5-(trans-4-metil-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

I48 4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

I49 4-[5-(Biciclo[2.2.1]hept-2-ilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

I50 4-[5-((1R*, 2R*)-2-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

I51 4-[5-((1R*, 2S*)-2-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

I52-a 4-[5-((1R*, 3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

I52-b 4-[5-((1R*, 3S*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

I53 (1R*, 3R*))-3-[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol

I54 Ácido 4-[5-(1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico

I55 4-[5-((1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida

I56 Ácido 4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico

I57 4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzamida

I58 4-[5-((1R*, 3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzamida

I59 N-terc-Butil-4-[5-((1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I60 N-(1,1-dimetil-3-oxo-butil)-4-[5-(1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I61 N-(2-Ciano-1,2,2-trimetil-etil)-4-[5-((1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I62 Metil éster del ácido 1-{4-[5-((1R*,3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoilamino)-ciclopropanocarboxílico

I63 4-(5-Ciclopentilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4] tiadiazol-2-il)-benzamida

I64 4-(5-Cicloheptilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

I65 4-[5-(4-Fluoro-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I66 4-[5-(3-Hidroxi-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I67 Ácido 5-[5-(4-Carbamoil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fluoro-benzoico

I68 4-[4-Metil-5-(4-metil-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I69 4-[5-(4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I70 4-[5-(Biciclo[2.2.1]hept-2-ilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I71 4-[5-((1R*,2R*)-2-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I72 4-[5-((1R*,2S*)-2-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I73 4-[5-((1R*,3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I74 4-[5-((1R*,3S*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I74.1 4-[4-Metil-5-(3-oxo-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I75 4-[5-(3,3-Difluoro-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I76 4-[5-((1R*,3R*)-3-Fluoro-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I77 4-[5-(Ciclohex-3-enilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

I78 (1R*,3R*)-3-[3-Metil-5-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol

I79 Ácido 3-[5-(4-cloro-fenyl)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-hidroxi-benzoico

I80 Ácido 3-[5-(4-ciano-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I80.1 Ácido 3-[5-(4-carbamoil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I81 Ácido 2-fluoro-5-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I82 Ácido 3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanocarboxílico

I83 [5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-piperidin-1-il amina

I84 [5-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(tetrahidro-piran-4-il)-amina

I85 Ácido 3-[5-(4-acetilamino-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I86 N-{4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-acetamida

I87 N-{4-[5-((1R*,3S*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-acetamida

I88 N-{4-[5-((1R*,3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-acetamida

I89 *N*-{5-[5-((1R*,3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-piridin-2-il}-acetamida

I90 3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H/-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzonitrilo

I90.1 [5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina

I90.2 3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-N-hidroxi-benzamidina

I90.3 3-{3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-5-ol

I91 [5-(4-Bromo-3-metil-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I91.1 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-benzonitrilo

I91.2 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-benzamida

I92 [5-(4-Bromo-3-metoxi-fenil)-3-metil-2,3-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina

I92.1 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-benzamida

I92.2 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-hidroxi-benzamida

I93 Metil éster del ácido 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-nitro-benzoico

I93.1 Metil éster del ácido 2-amino-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

I93.2 Metil éster del ácido 2-acetilamino-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

I93.3 2-Amino-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

I93.4 7-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3H-quinazolin-4-ona

I93.5 7-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-quinazolin-4-ilamina

I93.6 7-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-1H-quinazolin-2,4-diona

I94 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-bencenosulfonamida

I95 5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-bencenosulfonamida

I96 Metil éster del ácido 3-[5-(3-ciano-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I96.1 Ácido 3-[5-(3-ciano-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I97.1 Ácido 3-[3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I98 Ácido. 3-[5-(4-Cloro-3-sulfamoil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I99 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo

I99.1 Ciclohexil-(3-metil-5-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden}-amina

I100 Ciclohexil-[3-metil-5-(4-nitro-fenil)-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I100.1 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamina

I100.2 [5-(4-(N-ciano-N'-(2-dimetilaminoetil)-carboximidamido)-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I100.3 N-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-acetamida

I100.4 [5-(4-(bis-etilsulfonilamino)-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I100.5 [5-(4-(1-(2-dimetilaminoetil)amino-2-nitro-vinilamino)-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I100.6 (E)-N^1-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-2-nitro-eten-1,1-diamina

I100.7 [5-(*N*-ciano-*N'*-metil-4-carboximidamido-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I100.8 [5-(4-(N-ciano-N'-amino-carboximidamido)-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I100.9 [4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico

I100.10 [4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-urea

I100.11 1-[4-(Ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea

I101 2-Cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida

I102 Metil éster del ácido 2-cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

I102.1 2-Cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

I103 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

I104 Metil éster del ácido 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzoico

I104.1 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzamida

Los compuestos utilizados en la invención incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula

(I) tales como solvatos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos (diferentes descriptores reticulados cristalinos).

Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I) incluyen sales que tienen una parte básica y sales que tienen una parte ácida.

La expresión sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) que tiene una parte básica se refiere a las sales de adición de los compuestos de la fórmula (I) que se pueden formar desde ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos tales como, por ejemplo, sales de ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, succínico, tartárico, cítrico, maleico, hidroximaleico, benzoico, fumárico, toluenosulfónico e isetiónico, y similares. Las diversas sales de amonio cuaternario de los derivados (I) también están incluidas en esta categoría de compuestos de la invención. Además, la expresión sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) que tiene una parte ácida se refiere a las sales habituales de los compuestos de la fórmula (I) que pueden formarse desde bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas tales como, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos (sodio, potasio, magnesio y calcio), aminas

(dibenciletilendiamina, trimetilamina, piperidina, pirrolidina, bencilamina y similares) o alternativamente hidróxidos de amonio cuaternario tales como hidróxido de tetrametilamonio. (Ver también "Sales Farmacéuticas" de Berge S.M. et al. (1997) J. Pharm. Sci. 66: 1-19, que se incorpora aquí como referencia).

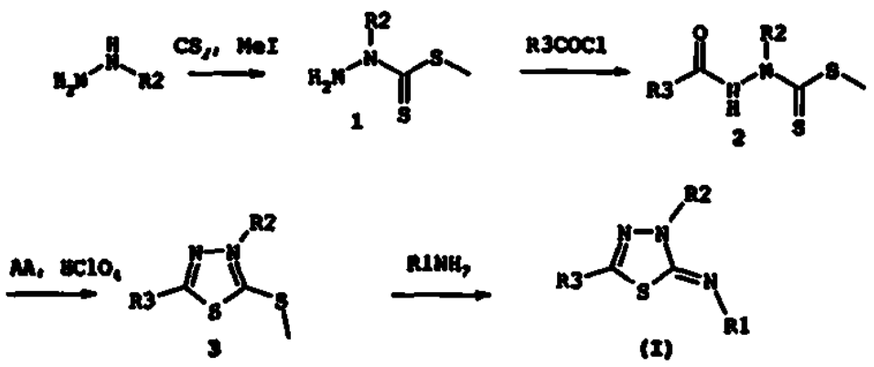
También se contempla el uso de una prodroga de un compuesto de la invención tal como el que se le puede ocurrir a un experto en el arte (ver Bundgaard, *et al.*, Acta Pharm. Suec., 1987; 24: 233-246).

Proceso para la preparación

Los compuestos de esta invención se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos generales de sítesis A-E, utilizando la metodología descripta aquí que es conocida para un experto en el arte.

Protocolo A:

65



Lo compuestos iniciales estan comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con las vias conocidas para el hombre experto Ver Akbar Ali, S E Livingston, y D J Philipps, *Inorganica Chimica Acta*, 6, 11 (1972), P Molina, A Tarraga, A Espinosa, *Synthesis*, 690 (1988), P Molina, A Tarraga, A Espinosa, *Heterocycles*, vol 29, N°12 (1989)

En el paso 1, la hidrazina sustituida reacciona con disulfuro de carbono y con un yoduro de alquilo tal como yoduro de metilo para formar el S-alquilditiocarbazato 2-sustituido (1) Se pueden usar diversos solventes, condiciones de operacion, bases, y pueden ser determinadas por la persona experta Por ejemplo, sin ninguna limitacion, se puede usar para la reaccion de la hidrazina sustituida con un disulfuro de carbono, una solucion alcoholica de hidroxido de potasio con una temperatura que no supere los 15°C Se puede agregar

yoduro de metilo a esta solución o a una solución diluida (ej. con agua).

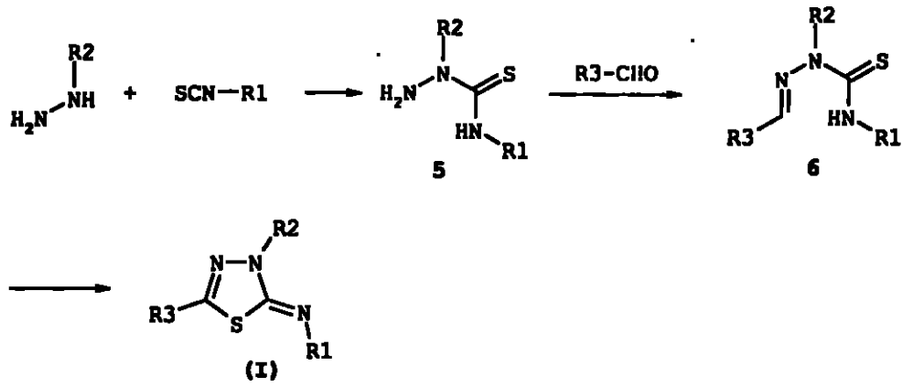
En el paso 2, el S-metiltiocarbazato sustituido reacciona con un grupo apropiado R_3CO-X en donde X es un grupo saliente tal como halógeno. Preferentemente, R_3CO-X es un cloruro de acilo (R_3COCl). La reacción se puede llevar a cabo en ej. tolueno como el solvente a reflujo. Se obtiene el metilditiocarbazato acilado (2) correspondiente.

En el paso 3, el metilditiocarbazato acilado es ciclado en el 1,3,4-tiadiazol deseado. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de anhídrido acético (AA) y perclorato $HclO_4$ en éter, preferentemente, a una temperatura comprendida entre -5°C y 5°C, o en presencia de trimetilsilil trifluorometanosulfonato en diclorometano, preferentemente, a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C. Después de agitar a temperatura ambiente varias horas, se obtiene un compuesto intermedio que es el perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3).

En el paso 4, el 1,3,4-tiadiazol (o su perclorato o sulfonato) reacciona con una amina adecuada R_1NH_2, para formar el compuesto final. La reacción se puede llevar a cabo en alcohol tal como etanol como solvente (el solvente también puede ser un solvente aprótico tal como dioxano, dimetilformamida (DMF)

o acetonitrilo), en presencia de una base tal como trietilamina, y preferentemente, a una temperatura comprendida entre 40°C y 110°C, preferentemente entre 40°C y 80°C.

Protocolo B:



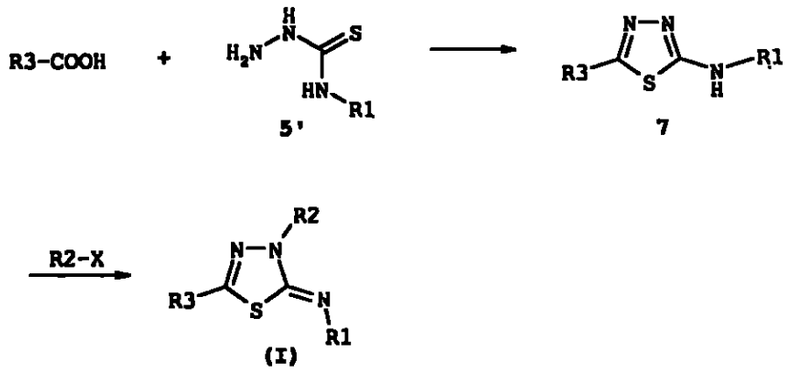
Los compuestos iniciales están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con las vías conocidas para la persona experta. Ver R. Noto, P. Lo Meo, M. Gruttadauria, G. Werber; *J. Heterocyclic Chem.*, 33, 863 (1996).

En el paso 1, el isotiocianato sustituido reacciona con la hidrazina sustituida para formar la tiosemicarbazida sustituida deseada (5). La reacción se puede llevar a cabo en alohol ej. metanol y/o agua a una temperatura comprendida entre -5°C y 15°C.

En el paso 2, la tiosemicarbazida sustituida reacciona con un aldehído R_3CHO para formar la tiosemicarbazona deseada (6). La reacción se puede llevar a cabo en alcohol, ej. metanol, a una temperatura comprendida entre 50°C y 90°C, preferentemente a 75°C.

En el paso 3, la tiosemicarbazona sustituida es ciclada para dar el compuesto (I). La reacción se puede llevar a cabo en alcohol, ej. etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 110°C, preferentemente a 75°C, en presencia de un oxidante tal como $FeCl_3$.

Protocolo C:

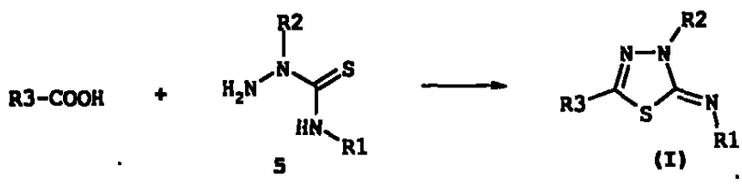


Los compuestos iniciales están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con las vías conocidas para la persona experta. Ver FR-A-712352, DE-A-4418066 y FR-A-8015072.

En el primer paso, el ácido carboxílico reacciona con el derivado de tiosemicarbazida (5') para dar el 1,3,4-tiadiazol deseado (7). La reacción se puede llevar a cabo en un solvente aprótico tal como dioxano, a reflujo, en presencia de un agente deshidratante, ej. $POCl_3$.

En el segundo paso, el 1,3,4-tiadiazol reacciona con R_2X, donde X es un grupo saliente tal como sulfonato, yoduro o bromuro de trifluorometano. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente aprótico tal como dioxano o DMF (si R_2-X es yoduro o bromuro de alquilo), preferentemente a temperatura ambiente (RT) o con calentamiento para dar el compuesto (I).

Protocolo D: 1 paso



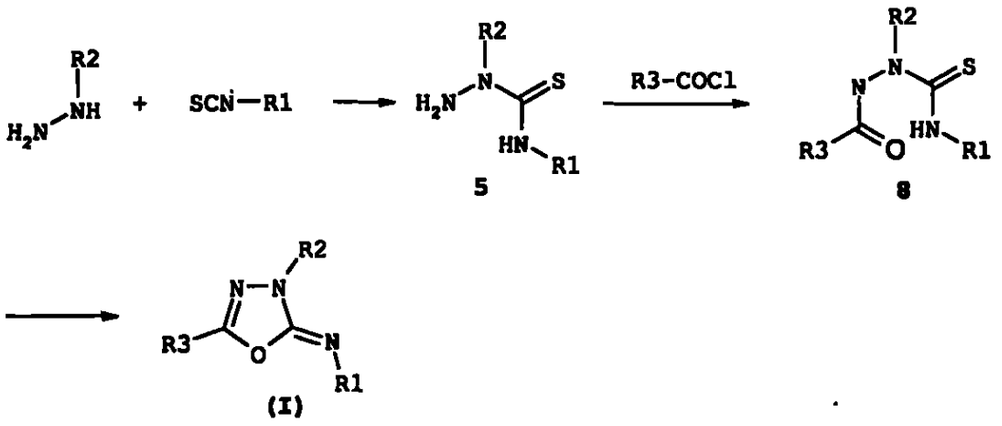
Los compuestos iniciales están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con las vías conocidas para el hombre experto.

En el primer paso, el ácido carboxílico reacciona con el derivado de tiosemicarbazida sustituida (5) para dar el 1,3,4-

tiadiazol final deseado (I). La reacción se puede llevar a cabo en un solvente aprótico tal como dioxano, a reflujo y a una temperatura comprendida entre 75°C y 120°C, en presencia de un agente deshidratante, ej. $POCl_3$.

El solvente, el tiempo de reacción, la temperatura, el catalizador si correspondiera, se pueden variar en todos los pasos descriptos anteriormente para todas las vías, según lo que aprecie el hombre experto.

Protocolo E: 3 pasos



Ver J.M. Kane, M.A. Staeger, Synthetic communication, 22 (1), 1-11 (1992).

Los compuestos iniciales están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con las vías conocidas para la

persona experta. See R. Noto, P. Lo Meo, M. Gruttadauria, G. Werber; J. Heterocyclic Chem., 33, 863 (1996).

En el paso 1, el isotiocianato sustituido reacciona con la hidrazina sustituida para formar la tiosemicarbazida sustituida deseada (5). La reacción se puede llevar a cabo en un alcohol, ej. metanol y/o agua a una temperatura comprendida entre -5°C y 15°C, preferentemente 0°C.

En el paso 2, la tiosemicarbazida sustituida reacciona con el cloruro de ácido para formar la tiosemicarbazida deseada (8). La reacción se puede llevar a cabo en un medio básico tal como piridina a temperatura ambiente, o en un solvente aprótico en presencia de una base tal como piridina o trietilamina.

En el paso 3, la tiosemicarbazida sustituida es ciclada para dar el compuesto (I). La reacción se puede llevar a cabo en un alcohol, ej. metanol, a una temperatura de ej. 75°C, en presencia de óxido mercúrico (HgO).

Composiciones Farmacéuticas

Los productos de la invención se administran en forma de composiciones, que son apropiadas según la naturaleza, y la gravedad de la condición que se ha de tratar. La dosis diaria en

humanos es generalente entre 2 mg y 1 g del ingrediente activo, que se puede tomar en una o más dosis individuales. Las composiciones se preparan en formas que son compatibles con la vía de administración deseada, tal como, por ejemplo, tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, enjuagues bucales, aerosoles, polvos para inhalación, supositorios, enemas, espumas (tales como espumas rectales), geles o suspensiones. Estas composiciones se preparan mediante métodos que son conocidos para los conocedores del arte y comprenden del 0,5% al 60% en peso del ingrediente activo (el compuesto de la invención) y del 40% al 99,5% en peso de un vehículo o portador farmacéutico que es apropiado y compatible con el principio activo y la forma física de la composición deseada.

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos deseables, cápsulas y supositorios. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, o agentes desintegradores de tabletas; también puede ser un material encapsulador. En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades ligantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los

polvos, tabletas, capsulas o formas encapsuladas para capsulas preferentemente contienen del 5% al 70% del componente activo Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azucar, pectina, dextrina, almidon, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, una cera con bajo punto de fusion, manteca de cacao y similares

Las tabletas, polvos y capsulas adecuadas se pueden usar como formas de dosificacion solidas adecuadas para la administracion oral La droga se puede administrar como una asperion (en un recipiente presurizado equipado con una valvula apropiada o en un recipiente no presurizado equipado con una valvula medidora)

Las preparaciones en forma liquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones

Las soluciones esteriles en agua o agua-propilenglicol de los compuestos activos se pueden mencionar como un ejemplo de preparaciones liquidas adecuadas para la administracion parenteral Las preparaciones liquidas tambien se pueden formular en una solucion acuosa de polietileno

Las soluciones acuosas para la administracion oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, agentes saborizantes, estabilizadores y agentes

espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden hacerse dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos para el arte de las formulaciones farmacéuticas.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao se funde primero y el ingrediente activo se dispersa en ella mediante, por ejemplo agitación. La mezcla homogénea fundida luego se vierte en moldes convenientes y se la deja enfriar y solidificar. Los enemas se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos para preparar soluciones adaptadas para la administración rectal. Las espumas se preparan de acuerdo con métodos conocidos (estas espumas pueden ser notablemente similares a aquellas usadas para administrar una droga tal como 5-ASA para tratar rectocolita).

Preferentemente la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En esa forma, la preparación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de la droga. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo, tabletas, cápsulas, y polvos envasados

en frascos o ampollas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, o la cápsula misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

Métodos de tratamiento

Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PDE7. Se pueden usar en el tratamiento de diversas enfermedades, ya que modulan procesos inflamatorios e inmunológicos debido a un aumento de los niveles intracelulares de cAMP.

Las enfermedades que se pueden tratar con éxito incluyen a saber enfermedades relacionadas con las células T, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, enfermedades del CNS, enfermedades alérgicas, enfermedades endócrinas y exócrinas del páncreas, enfermedades gastrointestinales, dolor visceral, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), o rechazo de trasplantes.

Los compuestos de la invención tienen bajos valores de IC50, típicamente como máximo 5 μM, preferentemente por debajo de 1 μM y aún debajo de 100 nM.

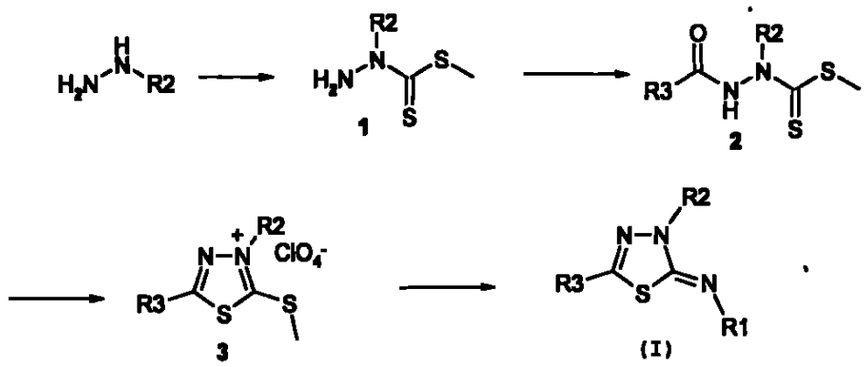
La invención finalmente se relaciona con un método para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente que comprende administrar a un mamífero, particularmente un humano, que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplos

Los compuestos de la invención han sido nombrados con el software "AutoNom Versión 4.0".

Protocolo A:



Intermedio 1: PROTOCOLO A

Intermedio 1a: R_2= metilo

Metil éster del ácido N-metil-hidrazincarboditioico

Se agregó metilhidrazina (370 mmol, 19,43 mml) a una solución de hidróxido de potasio (370 mmol, 20,7 g) en alcohol acuoso al 90% (130 ml). La mezcla se enfrió a 5°C, luego se agregó disulfuro de carbono (370 mmol, 22,2 ml) gota a gota con agitación vigorosa, durante 1 h, mientras no se dejaba subir la temperatura de la mezcla por encima de 7°C. La solución amarilla resultante se diluyó con agua (300 ml) y el yoduro de metilo (370 mmol, 23,34 ml) se agregó lentamente mientras la mezcla se agitaba vigorosamente. Después de la agitación se hubo continuado durante 3 h a 10°C-15°C, los cristales blancos de 2-metil-S-metilditiocarbazato (1a) se filtraron, se lavaron con una mezcla de 1:1 de etanol:éter de petróleo para dar 38 g del compuesto deseado.

Rendimiento: 84%.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 2,32 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 5,55 (s, 2H).

Intermedio 2: PROTOCOLO A

Intermedio 2a: R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

Metil éster del ácido N'-[1-(4-Cloro-fenil)-metanoil]-N-metil-hidrazincarboditioico

El cloruro de acilo apropiado (73,39 mmol, 9,30 ml) (R_3COCl) se agregó a una suspensión de 2-metil-S-metilditiocarbazato (73,39 mmol, 10 g) en tolueno (80 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 4 h, luego se la dejó enfriar toda la noche. Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua y luego con éter para dar 15 g del 3-acil-2-metil-S-metilditiocarbazato (2a) esperado.

Rendimiento= 74%.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 2,45 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 7,65 (dd, 2H), 7,90 (dd, 2H), 11,68 (s, 1H).

Intermedio 2b: R_2= metilo, R_3= 4-(metilsulfonil)-fenilo

Metil éster del ácido N'-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-metanoil]-N-metil-hidrazincarboditioico

El cloruro de ácido se preparó desde el ácido benzoico correspondiente:

El cloruro de acilo apropiado (1,68 mmol, 0,39 g) se agregó a una suspensión de 2-metil-S-metilditiocarbazato (1,77 mmol, 0,24 g) en tolueno (2 ml). Después de 5 h a reflujo, la mezcla

se enfrió toda la noche, se trituró en éter y se agitó durante 2 h a RT para dar 440 mg del producto esperado (**2b**) como un sólido blanco.

Rendimiento= 82%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 2,5 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 8,15 (m, 4H), 11,9 (s, 1H).

Intermedio 2c: R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

Metil éster del ácido *N'*-[1-(4-Ciano-fenil)-metanoil]-N-metil-hidrazincarboditioico

El cloruro de acilo apropiado (22,77 mmol, 3,77 g) (R_3COCl) se agregó a una suspensión de 2-metil-S-metilditiocarbazato (22,77 mmol, 3,10 g) en tolueno (25 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 3h-3h30, luego se la dejó enfriar toda la noche. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua luego con éter y se secaron para dar 4,15 g del 3-acil-S-metilditiocarbazato esperado (2c).

Rendimiento= 68%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 2,45 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 8,05 (m, 4H), 11,85 (s, 1H).

Intermedio 2d: R_2= metilo, R_3= 4-acetilamino-fenilo

30/90

Metil éster del ácido N'-(4-Acetilamino-benzoil)-N-metil-hidrazincarboditioico

El cloruro de ácido se preparó desde el ácido benzoico correspondiente.

A una suspensión del cloruro de acilo apropiado (10 mmol, 1,4 g) en tolueno (30 ml), se agregó trietilamina (20 mmol, 2,8 ml) seguido por 2-metil-S-metilditiocarbazato (12 mmol, 2,4 g). La mezcla se mantuvo a 90°C durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano, se lavó una vez con agua, se concentró bajo presión reducida y se lavó con AcOEt para dar 1,28 g del compuesto del título.

Rendimiento= 45%.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 2,10 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 7,85 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 10,30 (s, 1H), 11,40 (s, 1H).

Intermedio 2e: R_2= metilo, R_3= 4-acetilamino-3-piridilo

Metil éster del ácido N'-(6-acetilamino-piridin-3-carbonil)-N-metil-hidrazincarboditioico

El cloruro de ácido se preparó desde el ácido benzoico correspondiente.

A una suspensión del cloruro de acilo apropiado (63 mmol, 11 g) en tolueno (150 ml) se agregó trietilamina (130 mmol)

seguida por 2-metil-S-metilditiocarbazato (62 mmol, 9 g). Después de 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano, se lavó una vez con agua, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (95:5 diclorometano (DMC)/MeOH) para dar 9 g del compuesto del título.

Rendimiento= 50%.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 2,15 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 8,25 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 298,99

Intermedio 3: PROTOCOLO A

Intermedio 3a: R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

5-(5-clorofenil)-3-metil-2-(metiltio)-perclorato de 1,3,4-tiadiazolio

A una suspensión del (2a) (54,4 mmol, 15 g) en éter (150 ml) a 0°C, se agregó lentamente anhídrido acético (30 ml) y luego se agregó $HClO_4$ 70% (65,33 mmol, 5,61 ml) gota a gota a 0°C durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó a RT toda la noche y el precipitado se separó por filtración, se lavó con éter y luego se secó al aire para dar 19 g del compuesto del título (3a) como un sólido blanco.

Rendimiento= 97%.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 2,92 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,52 (dd, 2H), 7,82 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1 = 257/259

Intermedio 3b: R_2= metilo, R_3= 4-(metilsulfonil)fenilo

5-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-2-(metiltio)-perclorato de 1,3,4-tiadiazolio

A una suspensión del (2b) (0,69 mmol, 0,22 g) en éter (3 ml) a 0°C, se agregó lentamente anhídrido acético (0,4 ml) y luego se agregó $HClO_4$ 70% (0,90 mmol, 0,080 ml) gota a gota a 0°C durante 1 hora. Luego se dejó que la mezcla resultante aumentara a RT y se la agitó durante 3 h. El precipitado se aisló por filtración, luego se secó al aire para dar 220 mg del perclorato de 3-metil-2-metiltio[1,3,4]tiadiazolio (**3b**) esperado como un sólido blanco.

Rendimiento= 78%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,14 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 8,20 (dd, 2H), 8,25 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1 = 301/303

Intermedio 3c: R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

5-(4-cianofenil)-3-metil-2-(metiltio)-perclorato de 1,3,4-tiadiazolio

A una suspensión del intermedio (2c) (15,64 mmol, 4,15 g) en éter (50 ml) y anhídrido acético (13,3 ml), se agregó $HClO_4$ 70% (18,76 mmol, 1,6 ml) gota a gota a 0°C y se agitó durante 15-30 minutos a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1H30 a temperatura ambiente y el precipitado, separado por filtración, se lavó con éter y luego se secó al aire para dar 5,22 g del compuesto del título (3c) como un sólido blanco.

Rendimiento= 96%.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,15 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 8,15 (m, 4H).

Intermedio 3d: R_2= metilo, R_3= 4-acetilamino-fenilo

Ácido 5-(4-acetilaminofenil)-3-metil-2-(metiltio)-trifluorometanosulfónico de 1,3,4-tiadiazolio

A una suspensión de (2d) (4,3 mmol, 1,28 g) en diclorometano (15 ml) se agregó trimetilsilil trifluorometano-sulfonato (12,9 mmol, 2,34 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó toda la noche. El precipitado se aisló mediante filtración y luego se secó bajo presión reducida para dar 1,3 g del triflato de 3-metil-2-metiltio[1,3,4]tiadiazolio (3d) esperado como un sólido blanco.

Rendimiento= 72%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 2,10 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 7,80 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H), 10,40 (s, 1H).

Intermedio 3e: R_2= metilo, R_3= 4-acetilamino-3-piridilo

5-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-metil-2-(metiltio)-perclorato de 1,3,4-tiadiazolio

A una suspensión de (2e) (3,4 mmol, 1 g) en éter (11 ml) se agregó lentamente anhídrido acético (2 ml) seguido por $HClO_4$ 70% (4 mmol, 0,7 g) gota a gota a 0°C durante 1 hora. La mezcla resultante luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se agregó $HClO_4$ adicional (0,7 mmol, 0,1 g) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 h. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con AcOEt, luego se secó bajo presión reducida para dar 1 g del (3e) esperado.

Rendimiento= 77%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 2,15 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 8,30 (dd, 1H), 8,40 (dd, 2H), 8,90 (d, H), 11,05 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 280,92

Compuesto I: PROTOCOLO A

35-94

Ejemplo I1: R_1= ácido 3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

Ácido 3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

A una suspensión de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3a) (0,7 mmol, 0,25 g) en etanol (3,5 ml), se agregaron ácido 3-aminobenzoico (1,05 mmol, 0,144 g) y trietilamina (0,7 mmol) y la mezcla se mantuvo a 70°C durante 7 horas. Al enfriar a RT toda la noche, el sólido formado se aisló por filtración para dar 0,180 g del compuesto esperado.

Rendimiento= 74,3%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,72 (s, 3H), 7,30 (dd, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,71 (dd, 2H), 12,91-13,04 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 346/348

HPLC (pureza por uv, λ= 214 nm)= 99,03%

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I.1 usando los intermedios y reactivos apropiados. Los productos deseados se obtuvieron después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice.

86,95

I1.1	ácido (1R*,2R*)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanocarboxílico
I1.2	(S)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fenil-etanol
I1.3	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(3-etil-fenil)-amina
I1.4	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-pirrolidin-3-il-amina
I1.5	N-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-N',N'-dimetil-bencen-1,4-diamina
I1.6	Ácido 2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-6-metil-benzoico
I1.7	2-{2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenil}-etanol
I1.8	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(4-etil-fenil)-amina
I1.9	{1-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclopentil}-metanol

Ejemplo I1.10: R_1= ciclohexilo de ácido 3-carboxílico, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

Ácido 3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanocarboxílico

El compuesto I1.10 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I1 (3 h a 75°C) usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A).

La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol y luego elución isocrática con DCM/MeOH (90/10).
Rendimiento= 7,0%
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 0,95-1,20 (m, 4H), 1,62-1,74 (m, 3H), 1,74-1,80 (m 1H), 2,10-2,13 (b, 1H), 2,39-2,48 (b, 1H), 2,84-2,90 (m, 1H), 3,10 (3H, s), 7,33 (dd, 2H), 7,44 (dd, 2H), 11,89-11,84 (b, 1H).
MS (m/z) / M+1 = 352/354
HPLC (pureza por uv, λ= 214 nm)= 97,61%

Ejemplo I2: R_1= ácido 2-benzoico, R_2= metilo, R_3 4-cloro-fenilo

Ácido 2-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

A una suspensión de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3a) (0,7 mmol, 0,25 g) en etanol (3 ml), se agregaron ácido 2-aminobenzoico (0,84 mmol, 0,115 g) y trietilamina (0,7 mmol, 0,098 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 7 horas. Al

enfriar, el sólido formado se filtró para dar 210 mg del compuesto esperado.

Rendimiento= 87%.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO)δ ppm: 3,8 (s, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,78 (dd, 2H), 7,95 (dd, 1H), 13,52-13,59 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 346/348

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 97,64%

Ejemplo I2.1: R_1= ácido (4-fluoro)-3 benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

Ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fluoro-benzoico

El compuesto I2.1 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I2 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A).

El precipitado obtenido al enfriar se lavó con EtOH para dar 0,250 g del compuesto del título.

Rendimiento= 60%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ pm: 3,71 (s, 3H), 7,29-7,33 (m, 3H), 7,48-7,51 (m 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,70 (dd, 2H), 13,27-13,29 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 364/366

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 95,77%

Ejemplo I2.2: R_1= ácido (2,4,5-fluoro)-3 benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

Ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2,5,6-trifluoro-benzoico

El compuesto I2.2 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I2 usando los intermedios y reactivos apropiados. Se usó acetonitrilo como solvente y la reacción se calentó a 80°C durante 24 h (protocolo A).

El sólido formado después de enfriar se filtró y se lavó con MeOH para dar 0,250 g del compuesto del título.

Rendimiento= 48,6%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,74 (s, 3H), 7,44-7,54 (m, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,73 (dd, 2H), 14,15-14,30 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 400/402

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 95,82%

Ejemplo I3: R_1= propilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

[5-(5-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-propil-amina

90

A una suspensión de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3a) (0,28 mmol, 0,10 g) en metanol (4 ml), se agregaron propilamina (1,35 mmol, 0,115 ml) y trietilamina (0,28 mmol, 0,038 ml) y la reacción se calentó a 55°C durante 5 horas. Al enfriar, la mezcla se evaporó hasta secarse y el compuesto crudo se cromatografió sobre gel de sílice (columna de Alltech, 2 g de sílice) con una mezcla de ciclohexano:EtOAc (98:2) para dar el compuesto esperado.

Rendimiento= 0,03 g, 45,2%.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,89 (t, 3H), 5,53-5,65 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 7,49 (dd, 2H), 7,62 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 268/270

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 97,60%

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I3 usando los intermedios y reactivos apropiados.

I3.1	(S)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-butan-1-ol
I3.2	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina
I3.3	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclobutil-amina

91

I3.4	3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-azepan-2-ona
I3.5	(4-Cloro-bencil)-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina
I3.6	Bencil-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina
I3.7	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclopentil-amina
I3.8	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-cicloheptil-amina
I3.9	(S)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-3-fenil-propan-1-ol
I3.10	(S)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-3-metil-butan-1-ol

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I3 usando los intermedios y reactivos apropiados y con isopropanol como solvente.

I3.11	2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-metil-propan-1-ol
I3.12	2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-hidroximetil-propano-1,3-diol

I3.13	terc-Butil-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina
I3.14	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-isopropil-amina
I3.15	ácido 4-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico
I3.16	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(1-etil-propil)-amina
I3.17	4-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenol
I3.18	N-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexano-1,2-diamina
I3.19	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(4-fluoro-fenil)-amina
I3.20	N-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexano-1,4-diamina
I3.21	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(3,4-dicloro-fenil)-amina
I3.22	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(4-metoxi-fenil)-amina
I3.23	ácido (1R*,2S*)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanocarboxílico
I3.24	N'-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-

	ilidenl-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina

Ejemplo I3.25: R_1= (1R*,2S*)-ciclohexil-2-ol, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

(1R*,2S*)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol

El compuesto I3.25 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I3 (protocolo A) con isopropanol como solvente.

El producto del título se aisló por cromatografía sobre gel de sílice (Alltech, 2 g de sílice) eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 1% de metanol.

Rendimiento= 0,015 g, 12%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,30 (b, 2H), 1,40-1,50 (b, 2H), 1,50-1,72 (b, 4H), 2,80-2,83 (b, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,55-3,60 (b, 1H), 4,02-4,04 (b, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 324/3256

HPLC (uv purity, λ= 214 nm)= 96,62%

El siguiente compuesto se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I3 con isopropanol como solvente.

I3.26	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(4-trifluorometil-fenil)-amina

Ejemplo I4: R_1= ácido 3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-(metanosulfonil)-fenilo

Ácido 3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

A una suspensión de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3b) (0,547 mmol, 0,22 g) en etanol (2,5 ml), se agregó ácido 3-aminobenzoico (0,547 mmol, 0,075 g) y trietilamina (0,601 mmol, 0,084 ml), y la reacción se mantuvo durante 6 horas a 75°C. Después de enfriar toda la noche, el precipitado se filtró, se lavó con etanol, luego se purificó sobre gel de sílice, se eluyó con un gradiente de DCM luego DCM:MeOH (95:5) para dar 70 mg del compuesto esperado.

Rendimiento= 33%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,78 (s, 3H), 7,31 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,97 (dd, 2H), 8,03 (dd, 2H), 12,92-12,03 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 390

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 95,14%

95 205

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I4 con un exceso de trietilamina (10 eq) y de la amina apropiada (10 eq). La reacción se refluyó durante 5 h.

I4.1	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclopropil-amina
I4.2	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexilmetil-amina

Ejemplo I5: R_1= 3-hidroxifenilo, R_2= metilo, R_3= 4-clorofenilo

3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenol

En este ejemplo, se usó resina de morfolina de poliestireno para reemplazar la trietilamina y la resina de isocianato para remover el derivado de amino restante.

La suspensión de resina de morfolina (0,70 mmol, 0,20 g) 3-aminofenol (0,84 mmol, 0,09 g) en etanol (3,5 ml) se agitó a RT durante 5 minutos antes del agregado de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3a) (0,70 mmol, 0,25 g). Después de 5 horas a 70°C, se dejó enfriar la mezcla antes de la filtración de la resina. El compuesto crudo obtenido después de la evaporación del solvente se purificó sobre gel de cromatografía (columna

de Alltech, 2 g de sílice) y se eluyó con un gradiente de DCM y MeOH:DCM (99:1) para dar una mezcla (0,07 g) del derivado de amino restante y el compuesto esperado. A esta mezcla en DCM (7 ml) / MeOH (0,5 ml), se agregó la resina de isocianato (2,44 mmol, 2,00 g) y la suspensión se agitó a RT toda la noche. Después de la filtración de la resina, el filtrado se evaporó hasta secarse para dar 30 mg del producto puro.

Rendimiento= 13,5%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,68 (s, 3H), 6,45-6,51 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,71 (dd, 2H), 9,40-9,48 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 318/320

HPLC (pureza uv, λ = 214 nm)= 98,44%

Ejemplo I6: R_1= ácido 4-hidroxi-3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-clorofenilo

Ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-hidroxi-benzoico

El compuesto I6 se preparó mediante el procedimiento desripto en el ejemplo I2 (protocolo A). El precipitado obtenido después de enfriar se lavó con DCM luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de Alltech, 5 g de sílice) se eluyó con una mezcla de DCM/MeOH de 100/0 a 85/15.

Rendimiento= 17,0%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,07 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 6,70 (d, 1H), 6,93-6,98 (m 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38-7.41 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 2H).

MS (m/z) / M+1= 362/364

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 95,89%

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I6, usando los intermedios y reactivos apropiados. Se usó resina de morfolina o piridina para reemplazar la trietilamina.

I6.1	(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina
I6.2	4-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-dietilaminometil-fenol
I6.3	2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenol
I6.4	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(2-etil-fenil)-amina
I6.5	(R)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-butan-1-ol
I6.6	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(3-metoxi-fenil)-amina

I6.7	[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(3-fluoro-fenil)-amina
I6.8	(3-Cloro-fenil)-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina
I6.9	ácido {3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenil}-acético
I6.10	N-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-N',N'-dimetil-bencen-1,3-diamina
I6.11	3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzamida

Ejemplo I7: R_1= exo-2-norbornilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

Biciclo[2.2.1]hept-2-il-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

El compuesto I7 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I3 usando los intermedios y reactivos apropiados (protorolo A).

El producto del título se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice (Alltech, 2g de sílice) con un gradiente de ciclohexano: EtOAc de 100:0 a 97:3

Rendimiento= 44,8%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,09-1,18 (b, 3H), 1,27-1,33 (b, 1H), 1,40-1,52 (b, 2H), 1,58-1,62 (m, 1H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,99-2,10 (b, 1H), 2,24-2,27 (b, 1H), 3,45 (s, 3H), 7,53 (d, 2H) 7,64 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 320/322

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 93,17%

Ejemplo I8: R_1= (1R*,2R*)-ciclohexil-2-ol, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

(1R*,2R*)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol

El compuesto I8 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I3 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A).

La trietilamina se reemplazó por resina de morfolina (2,1 mmol, 0,61 g, cargando 3,47 mmol/g); la mezcla de resina de morfolina y clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (2,1 mmol, 0,318 g) se agitó en etanol (3,5 ml) a RT durante 5 minutos antes del agregado de perclorato de 3-metil-2-metitio[1,3,4]tiadiazolio (3a) (0,7 mmol, 0,25 g). El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna de

Alltec, 2 g de sílice) eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 1% de metanol.

Rendimiento= 0,050g, 22%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,25 (m, 4H), 1,50-1,66 (m, 3H), 1,71-1,79 (b, 1H), 2,28-2,33 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 4,38 (s, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,54 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 324/326

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,9%

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemlo I8 usando los intermedios y reactivos apropiados.

I8.1	5-(5-Ciclohexil-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino)-2-metoxi-fenol
I8.2	ácido 3-(5-Ciclohexil-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino)-benzoico
I8.3	ácido 3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-4-hidroxi-benzoico
I8.4	(5-Ciclohexil-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-(3-metanosulfonil-fenil)-amina

Ejemplo I9: R_1= (1R*, 2R*)-ciclohexil-2-ol, R_2= metilo, R_3= 4-(metanosulfonol)-fenilo

(1R*, 2R*)-2-[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol

The compuesto I9 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I4 (protocolo A).

Perclorato de 3-metil-2-metiltio[1,3,4]tiadiazolio (3b) (0,372 mmol, 0,15 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,410 mmol, 0,062 g) y trietilamina (0,7814 mmol, 0,109 ml) reaccionaron en etanol (1,5 ml). El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice dos veces con una mezcla de DCM:MeOH (98:2) para dar el producto del título.

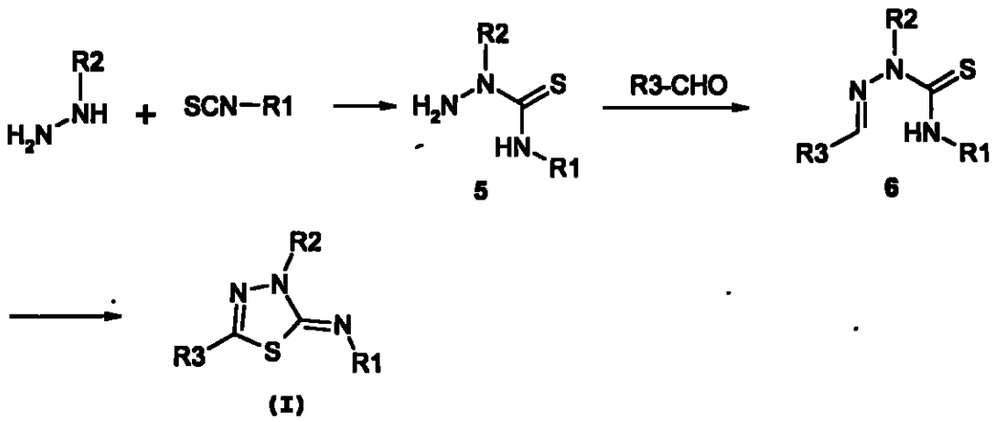
Rendimiento= 0,030 g, 23%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,37 (m, 5H), 1,60-1,78 (b, 3H), 1,81-1,90 (b, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,32-3,40 (b, 1H), 3,52 (s, 3H), 4,53 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,01 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 368/370

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,17%

Protocolo B



(I)

Intermedio 5: Protocolo B

Intermedio 5a: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo

N-(ciclohexil)-1-metil hidrazincarbotioamida

El ciclohexilisotiocianato requerido (70,8 mmol, 10 g) se disolvió en metanol (35 ml) y esta solución se agregó gota a gota (30 min) a una solución de metilhidrazina (134,5 mmol, 7 ml) en agua (35 ml) a 0°C. Después de mezclar, la solución se dejó agitar a RT toda la noche. El precipitado se removió por filtración. El sólido se lavó con EtOH frío para dar 11,7 g del derivado esperado 5a.

Rendimiento= 88,7%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,25 (m,5H), 1,50-1,60 (m,1H), 1,60-1,70 (m,2H), 1,80-1,90 (m,2H), 3,40 (s,3H), 3,90-4,00 (m,1H), 4,80 (s,2H), 7,85 (d,1H).

MS (m/z) / M+1 = 188,33

Intermedio 5b: R_1= ciclohexilo, R_2= H

N-ciclohexil hidrazincarbotioamida

El ciclohexilisotiocianato requerido (141 mmol, 20 ml) se disolvió en metanol (30 ml) y esta solución se agregó gota a gota (35 min) a una solución agitada de hidrazinhidrato (423 mmol, 13,2 ml) en metanol (200 ml) a 0°C. Después de mezclar, la solución se dejó agitar a RT toda la noche. El precipitado se removió por filtración. El sólido se lavó con EtOH frío para dar 14,9 g del derivado esperado (5b).

Rendimiento= 61%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm : 1,10-1,35 (m,5H), 1,50-1,60 (m,1H), 1,60-1,75 (m,2H), 1,75-1,90 (m,2H), 4,00-4,10 (m,1H), 4,40 (s,2H), 7,50 (d,1H), 8,50 (s,1H).

MS (m/z) / M+1 =174,25

Intermedio 5c: R_1= metil éster del ácido 3-benzoico, R_2= H

Hidrazincarbotioamida de N-(metil éster del ácido 3-benzoico)

3-Metoxicarbonilisotiocianato (77,6 mmol, 15 g) se agregó gota a gota (30 min) a una solución agitada de hidrato de hidrazina (97 mmol, 4,7 ml) en metanol (40 ml) a -10°C. Después de agitar a -10°C durante 5 h, la solución se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. El precipitado se filtró y se lavó con metanol frío para dar 15,4 g del compuesto esperado (rendimiento: 88%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,85 (s, 3H), 4,85 (brs, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 226

Intermedio 6: PROTOCOLO B

Intermedio 6a: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 2,4-diclorofenilo

N-ciclohexil-2-[(2,4-clorofenil)-metilen] hidrazincarbotioamida

Una suspensión de 2-metiltiosemicarbazida (5a) (2,67 mmol, 500 mg) en etanol (5 ml) y 2,4-diclorobenzaldehído (2,94 mmol, 515 mg) se calentó a 75°C durante 18 horas. Después de enfriar, el precipitado formado se filtró y se lavó con etanol frío para dar 876 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 95,5%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,25 (m, 1H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,35-1,55 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10-4,30 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,50 (d, 1H).

EJEMPLO I: PROTOCOLO B

Ejemplo I10: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_2= 2,4-diclorofenilo

Ciclohexil-[5-(2,4-dicloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

La tiosemicarbazona apropiada (preparada mediante el procedimiento decripto en el ejemplo 6a) (2,3 mmol, 800 mg) se suspendió en etanol (5 ml) y se agregó el oxidante $FeCl_3$, $6H_2O$ (5,06 mmol, 1,38 g) disuelto en etanol (5 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 19 h (control de TLC). El oxidante (1,15 mmol, 0,31 g) se agregó para permitir que se completara la reacción. La mezcla se concentró mediante la destilación del solvente y el material crudo se solubilizó en acetato de etilo. Las sales inorgánicas se removieron mediante la extracción con agua. La capa orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó bajo sulfato de magnesio, se filtró y se destiló para dar un residuo que se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (usando un gradiente de solvente de acetato de etilo-ciclohexano comenzando con una razón de 5/95)

para aislar 230 mg de la tiadiazolina pura. El subproducto principalmente formado durante esta reacción es la 1,2,4-triazolin-5-tiona.

Rendimiento: 35%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,40 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 4H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H)

MS (m/z) / M+1= 344,1

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I10.1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 2-cloro-fenilo [5-(2-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

El compuesto I10.1 se preparó mediante el procedimiento descripto en I10 usando los intermedios y reactivos apropiados.

El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 6% de AcOEt.

Rendimiento: 6%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,35 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,70 (m, 4H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (d, 1H)

MS (m/z) / M+1= 310,2

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I11: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= (trifluorometil)-fenilo

Ciclohexil-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

La tiosemicarbazona apropiada (preparada mediante el procedimiento descripto en el ejemplo 6a) (2 mmol, 700 mg) se suspendió en etanol (5 ml) y se agregó el oxidante $FeCl_3$, $6H_2O$ (4,4 mmol, 1,21 g) disuelto en etanol (5 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 19 h. La mezcla se concentró mediante la destilación del solvente y el material crudo se solubilizó en acetato de etilo. Las sales inorgánicas se removieron mediante la extracción con agua. La capa orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó bajo sulfato de magnesio, se filtró y se destiló para dar un residuo que se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (usando un gradiente de solvente de acetato de etilo-ciclohexano como eluyente con un soporte 5/95) para aislar 290 mg de la tiadiazolina pura.
Rendimiento: 42%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,25-1,50 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 4H), 2,65-2,75 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 7,85-7,95 (m, 4H)

MS (m/z) / M+1= 342,6

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I12: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-piridilo

Ciclohexil-(3-metil-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina

El compuesto I12 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I11 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo B).

La mezcla se concentró mediante la destilación bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla acuosa luego se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destió para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo,95/5).

Rendimiento: 80%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,60 (d, 2H), 8,65 (d, 2H)

MS (m/z) / M+1= 275,2

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I13: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-cloro-fenilo

[5-(3-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

Los compuestos I13 se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I10 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo B).

El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 6% de AcOEt.

Rendimiento: 23%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,70 (s, 1H)

MS (m/z) / M+1= 308

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I14: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

4-(5-Ciclohxilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo

Los compuestos I14 se prepararon mediante el procedimiento decripto en el ejemplo I10 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo B).

El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 8% de AcOEt.

Rendimiento: 10%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,80 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)

MS (m/z) / M+1= 299,2

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,3%

Ejemplo I15: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-metilsulfonil-fenilo

Ciclohexil-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

Los compuestos I15 se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I10 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo B).

El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 10% de AcOEt. El protocolo D dio mejor rendimiento para preparar I15.

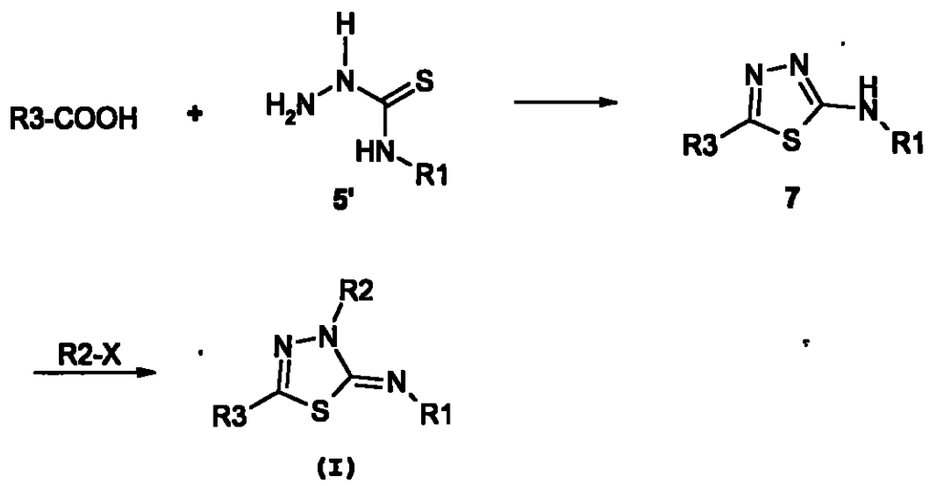
Rendimiento: 3%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,35 (m, 5H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 7,80 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 352,5

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 87,3%

Protocolo C



Intermedio 7: PROTOCOLO C

Intermedio 7a: R_1= ciclohexilo, R_3= 4-cloro-3-sulfamoil-fenilo

2-Cloro-5-(5-ciclohexilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencensulfonamida

A una mezcla de ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzoico (6,36 mmol, 1,5 g), tiosemicarbazida (5b) (6,36 mmol, 1,10 g) en dioxano (40 ml) a 60°C, se agregó $POCl_3$ (6,36 mmol, 600 µl) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2h30 y 16 h a RT. El solvente se removió mediante destilación bajo presión reducida para dar un material crudo que se basificó con una solución diluida de NH_4OH. El precipitado amarillo obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua antes de secar bajo vacío sobre P_2O_5 para dar 2 g del producto deseado.

Rendimiento= 84%;

^1H (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,37 (m, 5H), 1,55 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 7,66-7,82 (m, 3H), 7,90 (m, 1H); 8,25-8,37 (br, 2H).

MS (m/z) / M+1 = 373/375

Intermedio 7b: R_1= ciclohexilo, R_3= 2,4-dicloro-5-sulfamoil-fenilo

2,4-Dicloro-5-(5-ciclohexilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencensulfonamida

A una mezcla de ácido 2,4-diclorobenzoico (1,85 mmol, 500 mg), tiosemicarbazida (5b) (1,85 mmol, 320 mg) en dioxano anhidro (10 ml) a 70°C-80°C, se agregó $POCl_3$ (1,85 mmol, 173 µl) y la mezcla se calentó a 95°C durante 5 horas. El solvente se removió mediante destilación bajo presión reducida para dar un material crudo que se basificó a pH 8-7 con una solución saturada de $NaHCO_3$. El precipitado obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 351 mg del compuesto del titulo.

Rendimiento: 46,3%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,40 (m, 5H), 1,50-1,65 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,20-8,40 (m, 1H), 8,60 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 407,1

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 97,1%

Intermedio 7c: R_1= ciclohexilo, R_3= 3-tienilo

Ciclohexil-(5-tiofen-3-il-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina

A una mezcla de ácido 3-tiofencarboxílico (3,9 mmol, 500 mg), tiosemicarbazida **5b** (3,9 mmol, 675 mg) en dioxano anhidro (10 ml) a 60°C-65°C, se agregó $POCl_3$ (5 mmol, 473 µl) y la mezcla se calentó a 95°C durante 5 horas. El solvente se removió mediante destilación bajo presión reducida para dar un material crudo que se basificó a pH 8-7 con una solución saturada de $NaHCO_3$. El precipitado obtenido se recogió bajo vacío para proporcionar 965 mg del compuesto deseado **(7c)**.

Rendimiento: 93%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,40 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,75(m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,85 (s, 1H).

Intermedio 7d: R_1= ciclohexilo, R_3= 3-cloro-2,6-dimetoxifenilo

[5-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina

A una mezcla de ácido 3-cloro-2,6-dimetoxibenzoico (2,3 mmol, 500 mg), tiosemicarbazida **5b** (2,3 mmol, 399 mg) en dioxano anhidro (10 ml) a 70°C-80°C, se agregó $POCl_3$ (2,3 mmol, 215 µl) y la mezcla se calentó a 95°C durante 5 horas. El solvente se removió mediante destilación bajo presión reducida para dar un material crudo que se basificó a pH 8-7 con una solución saturada de $NaHCO_3$. El precipitado obtenido se recogió mediante

filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacio. El sólido se sometió a cromatografía rápida eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano para dar 115 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 14%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 354,1

Intermedio 7e: R_1= ciclohexilo, R_3= 3-bromo-4-metoxifenilo

[5-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina

A una mezcla de ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico (2,16 mmol, 500 mg), tiosemicarbazida **5b** (2,16 mmol, 375 mg) en dioxano anhidro (10 ml) a 60°C-65°C, se agregó $POCl_3$ (2,8 mmol, 262 µl) y la mezcla se calentó a 95°C durante 5 horas. El solvente se removió mediante destilación bajo presión reducida para dar un material crudo que se basificó a pH 8-7 con una solución saturada de $NaHCO_3$. El precipitado obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacio. El sólido se solubilizó en 50 ml de diclorometano/metanol (7/3) al cual se agregó resina de morfolina (13,88 mmol, 4 g). La mezcla se

agitó toda la noche para remover el exceso de ácido. La sal de morfolina de resina se filtró y la capa orgánica se concentró mediante la destilación bajo presión reducida para dar 740 mg del producto purificado (7e).

Rendimiento: 92,8%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,40 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H).

Intermedio 7f: R_1= ciclohexilo, R_3= 2-pirazinilo

Ciclohexil-(5-pirazin-2-il-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina

A una mezcla de ácido 2-pirazino carboxílico (2,885 mmol, 0,358 g), tiosemicarbazida (5b) (2,885 mmol, 0,5 g) en dioxano anhidro (10 ml), se agregó oxicloruro de fósforo (3,751 mmol, 0,350 ml) a 90°C y la mezcla se calentó a 95°C durante 5 horas. La mezcla se basificó a pH 7 con una solución saturada de bicarbonato de sodio, luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta secarse para dar el producto esperado.

Rendimiento= 0,6 g, 79,6%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,44 (m, 5H), 1,56-1,63 (b, 1H), 1,70-1,77 (b, 2H), 2,00-2,05 (b, 2H), 3,60-3,68 (b, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,67-8,69 (m, 2H), 9,28 (s, 1H).

Intermedio 7g: R_1= ciclohexilo, R_3= 3,4-dihidroxifenilo

4-(5-Ciclohexilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencen-1,2-diol

A una mezcla de ácido 3,4-dihidroxibenzoico (2,885 mmol, 0,445 g), tiosemicarbazida (5b) (2,885 mmol, 0,500 g) en dioxano anhidro (10 ml), se agregó oxicloruro de fósforo (3,751 mmol, 0,350 ml) a 90°C y la mezcla se calentó a 95°C durante 5 horas. La mezcla se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio a pH 7, luego se agitó a RT toda la noche. El precipitado se filtró, se lavó con hexano, luego se secó para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 71%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,39 (m, 5H), 1,55-1,62 (b, 1H), 1,70-1,78 (b, 2H), 1,95-2,00 (b, 2H), 3,48-3,53 (b, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 9,20-9,40 (b, 2H).

Intermedio 7h: R_1= ciclohexilo, R_3= 4-cloro-fenilo

[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina

Se suspendió tiosemicarbazona (6b) (obtenida de 5b siguiendo el protocolo 6b) (10 mmol, 3 g) se suspendió en etanol (50 ml) y se agregó el oxidante $FeCl_3$, $6H_2O$ (23 mmol, 6,3 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró mediante la destilación del solvente y el material crudo se

solubilizó en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó bajo sulfato de magnesio, se filtró y se destiló para dar un residuo sometido a otro proceso oxidativo con $FeCl_3$, $6H_2O$ (3g) en etanol (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y 12 h a RT. La mezcla se concentró mediante la destilación del solvente y el material crudo se solubilizó en acetato de etilo. Las sales inorgánicas se removieron mediante la extracción con agua. La capa orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó bajo sulfato de magnesio, se filtró y se destiló para dar un residuo que se trituró y se lavó con ciclohexnao para dar 2,5 g del producto del título.

Rendimiento: 85%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 0,95-1,22 (m, 5H), 1,35-1,45 (b, 1H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 3,32-3,42 (b, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,75 (d, 1H)

MS (m/z) / M+1 = 294,1

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 97,21%

Intermedio 7i: R_1= ciclohexilo, R_3= 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenilo

2-Cloro-4-(5-ciclohexilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-6-metoxi-fenol

A una mezcla del ácido 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzoico (2,468 mmol, 500 g), tiosemicarbazida (5b) (2,468 mmol, 427 mg) en dioxano (10 ml) a 65°C, se agregó $POCl_3$ (3,2 mmol, 300 µl) y la mezcla se calentó a 95°C durante 3h30. El solvente se removió mediante destilación bajo presión reducida para dar un material crudo que se basificó con una solución de NH_4OH. El precipitado obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua antes de secar bajo vacío sobre P_2O_5 para dar 675 mg del producto deseado.

Rendimiento= 80%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,36 (m, 5H), 1,53-1,63 (m, 1H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,95-2,05(m, 2H), 3,45-3,57 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 7,25 (s, 1H); 7,30 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)

Intermedio 7j: R_1= metil éster del ácido 3-benzoico, R_3= 3-ciano-fenilo

Metil éster del ácido 3-[5-(3-Ciano-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-benzoico

A una mezcla de ácido 3-cianobenzoico (2,92 mmol, 0,43 g), (5c) (3 mmol, 0,7 g) en dioxano (10 ml) a 85°C, se agregó $POCl_3$ (3,8 mmol, 350 µL) y la mezcla se calentó a 95°C durante 3h30. El solvente se removió mediante destilación bajo presión

reducida para dar un material crudo que se basificó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. El precipitado obtenido se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua y con éter antes de secarse bajo vacío para dar 0,5 g del producto deseado (rendimiento: 49%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,88 (s, 3H), 7,53 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,89 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 337

Intermedio 7k: R_1= metil éster del ácido 3-benzoico, R_3= 2-piridilo

Metil éster del ácido 3-(5-piridin-2-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-benzoico

A una mezcla de ácido picolínico (2,92 mmol, 0,36 g), (5c) (3 mmol, 0,7 g) en dioxano (10 ml) a 85°C, se agregó $POCl_3$ (3,8 mmol, 350 µL) y la mezcla se calentó a 95°C durante 5 h. El solvente se removió mediante destilación bajo presión reducida para dar un material crudo. Se agregó metanol y el precipitado obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y se secó bajo vacío para dar 0,59 g (61%) del producto deseado. El material crudo se unió en el paso siguiente sin purificación.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,8 (s, 3H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,42 (s, 1H) , 8,63 (d, 1H), 10,9 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 313/314/315

EJEMPLO I: PROTOCOLO C

Ejemplo I16: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 2,4-dicloro-5-sulfamoil-fenilo

2,4-Dicloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencensulfonamida

A una solución de 1,3,4-tiadiazol 7b (0,195 mmol, 80 mg) en dioxano anhidro (10 ml), se agregó sulfonato de metiltrifluorometano (0,23 mmol, 27 µL). La mezcla resultante se agitó durante 24 h. A esta solución se agregó 0,527 mmol (64 µL) de sulfonato de metiltrifluorometano para permitir que se complete la reacción, y 0,585 mmol (82 µL) de trietilamina. El filtrado se concentró mediante la destilación bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluido con ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para dar 48 mg del producto del título.

Rendimiento: 58%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,80 (d, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1: 421,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,4%

Ejemplo I17: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-tienilo

Ciclohexil-(3-metil-5-tiofen-3-il-3H-[1,3,4] tiadiazol-2-iliden)-amina

A una solución de 1,3,4-tiadiazol 7c (0,75 mmol, 200 mg) en dioxano anhidro (10 ml), se agregó sulfonato de metiltrifluorometano (1,13 mmol, 128 µL). La mezcla resultante se agitó durante 24 h. A esta solución se agregó 0,225 mmol (26 µL) de metiltrifluorometanosulfonato para permitir que la reacción se complete, y 0,675 mmol (94 µL) de trietilamina. La mezcla se concentró mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla acuosa luego se basificó (pH= 5-6) con una solución saturada de $NaHCO_3$ con acetato de etilo. La capa orgánica se saturó con NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 15% de AcOEt para proporcionar 80 mg del producto deseado.

Rendimiento: 38%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO): δ ppm= 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,7-1,8 (m, 4H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,85 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 280,23

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I17.1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3,5-dicloro-feilo

Ciclohexil-[5-(3,5-dicloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

El compuesto I17.1 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I17 usando los intermedios y reactivos apropiados.

Rendimiento 43%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,35 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 7,65 (s, 2H), 7,70 (s, 1H)

MS (m/z) / M+1= 342,2

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

El compuesto I17.2 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I17 usando los intermedios y reactivos apropiados.

I17.2	Ciclohexil-[5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

Ejemplo I18: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-cloro-2,6-dimetoxifenilo

[5-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

A una solución del 1,3,4-tiadiazol 7d (0,226 mmol, 80 mg) en dioxano anhidro (10 ml), se agregó metiltrifluoro metanosulfonato (0,27 mmol, 31 µL). La mezcla resultante se agitó durante 24 h. A esta solución se agregó 0,068 mmol (7 µL) de metiltrifluorometanosulfonato para permitir que se complete la reacción. La mezcla se concentró mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla acuosa luego se basificó (pH= 5-6) con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de

sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 80/20). Se obtuvieron 11 mg del producto deseado.

Rendimiento: 13%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H)

MS (m/z) / M+1= 368,26

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,7%

El compuesto I18.1 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18 usando los intermedios y reactivos apropiados:

I18.1	Ciclohexil-(5-isoxazol-5-il-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina

Ejemplo I18.2: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 2-(5-piridin-2-il)-tienilo

Ciclohexil-[3-metil-5-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

El compuesto I18.2 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18 usando los intermedios y reactivos apropiados. El residuo se purificó mediante cromatografía

sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 10% de acetato de etilo.

Rendimiento: 57%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,35 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 4H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1= 357,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,5%

Ejemplo I18.3: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3,5-dihidroxi-4-metoxi-fenilo

5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-bencen-1,3-diol; compuesto con ático trifluorometanosulfónico

El compuesto I18.3 se preparó desde el 1,3,4-tiadiazol 7 apropiado preparado mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18. En este caso particular, la mezcla se concentró y el precipitado formado se filtró y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto esperado como una sal del ácido trifluorometanosulfónico.

Rendimiento: 45%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1-1,40 (m, 5H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,00 (bs, 3H), 6,65 (s, 2H), 9,60 (bs, 2H), 10,00 (bs, 1H).

MS (m/z) / M+1= 336,4

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,7%

Ejemplo I18.4: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-hidroxi-4,5-dimetoxi-fenilo

5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2,3-dimetoxi-fenol; compuesto con ácido trifluoro-metanosulfónico

El compuesto I18.4 se preparó desde el 1,3,4-tiadiazol 7 apropiado preparado mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18. En este caso particular, la mezcla se concentró y el precipitado formado se filtró y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto esperado como una sal del ácido trifluorometanosulfónico.

Rendimiento: 11%

1H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,50 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 9,80 (bs, 1H), 9,90 (bs, 1H).

MS (m/z) / M+1= 350,45

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I18.5: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

El compuesto I18.5 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18 usando los intermedios y reactivos apropiados.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,40 (m, 5H), 1,57-1,63 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 4H), 2,60 (br, 1H), 3,50 (s, 3H), 7,52(d, 2H), 7,65 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 308/310

HPLC (pureza uv, λ= 214nm): 94,24%

Ejemplo I18.6: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenilo

2-Cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-6-metoxi-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico

El compuesto I18.6 se preparó desde el 1,3,4-tiadiazol 7i apropiado. A una solución del intermedio 7i (2 mmol, 675 mg)

en dioxano anhidro (10 ml), se agregó sulfonato de metiltrifluorometano (3 mmol, 337 µl). La mezcla resultante se agitó durante 48 h para dar un precipitado. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo para dar 400 mg del producto de seado como una sal del ácido trifluorometanosulfónico.

Rendimiento: 40%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,55 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 2H), 3,11-3,25 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 354/356

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,4%

Ejemplo I19: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-sulfamoil-fenilo

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencensulfonamida

A una solución de 1,3,4-tiadiazol 7a (0,215 mmol, 80 mg) en dioxano anhidro (10 ml), se agregó sulfonato de metiltrifluorometano (0,247 mmol, 29 µl). La mezcla resultante se agitó durante 24 h. A esta solución se agregó (0,065 mmo, 7 µl) sulfonato de metiltrifluorometano para permitir que la

reacción se completara. El filtrado se concentró mediante la destilación bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla acuosa luego se basificó (pH= 5-6) con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluido con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) para dar 59 mg del producto puro.

Rendimiento: 71%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,25-1,55 (m, 5H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 4H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 7,80-7,95 (m, 4H), 8,30 (dd, 1H).

MS (m/z) / M+1: 387,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,7%

Ejemplo I19.1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-N,N-dietil-3-sulfonamida-fenilo

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N,N-dietil-bencensulfonamida

A una mezcla del compuesto I19 (0,258 mmol, 0,100 g), sulfato de hidrógeno de tetra-n-butilamonio (0,0258 mmol, 0,090 g), hidróxido de sodio acuoso al 50% (0,300 ml) y tolueno (2,2

ml), se agregó bromuro de etilo (0,310 mmol, 0,23 ml). La reacción se agitó a RT durante 2 h y luego se calentó a 90°C durante 1h30 antes de un segundo agregado de bromuro de etilo (0,310 mmol, 0,023 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 2h30 y los volátiles se removieron por destilación. El material crudo se solubilizó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida para dar 0,1 g del producto esperado como un sólido blanco.

Rendimiento= 87,7%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,00 (t, 6H), 1,10-1,32 (b, 5H), 1,48-1,54 (m, 1H), 1,65-1,73 (b, 4H), 2,53-2,62 (b, 1H), 3,20-3,30 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 7,68-7,79 (m, 2H), 8,11 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 443/445

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,72%

Ejemplo I19.2: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilo

{5-[4-Cloro-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden}-ciclohexil-amina

A una solución de I19 (0,516 mmol, 0,2 g) en DMF (13 ml) se agregaron carbonato de potasio (1,548 mmol, 0,214 g) y agua (3 ml). La mezcla se agitó a RT hasta que que se obtiene una

132

solución homogénea y luego se agregó el clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)metil-amina (0,516 mmol, 0,10 g). Después de un día de agitación, la mezcla se calentó a 80°C durante 15 h. Los solventes luego se evaporaron y el material crudo se solubilizó en diclormetano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, luego con solución salina. Después de la filtración, el filtrado se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró mediante destilación. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol. El producto sólido se lavó luego con acetato de etilo.

Rendimiento= 10%

Yield= 10%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$ + D_2O) δ ppm: 1,20-1,48 (m, 5H), 1,62-1,68 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,45 (t, 4H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,33 (t, 4H), 3,60 (s, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 470

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,53%

Ejemplo I19.3: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-[(piridin-4-ilmetil)-sulfamoil]-fenilo

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-4-ilmetil-bencensulfonamida

B33

A una mezcla de I19 (0,258 mmol, 0,1 g), trietilamina (0,516 mmol, 0,072 ml) y ácido acético (0,516 mmol, 0,03 ml) en 1,2-dicloroetano, se agregó carboxaldehído de 4-piridina (0,387 mmol, 0,037 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,516 mmol, 0,135 g). Después de 24 h de agitación a RT, se agregaron las mismas cantidades de borohidruro y aldehído y la reacción se agitó durante 15 h.

La mezcla luego se filtró y el filtrado se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 7% de metanol. El producto sólido luego se lavó con éter para dar el producto del título.

Rendimiento= 40%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,39 (m, 5H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 4H), 2,60-2,67 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,73-8,78 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 478

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,99%

134

Ejemplo I19.4: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-(2-morfolin-4-il-etil-sulfamoil)-fenilo

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencensulfonamida

2-Cloro-N-(2-cloro-etil)-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencensulfonamida se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I19.3 usando un aldehído apropiado e I19. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contiene del 0% al 20% de acetato de etilo seguido por una elución isocrática con acetato de etilo/ciclohexano (4/6).

Rendimiento= 84%

A una mezcla de este intermedio (0,866 mmol, 0,390 g), en presencia de yoduro de sodio en etanol (10 ml), se agregó morfolina (8,66 mmol, 0,756 ml). Después de 15 h a reflujo, la mezcla se evaporó hasta secarse y el material crudo se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía seobre gel de sílice eluyendo

135

con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 50% de acetato de etilo.

Rendimiento= 65%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,50 (m, 5H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,80-1,89 (b, 4H), 2,30-2,39 (m, 4H), 2,41-2,49 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 2H), 3,60-3,73 (m, 7H), 5,81-5,89 (b, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 500/501

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 97,76%

Ejemplo I19.5: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-etilsulfamoil-fenil

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-bencensulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describió en el ejemplo I19.3. En este caso particular, se usó y se agregó una vez un gran exceso de acetaldehído (20 equivalentes) y triacetoxi borohidruro (4 equivalentes).

Rendimiento= 50%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,13 (t, 3H), 1,22-1,50 (m, 5H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,78-1,87 (b, 4H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,97-3,04 (q, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,90 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 415/416

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,36%

Ejemplo I19.6: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-[etil-(2-morfolin-4-il-etil)-sulfamoil]-fenilo
2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencensulfonamida

A una mezcla de I19.4 (0,100 mmol, 0,05 g), sulfato de hidrógeo de N-tetrabutil amonio (0,02 mmol, 0,008 g), se agregó una solución de 50% de hidróxido de sodio (1,25 mmol, 0,1 ml) en tolueno (2 ml), bromuro de etilo (1 mmol, 0,075 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 5 h y luego se evaporó hasta secarse. El residuo se solubilizó en acetato de etilo y la capa orgánica se se lavó con solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se destiló bajo vacio. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de silice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano a una razón de 1/9 luego 2/8 para dar el producto esperado.

Rendimiento= 60%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,13 (t, 3H), 1,22-1,45 (m, 5H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,78-1,84 (b, 4H), 2,38-2,43 (m, 4H), 2,50-

2,53 (t, 2H), 2,57-2,64 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,60-3,65 (m, 7H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 528/529

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 98,57%

Ejemplo I19.7: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-Cloro-3-[isopropil-(2-morfolin-4-il-etil)-sulfamoil]-fenilo 2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencensulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describió en el ejemplo I19.6 con 13 equivalentes de bromuro de isopropilo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 20% de acetato de etilo.

Rendimiento= 74%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,50 (d, 6H), 1,22-1,47 (m, 5H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,78-1,83 (b, 4H), 2,44-2,50 (m, 4H), 2,57-2,63 (m, 3H), 2,47-2,51 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,68-3,70 (m, 4H), 3,98-4,04 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 542/543

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 96,86%

Ejemplo I19.8: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-(etil-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-sulfamoil)-fenilo

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-bencensulfonamida

A una solución de I19.5 (0,241 mmol, 0,1 g) en EtOH (4 ml), se agregó carbonato de potasio (0,289 mmol, 0,040 g) y luego la mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos antes del agregado de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (0,289 mmol, 0,040 ml). Después de 3 h a reflujo, se agregaron 2,4 equivalentes del derivado de bromo y la mezcla se mantuvo a reflujo durante otras 15 h. La mezcla luego se evaporó hasta secarse y el residuo se diluyó en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de ciclohexano que contenía del 10% al 60% de acetato de etilo.

Rendimiento= 64%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,11 (t, 3H), 1,20-1,47 (m, 5H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,79-1,89 (b, 4H), 2,59-2,68 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,43-3,50 (m, 4H), 3,54-3,58 (m, 4H), 3,61-3,65 (m, 5H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 518/520

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

139

Ejemplo I19.9: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-Cloro-3-[(3-dimetilamino-2-hidroxi-propil)-etil-sulfamoil]-fenilo C-Cloro-(ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(dimetilamino-hidroxi-propil)-N-etil-bencensulfonamida

Un exceso de epibromhidrina (3 equivalentes molares) reaccionó con I19.5 siguiendo el procedimiento descripto en el ejemplo I19.8. El intermedio se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo a una razón de 1/9. A una solución de este intermedio (0,106 mmol, 0,05 g) en EtOH (2 ml) a 50°C, se agregó dimetilamina (0,318 mmol, 0,041 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 15 h. El solvente luego se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se evaporó para dar el producto deseado.

Rendimiento= 64%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,10 (t, 3H), 1,22-1,49 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,79-1,89 (b, 4H), 2,254-2,36 (m, 8H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,31-3,34 (dd, 1H), 3,42-3,60 (m, 6H), 3,79-3,87 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 516/517

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 96,60%

Ejemplo I19.10: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-[(2,3-dihidroxi-propil)-etil-sulfamoil]-fenilo
2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-etil-bencensulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describió en el ejemplo I19.8 con 3 eq. de 3-bromo-1,2-propano-diol y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El producto deseado se obtuvo después de la purificación del material crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 3% de metanol.

Rendimiento= 38%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,10 (t, 3H), 1,22-1,49 (m, 5H), 1,62-1,68 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 4H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 3H), 3,51-3,57 (dd, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,89-3,94 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 489/490

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 98,41%

Ejemplo I19.11: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-[etil-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-sulfamoil]-fenilo

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-bencensulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describió en el ejemplo I19.9 usando el mismo intermedio y pirrolidina (3 eq) como nucleófilo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 2% al 3% de metanol.

Rendimiento= 27%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,10 (t, 3H), 1,19-1,47 (m, 5H), 1,64-1,70 (m, 1H), 1,77-1,90 (m, 4H), 2,48-2,51 (dd, 1H), 2,53-2,78 (m, 7H), 3,33-3,37 (dd, 1H), 3,45-3,54 (m, 2H), 3,56 (d, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,87-3,95 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 542/543

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 95,50%

Ejemplo I19.12: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-[(2-dietilamino-etil)-etil-sulfamoil]-fenilo

2-Cloro-5-(ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dietilamino-etil)-N-etil-bencensulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describió en el ejemplo I19.8 usando 3,3 eq de carbonato de potasio y 2 eq de clorhidrato de dietilaminoetilcloruro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de MeOH/DCM (10/90).

Rendimiento= 32%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,00 (t, 6H), 1,17 (t, 3H), 1,22-1,48 (m, 5H), 1,61-1,70 (b, 1H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,48-2,53 (q, 4H), 2,59-2,63 (m, 3H), 3,40-3,45 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

MS (m/z) /$^-$M+1= 514/515

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,34%

Ejemplo I19.13: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-etil-sulfamoil]-fenilo
2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dimetilamino-metil-etil)-N-etil-bencensulfonamida (isómero menor)

y Ejemplo I19.14: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-[(2-dimetilamino-propil)-etil-sulfamoil]-fenilo
2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dimetilamino-propil)-N-etil-bencensulfonamida (isómero principal)

Los compuestos del título se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I19.8 usando 3,3 eq de carbonato de potasio y 2 eq del clorhidrato de 2-dimetilaminoisopropilcloruro.

Los dos "isómeros" se obtuvieron de esta reacción:

El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (99/1) para dar dos isómeros.

El isómero menor:

Rendimiento= 10%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,47 (m, 11H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 4H), 2,10 (s, 6H), 2,23-2,36 (m, 2H), 2,54-2,66 (m, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,88-3,93 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (d, H), 8,30 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 500/ 501

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 98,67%

El isómero principal:

Rendimiento= 30%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (d, 3H), 1,11 (t, 3H), 1,23-1,50 (m, 5H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 4H), 2,14 (s, 6H), 2,59-2,64 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 3,33-3,51 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (d, H), 8,30 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 500/ 501

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,67%

Ejemplo I20: R_1= ciclohexilo, R_2= acetato de metilo, R_3= clorofenilo

Metil éster del ácido [5-(4-cloro-fenil)-2-ciclohexilimino-[1,3,4]tiadiazol-3-il]-acético

A una solución del 1,3,4-tiadiazol 7h apropiado (0,34 mmol, 100 mg) en dioxano anhidro (3 ml), se agregó un exceso de bromoacetato de metilo (3,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 48 h a 90°C. La mezcla se concentró y se agregó una solución saturada de K_2CO_3. La solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente ciclohexano/acetato de etilo para dar 66 mg del producto.

Rendimiento= 52%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,35 (m, 5H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 4H), 2,65 (br, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,67 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 366/368

HPLC (pureza uv, λ= 214nm): 99,70%

Los compuestos de los siguientes ejemplos se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I20 usando los intermedios y reactivos apropiados:

I20.1	[5-(4-Cloro-fenil)-3-ciclopropilmetil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina
I20.2	3-[5-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexilimino-[1,3,4]tiadiazol-3-il]-propano-1,2-diol
I20.3	[5-(4-Cloro-fenil)-3-(2-dietilamino-etil)-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

Ejemplo I21: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= metil éster del ácido 3-benzoico

Metil éster del ácido 3-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

A una solución del 1,3,4-tiadiazol 7 apropiado (1,86 mmol, 590 mg) preparado mediante el procedimiento descripto en el ejemplo 7g en dioxano anhidro (20 ml), se agregaron sulfonato de metiltrifluorometano (2,79 mmol, 316 µl) y trietilamina (2,23 mmol, 310 µl). La mezcla se agitó durante 7h a RT. La mezcla se filtró y el precipitado luego se vertió en una solución diluida de $NaHCO_3$ y se lavó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl y se secó

sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 200 mg del producto del título.

Rendimiento: 37%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,35 (m, 5H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,10 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 332,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I21.1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= ácido 3-benzoico

Ácido 3-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

A una solución del compuesto I21 (30 mg, 0,09 mmol) en metanol (10 ml) y agua (2,5 ml), se agregó K_2CO_3 (163 mg, 1,17 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se la dejó enfriar y se la concentró en vacío para dar un material crudo. Este residuo se vertió en agua y la suspensión se neutralizó cuidadosamente con una solución de HCl (0,1N) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de

magnesio, se filtró y se destiló para dar 10 mg del producto del título.

Rendimiento: 35%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 4H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 13,3 (bs, 1H).

MS (m/z) / M+1= 318,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,6%

Ejemplo I21.2: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-benzamida

3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

A una solución de LiOH monohidratado (96 mg, 2,26 mmol) en 1,6 ml de agua, se agregó una solución de I21 (500 mg, 1,51 mmol) en tetrahidrofurano (THF)/MeOH (50/50) (8 ml). La mezcla se agitó a RT durante 24 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en agua y se agregó una solución de HCl (0,1 N, 38 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Después de la destilación del agua, el producto se secó sobre P_2O_5 en vacío. A una solución de este material crudo (1,51 mmol) en tolueno (10 ml), se agregó cloruro de tionilo (10 ml) gota a gota y la mezcla se calentó

a reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Una solución de amoníaco (1 ml al 28%) se agregó a una solución del residuo (150 mg, 0,32 mmol) en THF (2 ml) enfriado a 10°C. Después de 3 horas a RT, la mezcla se concentró hasta secarse, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se destilaron bajo presión reducida. El material sólido blanco se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluido con diclorometano/metanol a 99/1) para dar 14 mg del producto del título.

Rendimiento: 14%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,45 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 4H), 2,65-2,75 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 317

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I21.3: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-[N-(2-hidroxi-etil)]-benzamida

3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida

A una solución de LiOH monohidratado (96 mg, 2,26 mmol) en 1,6 ml de agua, se agregó una solución de I21 (500 mg, 1,51 mmol) en THF/MeOH (50/50) (8 ml). La mezcla se agitó a RT durante 24 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se agregó una solución de HCl (0,1 N, 38 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Después de la destilación del agua, el producto se secó sobre P_2O_5 en vacío. A una solución de este material crudo (1,51 mmol) en tolueno (10 ml), se agregó cloruro de tionilo (10 ml) gota a gota y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. A una suspensión de este residuo (150 mg, 0,32 mmol) en THF (2 ml) con trietilamina (90 µl, 0,64 mmol) se agregó etanolamina (20 µl, 0,32 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua en la mezcla y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró en vacío bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 2% de metanol para dar 50 mg del producto.

Rendimiento: 43%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,35 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 4H), 2,55-2,75 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 2H),

3,45-3,55 (m, 5H), 4,70 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,60 (t, 1H).

MS (m/z) / M+1= 361

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,7%

Ejemplo 21.4: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 2-(N-metil)-benzamida

3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-metil-benzamida

A una solución de LiOH monohidratado (96 mg, 2,26 mmol) en 1,6 ml de agua, se agregó una solución de I21 (500 mg, 1,51 mmol) en THF/MeOH (50/50) (8 ml). La mezcla se agitó a RT durante 24 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se agregó una solución de HCl (0,1 N, 38 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Después de la destilación del agua, el producto se secó sobre P_2O_5 en vacío. A una solución de este material crudo (1,51 mmol) en tolueno (10 ml), se agregó cloruro de tionilo (10 ml) gota a gota y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. A una suspensión de este residuo (150 mg, 0,32 mmol) en THF (4 ml) con trietilamina (90 µl, 0,64 mmol) se agregó clorhidrato de metilamina (44 mg, 0,64 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

151

Se agregó agua en la mezcla y se basificó con una solución de $NaHCO_3$, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina, se secó con sulfato de magnesio, se filtró en vacío bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 2% de metanol para dar el producto deseado.

Rendimiento: 9%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 7,60 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,55-8,65 (m, 1H).

MS (m/z) / M+1= 331

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 96,6%

Ejemplo I22: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3,4-dihidroxifenilo

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencen-1,2-diol; compuesto con ácido trifluoro metanosulfónico

El compuesto I22 se preparó desde el 1,3,4-tiadiazol 7g mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo C).

En este caso particular, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con dioxano y dietiléter para dar el compuesto esperado como una sal del ácido trifluorometanosulfónico.

Rendimiento= 54,1%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,53 (m, 5H), 1,64-1,69 (b, 1H), 1,78-1,84 (b, 1H), 2,03-2,10 (b, 2H), 3,19-3,27 (b, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 9,55-9,63 (b, 1H), 9,75-9,81 (b, 1H), 9,96-10,3 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 306/307

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 97,35%

Ejemplo I23: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenilo

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2,6-dimetoxi-fenol

El compuesto I23 se preparó desde el 1,3,4-tiadiazol 7 apropiado mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo C). En este caso particular, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con dioxano y dietiléter para dar el compuesto esperado como una sal del ácido trifluorometanosulfónico.

Rendimiento= 13,9%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,12-1,27 (b, 1H), 1,27-1,41 (b, 2H), 1,41-1,54 (b, 2H), 1,63-1,70 (b, 1H), 1,80-1,87 (b, 2H), 2,03-2,11 (b, 2H), 3,17-3,26 (b, 1H), 3,88 (9H, s), 7,06 (s, 2H), 9,38-9,47 (b, 1H), 9,80-9,88 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 350/351

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 96,00%

Los compuestos I23.1 e I23.2 se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo C).

I23.1	6-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-2-ol
I23.2	5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencen-1,2,3-triol

Ejemplo I24: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 8-hidroxiquinolin-2-ilo

2-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-quinolin-8-ol

El compuesto I24 se prepararon desde el 1,3,4-tiadiazol 7 apropiado (procedimiento descripto en el ejemplo 7d) mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18.6. En este caso

particular, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con dioxano y dietiléter para dar el compuesto esperado como una sal del ácido trifluorometanosulfónico.

Rendimiento= 58,1%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,25-1,36 (b, 1H), 1,45-1,67 (b, 4H), 1,74-1,81 (b, 1H), 1,90-1,96 (b, 2H), 2,18-2,22 (b, 2H), 3,40-3,50 (b, 1H), 4,02 (s, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 10,08-10,13 (b, 1H), 10,21-10,28 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 341/342

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 94,88%

Ejemplo I25: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 2-pirazilo

Ciclohexil-(3-metil-5-pirazin-2-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina

El 1,3,4-tiadiazol **7f** (0,770 mmol, 0,200 g) y sulfonato de metiltrifluorometano (0,924 mmol, 0,104 ml) reaccionaron en dioxano (7 ml). El residuo, obtenido después de la basificación a pH 9-10 con una solución saturada de carbonato de potasio, se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 10% de metanol para dar el producto esperado.

Rendimiento= 0,075 g, 35,37%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,43 (b, 5H), 1,56-1,65 (b, 1H), 1,90-2,00 (b, 4H), 2,63-2,70 (b, 1H), 3,56 (s, 3H), 8,67 (s, 2H), 9,12 (s, 1H).

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,32%

MS (m/z) / M+1= 276/277

Ejemplo I26: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= (E)-2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-vinilo

5-[(E)-2-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-vinil-2-metoxi-fenol

Los compuestos I26 se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18 usando el intermedio (1,3,4-tiadiazol 7 - procedimiento descripto en el ejemplo 7d) y los reactivos apropiados. El producto deseado se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 7% de metanol.

Rendimiento= 0,025 g, 24,1%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,36 (b, 6H), 1,52-1,59 (b, 1H), 1,66-1,78 (b, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,70-6,80 (b, 1H), 6,85-6,97 (b, 2H), 6,97-7,07 (b, 2H),. 9,04 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 346/347

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,64%

Ejemplo I27: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-metoxi-4-hidroxi-fenilo

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-fenol

Los compuestos I27 se prepararon mediante el procedimiento descripto en ejemplo I18 usando el intermedio (1,3,4-tiadiazol 7 - procedimiento descripto en el ejemplo 7d) y los reactivos apropiados. El producto deseado se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice (Alltech, 2 g de sílice) eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 4% de acetato de etilo.

Rendimiento= 0,015 g, 14,2%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,01-1,20 (b, 5H), 1,39-1,44 (b, 1H), 1,53-1,63 (b, 4H), 2,4-2,48 (b, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 6,64 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 9,38-9,43 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 320/321

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,08%

Ejemplo I28: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= quinolin-8-ilo

Ciclohexil-(3-metil-5-quinolin-8-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina

Los compuestos I28 se prepararon mediante el procedimiento descripto en ejemplo I18 usando el intermedio (1,3,4-tiadiazol 7 - procedimiento descripto en el ejemplo 7b) y los reactivos apropiados. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 20% de AcOEt.

Rendimiento= 41%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,35 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 4H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,95-8,05 (m, 1H), 8,35-8,40 (m, 1H), 8,40-8,45 (m, 1H), 8,20-8,80 (m, 1H).

MS (m/z) / M+1= 325,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I29: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-dimetilamino-fenilo

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-dimetil-amina

Los compuestos I29 se prepararon mediante el procedimiento descripto en ejemplo I18 usando el intermedio (1,3,4-tiadiazol 7 - procedimiento descripto en el ejemplo 7b) y los reactivos apropiados. El residuo se sometió a cromatografía sobre una

columna de gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo con una razón de 8/2 como solvente.

Rendimiento= 27%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,35 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 6,70 (d, 2H), 7,40 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 317,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,5%

Ejemplo I30: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-sulfonamido-fenilo

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencensulfonamida

Los compuestos I30 se prepararon mediante el procedimiento descripto en ejemplo I18 usando el intermedio (1,3,4-tiadiazol 7 - procedimiento descripto en el ejemplo 7b) y los reactivos apropiados.

El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 20% de AcOEt.

Rendimiento= 21%

159

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,35 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 353,2

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 98,5%

Ejemplo I31: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 5-cloroindol-2-ilo

[5-(5-Cloro-1H-indol-2-il)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina; compuesto con ácido trifluorometanosulfónico

Los compuestos I31 se prepararon mediante el procedimiento descripto en ejemplo I18.6 usando el intermedio (1,3,4-tiadiazol 7 - procedimiento descripto en el ejemplo 7b) y los reactivos apropiados.

En este caso particular, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto esperado como una sal del ácido trifluorometanosulfónico.

Rendimiento: 88%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,55 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1.95-2,10 (m, 2H), 3,10-3,30 (m, 1H),

3,85 (bs, 3H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,75 (bs, 1H), 10 (bs, 1H), 12,40 (bs, 1H).

MS (m/z) / M+1= 347,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 95,2%

El compuesto I31.1 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I31 usando los intermedios y reactivos apropiados:

I31.1	2-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico

Ejemplo I32: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-hidroxi-4-metoxi-fenilo

5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico

Los compuestos I32 se prepararon mediante el procedimiento descripto en ejemplo I18.6 usando el intermedio (1,3,4-tiadiazol 7 - procedimiento descripto en el ejemplo 7b) y los reactivos apropiados.

En este caso particular, la mezcla se concentró, se filtró y el precipitado se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto esperado como una sal del ácido trifluorometanosulfónico.

Rendimiento: 69%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,05-1,45 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,8 (2s, 6H), 7,00 (d, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 9,60 (bs, 1H), 9,75 (bs, 1H).

MS (m/z) / M+1= 320,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 98%

Ejemplo I33: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-hidroxi-fenilo 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico

Los compuestos I33 se prepararon mediante el procedimiento descripto en ejemplo I18.6 usando el intermedio (1,3,4-tiadiazol 7 - procedimiento descripto en el ejemplo 7b) y los reactivos apropiados.

En este caso particular, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto esperado como una sal del ácido trifluorometanosulfónico.

Rendimiento: 95%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,05-1,45 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,85 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,70 (bd, 1H), 10,25 (bd, 1H).

MS (m/z) / M+1= 290,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 95,6%

Ejemplo I34: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3,4-dimetoxi fenilo

Ciclohexil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

El compuesto I34 se preparó desde el 1,3,4-tiadiazol 7 mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I17 (protocolo C) usando los intermedios y reactivos apropiados. El producto deseado se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 20% de acetato de etilo.

Rendimiento: 28%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,30 (m, 5H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 4H), 2,45-2,60 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,70 (2s, 6H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,10 (s, 1H)

MS (m/z) / M+1= 334,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 98,2%

Ejemplo I35: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-bromo-4-metoxi-fenilo

[5-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amino

El compuesto I35 se preparó desde el 1,3,4-tiadiazol 7e, mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I17 (protocolo C) usando los intermedios y reactivos apropiados. El producto deseado se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 15% de acetato de etilo.

Rendimiento: 13%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,35 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,85 (s, 1H)

MS (m/z) / M+1= 384,2

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 95%

Los compuestos de los siguientes ejemplos se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I35 usando los intermedios y reactivos apropiados.

I35.1	Ciclohexil-[5-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina
I35.2	Ciclohexil-(3-metil-5-fenil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iiden)-amina

Ejemplo I36: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-hidroxi-fenilo 3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenol

El compuesto I36 se preparó desde el 1,3,4-tiadiazol 7, mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I17 (protocolo C) usando los intermedios y reactivos apropiados. El producto deseado se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano/acteto de etilo.

Rendimiento: 14%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm : 1,15-1,40 (m,5H), 1,55-1,65 (m,1H), 1,70-1,85 (m,4H), 2,55-2,65 (m,1H), 3,50 (s,3H), 6,85 (d,1H), 7,00-7,05 (m,2H), 7,25 (t,1H), 9,75 (s,1H)

MS (m/z) / M+1 =290,29

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 93,9%

Ejemplo I37: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= metil éster del ácido 4-benzoico

Metil éster del ácido 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

El compuesto I37 se preparó desde el 1,3,4-tiadiazol 7, mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I17 (protocolo C) usando los intermedios y reactivos apropiados. El producto deseado se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano/acteto de etilo.

Rendimiento: 47%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,35 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 4H), 2,50-2,65 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,70 (d, 2H), 8,00 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 332,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I37.1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= ácido 3-benzoico

Ácido 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

A una solución de 1,3,4-tiadiazol I37 (80 mg, 0,24 mmol) en metanol (10 ml) y agua (2,5 ml), se agregó K_2CO_3 (434 mg, 3,14 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 3 h luego a RT

durante toda la noche. El solvente se removió mediante destilación bajo presión reducida para dar un material crudo. Este residuo se vertió en agua, la suspensión se neutralizó cuidadosamente con una solución de HCl (0,1N) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló para dar 40 mg del producto del título.

Rendimiento: 52%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,75 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 13,15 (bs, 1H).

MS (m/z) / M+1= 318,4

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I37.2: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= fenilo de ácido 4-hidroxámico

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-hidroxi-benzamida

A una solución de LiOH monohidratado (37 mg, 0,75 mmol) en 0,8 ml de agua, se agregó una solución del compuesto I37 (250 mg, 0,75 mmol) en THF/MeOH (50/50) (4 ml). La mezcla se agitó a RT durante 24 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (2 ml) y se agregó una solución de

HCl (0,1N, 15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Después de la destilación del agua, el producto crudo se secó sobre P_2O_5 en vacío. A una solución de 75 mg (0,19 mmol) de este material crudo en tolueno (1 ml), se agregaron un gota de piridina y cloruro de tionilo (70 µl) y reaccionaron a reflujo durante 4H. Los volátiles se removieron bajo presión reducida. A una solución de este residuo en THF anhidro, se agregó O-(trimetilsilil) hidroxilamina (230 µl, 0,47 mmol) con tamices moleculares (3A) y la mezcla de la reacción se agtitó durante 18H a RT. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se trató con 1 M solución de HCl, se agitó a RT y luego se basificó con una solución de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El producto del título se aisló mediante HPLC de preparación sobre una fase inversa (HYPERSYL C18) eluyendo con agua que contenía del 5% al 95% de acetonitrilo durante 20 mn.

Rendimiento: 12 mg, 20%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 333,2

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 94,9%

Ejemplo I37.3: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

A una solución de LiOH monohidratado (126 mg, 3,0 mmol) en 0,8 ml de agua, se agregó una solución del compuesto I37 (1,0 g, 3 mmol) en THF/MeOH (50/50) (4 ml). La mezcla se agitó a RT durante 24 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (8 ml) y se agregó una solución de HCl (0,1N, 60 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Después de la destilación del agua, el producto crudo se secó sobre P_2O_5 en vacío. A una solución de 120 mg (0,3 mmol) de este material crudo en 2 ml de tolueno, se agregó cloruro de tionilo (2 ml) gota a gota y la mezcla se calentó a reflujo durante 4H. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó una solución de amoníaco (1 ml al 28%) a una solución del residuo en THF (2 ml) enfriado a 10°C. Después de permitir que esté en reposo durante 5 horas a RT, la mezcla se concentró hasta secarse, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se destilaron bajo presión rducida. El material sólido blanco se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluido con diclorometano) para dar 64 mg del producto del título.

Rendimiento: 67%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,45 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,45(bs, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,05 (bs, 1H).

MS (m/z) / M+1= 317,35

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,3%

Ejemplo I37.4: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-(2H-tetrazol-5-il)-benzamida

Sal de clorhidrato de 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2H-tetrazol-5-il)-benzamida

A una solución de LiOH monohidratado (187 mg, 4,5 mmol) en 0,8 ml de agua, se agregó una solución del compuesto I37 (250 mg, 0,75 mmol) en THF/MeOH (50/50) (4 ml). La mezcla se agitó a RT durante 24 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (2 ml) y se agregó una solución de 0,1 M de HCl para llegar a pH 6-7. Después de la destilación del agua, el material crudo se secó sobre P_2O_5 en vacío. Se agregó una resina de tipo de morfolina (180 mg 0,62 mmol) se agregó a una solución de 450 mg (0,62 mmol) de este material crudo en 15 ml de THF enfriado a -15°C. Luego se agregó isobutilcloroformato (105 (105 µl, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a -15°C durante 1H30 antes del agregado de una

suspensión de amino-1H-tetrazol (80 mg, 0,74 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de la reacción se dejó en reposo durante 5 horas a RT y la mezcla se filtró sobre gel de sílice. El filtrado se concentró hasta secarse, y se purificó mediante HPLC preparatoria sobre una fase inversa de C18 (HYPERSYL), eluyendo con agua que contenía del 5% al 95% de acetonitrilo en 20 min para dar 10 mg del producto del título. El compuesto se trató con una solución de etanol/HCl para dar la sal de clorhidrato correspondiente.

Rendimiento: 4%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-2,15 (m, 10H), 3,10-3,30 (m, 1H), 4,00 (bs, 3H), 8,10 (bd, 2H), 8,35 (bd, 2H), 12,70 (bs, 1H).

MS (m/z) / M+1= 385,46

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I37.5: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(N-quinolin-8-il)-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro [1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-quinolin-8-il-benzamida

A una solución de LiOH monohidratado (794 mg, 19 mmol) en 18 ml de agua, se agregó una solución del compuesto I37 (5,7 g, 17,2 mmol) en THF/MeOH (50/50) (100 ml). La mezcla se agitó a

RT durante 24 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se agregó una solución de HCl (0,1N, 361 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3h30. Después de la destilación del agua, el producto crudo se secó sobre P_2O_5 en vacío. A una suspensión de 200 mg (0,5 mmol) de este material crudo en CH_2Cl_2/DMF (50/50) (6 ml) se agregó resina de ciclocarbodiimida-N-metilo (1,03 g, 1,5 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (14 mg, 0,1 mmol), N,Ndiisopropiletilamina (175 µl, 1 mmol), 8-aminoquinolina (145 mg, 1 mmol), tamices moleculares (3A) y la mezcla de la reacción se agitó durante 24 h a RT. Después de la filtración, se agregó resina de metilisocianato y la mezcla se agitó durante otras 24h a RT. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 20% de acetato de etilo para dar 10 mg del producto del título.

Rendimiento: 4,5%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,40 (m, 5H), 1,60-1,65 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 4H), 2,65-2,75 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,15 (d, 2H), 8,5 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 444,13

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 96,4%

172

Ejemplo I37.6: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-benzamida

A una solución de LiOH monohidratado (794 mg, 19 mmol) en 18 ml de agua, se agregó una solución del compuesto I37 (5,7 g, 17,2 mmol) en THF/MeOH (50/50) (100 ml). La mezcla se agitó a RT durante 24 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se agregó una solución de HCl (0,1N, 361 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3h30. Después de la destilación del agua, el producto crudo se secó sobre P_2O_5 en vacío. A una suspensión de 200 mg (0,5 mmol) de este material crudo en CH_2Cl_2/DMF (50/50) (6 ml) se agregó resina de ciclocarbodiimida-N-metilo (1,03 g, 1,5 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (14 mg, 0,1 mmol), N,Ndiisopropiletilamina (260 µl, 1,5 mmol), monoclorohidrato de 3-amino-2,6-dimetoxipiridina (190 mg, 1 mmol), tamices moleculares (3A) y la mezcla de la reacción se agitó durante 24 h a RT. Después de la filtración, se agregó resina de metilisocianato (1 g, 1 mmol) al filtrado y la mezcla se agitó durante otras 24h a RT. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un

gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 10% de acetato de etilo para dar 60 mg del producto del título.

Rendimiento: 26%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,35 (m, 5H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 4H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,35 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 8,00 (d, 2H), 9,65 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 454

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I37.7: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-isopropil-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-isopropil-benzamida

A una solución de LiOH monohidratado (794 mg, 19 mmol) en 18 ml de agua, se agregó una solución del compuesto I37 (5,7 g, 17,2 mmol) en THF/MeOH (50/50) (100 ml). La mezcla se agitó a RT durante 24 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se agregó una solución de HCl (0,1N, 361 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3h30. Después de la destilación del agua, el producto crudo se secó sobre P_2O_5 en vacío. A una suspensión de 200 mg (0,5 mmol) de este material crudo en CH_2Cl_2/DMF (50/50) (6 ml) se agregó

resina de ciclocarbodiimida-N-metilo (1,03 g, 1,5 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (15 mg, 0,1 mmol), N,Ndiisopropiletilamina (175 µl, 1 mmol), isopropilamina (85 µl, 1 mmol), tamices moleculares (3A) y la mezcla de la reacción se agitó durante 24 h a RT. Después de la filtración, se agregó resina de metilisocianato (1 g, 1 mmol) al filtrado y la mezcla se agitó durante otras 24h a RT. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 20% de acetato de etilo para dar 40 mg del producto del título.

Rendimiento: 22%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 11H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,05-4,15 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,30 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1= 359

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I37.8: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-etil-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-benzamida

A, una solución de 2M etilamina (1,8 ml, 3,6 mmol) en dicloroetano (5 ml) bajo nitrógeno a 0°C, se agregó 2M de trimetilaluminio (1,8 ml, 3,6 mmol) y la mezcla se agitó a Rt durante 15 minutos. Luego, se agregó una solución del compuesto I37 (180 mg, 0,54 mmol) en dicloroetano (5 ml) y la mezcla de la reacción se dejó agitar durante 48 h a RT. Se agregaron una solución de 2M de etilamina (0,8 ml, 1,6 mmol) y de 2M de trietilaluminio (0,8 ml, 1,6 mmol) para permitir que la reacción se completara y la mezcla se agitó a RT durante otras 24 h. La mezcla se diluyó con 50 ml de diclorometano y 30 ml de agua, se agitó durante 2h, y se filtró a través de Celita. El filtrado se lavó con agua, solución salina y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía rápida eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 20% de acetato de etilo para lograr 60 ng del compuesto del título.

Rendimiento: 32%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20 (t, 3H), 1,20-1,50 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 4H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 7,90 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,65 (m, 1H).

MS (m/z) / M+1= 344,7

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I37.8-1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo

Ciclohexil-{5-[4-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden}-amina

A una solución de I37.8 (0,29 mmol, 100 mg) en acetonitrilo (3 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron azida de sodio (0,44 mmol, 28 mg) y anhidro trifluorometanosulfónico (0,44 mmol, 73 µl). Luego, se agregó la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente y una solución saturada de $NaHCO_3$ a pH=7. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol, luego mediante HPLC (columna de HYPERSYL de C_{18}), eluyendo con agua que contenía del 5% al 95% de acetonitrilo en 20 minutos para dar el producto del título.

Rendimiento: 9%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,40 (m, 5H), 1,47 (t, 3H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 4H), 2,50-2,55 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,52 (q, 2H), 7,85-7,90 (m, 4H).

MS (m/z) / M+1= 370

HPLC (pureza uv, λ = 214 nm)= 96,8%

Ejemplo I37.9: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida

A una solución de N,N-dimetiletilendiamina (335 µl, 3 mmol) en dicloroetano (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, se agregó 2M trimetilaluminio (1,5 ml, 3 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 1h30. Luego, se agregó una solución del compuesto I37 (180 mg, 0,54 mmol) en dicloroetano (5 ml) y la mezcla de la reacción se dejó agitar durante 24 h a RT y 24 h a 45°C. La mezcla se diluyó con 10 ml de diclorometano y 20 ml de agua, se agitó durante 1h30, y se filtró a través de Celita. El filtrado se lavó con agua, solución salina y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol para dar 140 mg del producto del título.

Rendimiento: 60%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,25 (s, 6H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,50 (m, 1H)

MS (m/z) / M+1= 388

HPLC (pureza uv, λ = 214 nm): 99,4%

Ejemplo I37.10: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-piridin-4-ilmetil-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida

A una solución de LiOH monohidratado (794 mg, 19 mmol) en 18 ml de agua, se agregó una solución del compuesto I37 (5,7 g, 17,2 mmol) en THF/MeOH (50/50) (100 ml). La mezcla se agitó a RT durante 24 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se agregó una solución de HCl (0,1N, 361 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3h30. Después de la destilación del agua, el producto crudo se secó sobre P_2O_5 en vacío. A una suspensión de 200 mg (0,5 mmol) de este material crudo en CH_2Cl_2/DMF (50/50) (6 ml) se agregó resina de ciclocarbodiimida-N-metilo (1,03 g, 1,5 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (15 mg, 0,1 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (38 mg, 0,1 mmol), N,Ndiisopropiletilamina (175 µl, 1 mmol), 4-picolilamina (105 µl, 1 mmol), tamices moleculares (3A) y la mezcla de la reacción se agitó durante 3 días a RT. Esta mezcla se filtró, y en la capa orgánica se agregó resina de metilisocianato (1 g, 1 mmol) y se agitó durante 3 días a RT.

Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido se vertió en agua y la mezcla se agitó durante 1 h, antes de la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó bajo $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol para dar 30 mg del producto del título.

Rendimiento: 15%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,60-2,75 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,50 (d, 2H), 9,25 (m, 1H).

MS (m/z) / M+1= 408

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,7%

Ejemplo I37.11: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

A una solución de I37.1 (0,35 mmol, 200 mg) en DMF (2,5 ml), se agregaron etil-diisopropil-amina (1,6 mmol, 190 µl), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,6 mmol, 265 mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,25 mmol, 34 mg) y 1-metil-4-(metilamino)piperidina (0,6 mmol, 87 µl) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo se vertió en agua antes de la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución salina y luego con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 15% de metanol, para dar el producto deseado.

Rendimiento: 93,5%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,23-1,45 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,68-1,85 (m, 6H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,23-2,44 (m, 5H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,85-4,03 (m, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,70 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 428

HPLC (pureza uv, λ = 214 nm)= 99,4%

Ejemplo I37.12: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-isobutil-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-isobutil-benzamida

(B)

A una solución de I37.1 (0,35 mmol, 200 mg) en DMF (2,5 ml) se agregaron etil-diisopropil-amina (1,6 mmol, 190 µl), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,6 mmol, 265 mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,25 mmol, 34 mg) e isobutilamina (2,3 mmol, 80 µl) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se destiló y el residuo se vertió en agua antes de la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución salina, una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se conventró bajo presión reducida para dar el producto deseado.

Rendimiento: 86%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 0,90 (d, 6H), 1,20-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,72-1,90 (m, 5H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 3,55 (s, 3H), 7,72 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H), 8,55 (t, 1H).

MS (m/z) / M+1= 373

HPLC (pureza uv, λ = 214 nm)= 98,4%

Ejemplo I37.13: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-metil-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-metil-benzamida

182 MT

A una solución de I37.1 (4,25 mmol, 1,7 g) en DMF (20,5 ml) se agregaron N-etildiisopropilamina-N,N-diisopropiletilamina (13,6 mmol, 1,615 ml), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (5,1 mmol, 2,265 mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (2,125 mmol, 290 mg) y una solución de metilamina a [2N] en metanol (5,1 mmol, 3,55 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla estuvo en vacío bajo presión reducida, se extrajo con diclorometano en agua. La capa orgánica se lavó con solución salina, una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato de magnesio, y estuvo en vacío bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 4% de metanol, para dar un residuo que se agitó en dietiléter durante una hora. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío sobre P_2O_5 para dr 550 mg del producto deseado.

Rendimiento: 44%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,18-1,45 (m, 5H), 1,55-1,68 (m, 1H), 1,68-1,83 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,80 (d, 3H), 3,55 (s, 3H), 7,82 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H), 8,55 (q, 1H).

MS (m/z) / M+1= 331

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,9%

183 345

Ejemplo I37.13-1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida

4-(Ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida

A una suspensión de I37.13 (0,3 mmol, 100 mg) en dimetilformamida (1 ml), se agregaron hidruro de sodio en una dispersión al 60% en aceite mineral (0,6 mmol, 24 mg), clorhidrato de dimetilaminoetilcloruro (0,36 mmol, 52 mg) y K_2CO_3 (0,36 mmol, 50 mg). La mezcla se agitó toda la noche a 40°C. Luego, se agregó terc-butóxido de potasio (0,18 mmol, 20 mg) y la mezcla se agitó durante 24 h. Se agregaron clorhidrato de 2-dimetilaminoetilcloruro (0,18 mmol, 26 mg) y K_2CO_3 (0,18 mmol, 25 mg) y se calentaron a 40°C toda la noche. La mezcla se redujo bajo vacío a presión para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 6% de metanol para dar el producto del título.

Rendimiento: 16%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,42 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,88-3,02 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 7,45 (dd, 2H), 7,70 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 402

HPLC (pureza uv, λ = 214 nm)= 98,8%

Ejemplo I37.14: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(3-hidroximetil-piperidin-1-carbonil)-fenilo

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-1-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanóna

El compuesto I37.14 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.11 usando I37.1 como material inicial. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol, para dar el producto deseado.

Rendimiento: 34%

^{1}H-NMR (350K, 400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,50 (m, 7H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,70-1,85 (m, 5H), 2,63-2,78 (m, 2H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,75-4,10 (m, 2H), 4,18-4,28 (m, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,68 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 415

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 95,4%

Ejemplo I37.15: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-[N-[(S)-1-terc-butoxicarbonil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]]benzamida

terc-Butil éster del ácido 2-[4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico

El compuesto I37.15 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.11 usando I37.1 como material inicial. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 2% de metanol y luego el producto se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se redujo bajo vacío bajo presión, para dar el producto del título.

Rendimiento: 70%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,40 (m, 14H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 4H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 4,45-4,51 (m, 1H), 6,65 (dd, 2H), 7,08 (dd, 2H), 7,71 (dd, 2H), 7,90 (dd, 2H), 8,75 (d, 1H), 9,15 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 537

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 96,3%

Ejemplo I37.15-a: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-[N-((S)-1-carboxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etil)]benzamida

Ácido (S)-2-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

B6 196

A una solución de I37.15 (0,186 mmol, 100 mg) en diclorometano (1,5 ml), se agregó ácido trifluoroacético (4,4 mmol, 378 µl) y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 10% de metanol para dar 60 mg del producto del título.

Rendimiento: 54%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,12-1,52 (m, 5H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 2H), 2,88-3,11 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,48-4,60 (m, 1H), 6,62 (dd, 2H), 7,08 (dd, 2H), 7,85 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H), 9,15 (s, 1H), 12,75 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 481

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98%

Ejemplo I37.16: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(N-((S)-1-terc-butoxicarbonil)-etil)benzamida

terc-Butil éster del ácido (S)-2-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-propiónico

El compuesto I37.16 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.11 usando I37.1 como un material inicial.

187 ***

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 2% de metanol y el producto se lavó con agua, se filtró y se secó bajo vacío a presión con P_2O_5 para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 65%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,40 (m, 17H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 4H), 2,58-2,68 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 4,35 (q, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H), 8,75 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1= 445

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,3%

Ejemplo I37.16-a: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(N-((S)-1-carboxi)-etil)benzamida

Ácido (S)-2-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-propiónico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

A una solución de I37.16 (0,225 mmol, 100 mg) en diclorometano (1 ml) a 0°C, se agregó ácido trifluoroacético (5,85 mmol, 457 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol para dar 40 mg del producto del título.

188

Rendimiento: 35%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,48 (m, 8H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,81-2,00 (m, 2H), 2,89-3,05 (m, 1H), 3,71 (s,3H), 4,44 (q, 1H), 7,87 (dd, 2H), 8,03 (dd, 2H), 8,82 (d, 1H), 12,57 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 388/389

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 97,9%

Ejemplo I37.17: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-fenilo

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona

El compuesto I37.17 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.11 usando I37.1 como un material inicial.

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol y luego el producto se lavó con agua, se filtró y se secó bajo presión reducida sobre P_2O_5 para dar el producto deseado.

Rendimiento: 82%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,48 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 4H), 2,62-2,92 (m, 1H), 3,35-3,87 (m, 11H),

6,67 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,45-7,63 (m, 3H), 7,78 (dd, 2H), 8,12 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1= 463

HPLC (pureza uv, λ = 214 nm)= 99,9%

Ejemplo I37.18: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-fenilo

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto I37.18 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.11 usando I37.1 como un material inicial.

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol y luego el producto se lavó con agua, se filtró y se secó bajo presión reducida sobre P_2O_5 para dar el producto deseado.

Rendimiento: 31%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,65-1,86 (m, 4H), 2,56-2,70 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 4H), 3,37-3,85 (m, 7H), 6,67 (dd, 1H), 6,92-7,12 (m, 4H), 7,51 (dd, 2H), 7,71 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 480

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,6%

Ejemplo I37.19: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-[N-(3,4,5-trimetoxi-bencil)]-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-benzamida

El compuesto I37.19 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.11 usando I37.1 como un material inicial.

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 30% de acetato de etilo, para dar un producto que se lavó con agua, se filtró y se secó bajo presión reducida sobre P_2O_5 para dar el producto deseado.

Rendimiento: 52%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,19-1,42 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,71-1,88 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,50-3,55 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 4,42 (d, 2H), 6,65 (s, 4H), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 9,10 (t, 1H).

MS (m/z) / M+1= 497

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,5%

Ejemplo I37.20: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-carbonil)-fenilo

191 207

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona

El compuesto I37.20 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.11 usando I37.1 como un material inicial.

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 1% de metanol, para dar un producto que se lavó con agua, se filtró y se secó bajo presión reducida sobre P_2O_5 para dar el producto deseado.

Rendimiento: 48%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,41 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,68-1,75 (m, 4H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,00-3,90 (m, 11H), 6,65 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,70 (dd, 2H), 8,38 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 464

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 97%

Ejemplo I37.21: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilo

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

El compuesto I37.21 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.11 usando I37.1 como un material inicial.

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 10% de metanol, para dar un producto que se lavó con agua, se filtró y se secó bajo presión reducida sobre P_2O_5 para dar el producto deseado.

Rendimiento: 55%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,18-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,69-1,81 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,33-2,52 (m, 4H), 2,59-2,69 (m, 1H), 3,25-3,45 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,55-3,70 (m, 2H), 7,78 (dd, 2H), 7,71 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 400

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,6%

Ejemplo I37.22: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-[N-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-pripil)]benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida

El compuesto I37.22 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.11 usando I37.1 como un material inicial.

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 10% de metanol, para dar un producto que se agitó en dietiléter, se filtró y se secó bajo presión reducida sobre P_2O_5 para dar el producto deseado.

Rendimiento: 3,5%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl^3$): δ ppm: 1,20-1,50 (m, 5H), 1,60-2,05 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,48-2,85 (m, 11H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 7,68 (dd, 2H), 7,87 (dd, 2H), 8,00-8,08 (m, 1H).

MS (m/z) / M+1= 457

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 97,2%

Ejemplo I37.23: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-benzamida

A una solución de 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina (7,5 mmol, 967 mg) en diclorometano (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó gota a gota trimetilaluminio [2N] en tolueno (7,5 mmol, 3,8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución del compuesto I37 (1,5 mmol, 500 mg) en dicloroetano (10 ml) luego se agregó y la agitación continuó a 65°C toda la noche. A temperatura

ambiente, se agregaron diclorometano (30 ml) y agua (50 ml) y la mezcla se agitó durante varias horas. La mezcla se filtró a través de celita, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 10% de metanol para dar el producto deseado.

Rendimiento: 79%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,05 (t, 3H), 1,20-1,42 (m, 5H), 1,55-1,70 (m, 4H), 1,70-1,85 (m, 5H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 2H), 3,39-3,49 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,71 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H), 8,49 (t, 1H).

MS (m/z) / M+1= 428

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,2%

Ejemplo I37.24: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-[(piridin-2-ilmetil)-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida

El compuesto I37.24 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.23 usando los intermedios y reactivos apropiados (I37 y 2-(aminoetil)piridina).

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 8% de metanol para dar producto deseado.

Rendimiento: 34%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,42 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 8,00 (dd, 2H), 8,45-8,50 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,30 (t, 1H).

MS (m/z) / M+1= 408

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,6%

Ejemplo I37.25: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(N-bencil)-benzamida

N-Bencil-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

El compuesto I37.25 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.23 usando los intermedios y reactivos apropiados (I37 y bencilamina).

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 2% de metanol para dar producto deseado.

Rendimiento: 34%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,65-1,85 (m, 4H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 7,19-7,39 (m, 5H), 7,72 (dd, 2H), 7,98 (dd, 2H), 9,13 (t, 1H)

MS (m/z) / M+1= 407

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,2%

Ejemplo I37.26: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-[N-(1-bencil-piperidin-4-il)]-benzamida

N-(1-Bencil-piperidin-4-il)-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

El compuesto I37.26 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.23 usando los intermedios y reactivos apropiados (I37 y 4-amino-1-bencilpiperidina).

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 8% de metanol para dar producto deseado.

Rendimiento: 50%

197 207

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,53-1,65 (m, 3H), 1,70-1,83 (m, 6H), 1,97-2,07 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,70-3,85 (m, 1H), 7,22-7,35 (m, 5H), 7,70 (dd, 2H), 7,93 (dd, 2H), 8,35 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1= 490

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 96,4%

Ejemplo I37.27: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-[N-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-benzamida

El compuesto I37.27 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.23 usando los intermedios y reactivos apropiados (I37 y 5-amino-1-etilpirazol).

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 6% de metanol y luego el sólido se agitó en dietiléter durante 15 minutos, se filtró y se secó bajo presión reducida para dar producto del título.

Rendimiento: 26%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,45 (m, 8H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 4H), 2,63-2,73 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 6,25 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,83 (dd, 2H), 8,10 (dd, 2H), 10,40 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 411

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,7%

Ejemplo I37.28: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida

El compuesto I37.28 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.23 usando los intermedios y reactivos apropiados (I37 y N-(2-aminoetil)morfolina).

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 6% de metanol y luego el sólido se agitó en dietiléter durante 15 minutos, se filtró y se secó bajo presión reducida para dar producto del título.

Rendimiento: 21%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 5H), 2,35-2,50 (m, 6H), 2,57-2,67 (m, 1H),

3,38 (q, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,52-3,57 (m, 4H), 7,80 (dd, 2H), 7,90 (dd, 2H), 8,50 (t, 1H)

MS (m/z) / M+1= 430

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,9%

Ejemplo I37.28-1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-[(N-ciano-N'-etilmorfolin)-carboximidamin]-fenilo

[5-(4-((N-ciano-N'-etilmorfolin)-carboximidamido)-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

A una solución de I37.28 (2,33 mmol, 1 g) en tolueno (15 ml), se agregó reactivo de Lawesson (4,65 mmol, 1,88 g) y la mezcla se agitó toda la noche a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con una solución de HCl al 5% (3,5 ml) luego se basificó con una solución de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de silice para dar 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N(2-morfolin-4-il-etil)tiobenzamida.

Rendimiento: 56%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 4H), 2,60-2,75 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,78 (t, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 7,70 (dd, 2H), 7,82 (dd, 2H), 10,28 (t, 1H).

A una solución de 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N(2-morfolin-4-il-etil)tiobenzamida (1,12 mmol, 500 mg) en THF (20 ml), se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 1,12 mmol, 44 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó yoduro de metilo (1,35 mmol, 84 µl) y la mezcla se calentó durante 4 horas a reflujo y luego toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un material crudo que se solubilizó en etanol (50 ml). A esta solución se agregaron cianamida (1,8 mmol, 75 mg) y trietilamina (0,9 mmol, 125 µl) y la mezcla se agitó durante 2 días a reflujo. Se agregaron cloruro de mercurio(II) (1,68 mmol, 457 mg) y cianamida (2,35 mmol, 100 mg) y la reacción se dejó agitar durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó en acetato de etilo y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice

usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol para dar el compuesto del título.

Rendimento: 17%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,18-1,42 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,55-3,65(m, 4H), 7,68 (dd, 2H), 7,52 (dd, 2H), 9,15 (t, 1H).

MS (m/z) / M+1= 454

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm) = 95%

Ejemplo I37.29: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida

El compuesto I37.29 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.23 usando los intermedios y reactivos apropiados (I37 y 1-(2-aminoetil)pirrolidina).

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 14% de metanol para dar producto deseado.

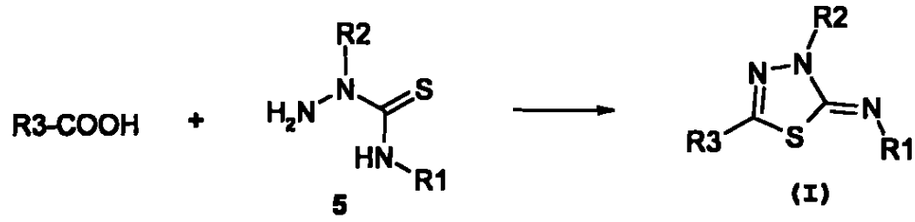
Rendimiento: 26%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,45 (m, 5H), 1,60-1,87 (m, 9H), 2,45-2,70 (m, 7H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 7,73 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H), 8,55 (t, 1H).

MS (m/z) / M+1= 414

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,9%

Protocolo D :



EJEMPLO I: PROTOCOLO D

Ejemplo I15: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-metilsulfonil-fenilo

Ciclohexil-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

A una emzcla de ácido 4-metilsulfonil-benzoico (2,5 mmol, 500 mg), se agregó 5-metiltiosemicarbazida 5a (2,5 mmol, 468 mg) en dioxano anhidro (5 ml) a 65°C, $POCl_3$ (3 mmol, 280 µl) y la mezcla se calentó a 95°C durante 5 horas. El solvente se removió mediante destilación bajo presión reducida para dar un

material crudo que se basificó a pH 8-7 con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluida con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo que terminaba con la razón 80/20) para dar 230 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 26%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,25-1,45 (m, 5H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 4H), 1,70-1,80 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 8,05 (dd, 4H).

MS (m/z) / M+1= 352,5

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 95,3%

Los compuestos de los siguientes ejemplos se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I15 usando los intermedios y reactivos apropiados:

I15.1	[3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-dimetil-amina
I15.2	Ciclohexil-[5-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

Ejemplo I38: R_1= ciclohexilo, R_2= Me, R_3= 3-piridilo

Ciclohexil-(3-metil-5-piridin-3-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

El compuesto I38 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I15 (protocolo D) usando los intermedios y reactivos apropiados.

El producto del título se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 10% de acetato de etilo.

Rendimiento= 0,06 g, 13,5%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,44 (m, 5H), 1,59-1,64 (b, 1H), 1,73-1,83 (b, 4H), 2,61-2,70 (b, 1H), 3,54 (s, 3H), 7,50-7,53 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,63-8,67 (m, 1H), 8,85 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 275/276

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 95,87%

Ejemplo I39: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-sulfamoil-fenilo

3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencensulfonamida

El compuesto I39 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I15 (protocolo D) usando los intermedios y reactivos apropiados.

El producto del título se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol.

Rendimiento= 8,0%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δppm: 1,18-1,41 (m, 5H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 4H), 2,60-2,67 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 8,12 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 353/354

HPLC (pureza, λ= 214 nm)= 97,55%

Ejemplo I40: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= benzo[1,3]dioxol-5-ilo

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

El compuesto I40 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I15 (protocolo D) usando los intermedios y reactivos apropiados.

El producto del título se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 15% de acetato de etilo.

Rendimiento= 27%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,45 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 6,15 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (s, 1H)

MS (m/z) / M+1= 318

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

Ejemplo I41: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3,4,5-trimetoxifenilo

Ciclohexil-[3-metil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

El compuesto I41 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I15 (protocolo D) usando los intermedios y reactivos apropiados.

El producto del título se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con heptano que contenía del 0% al 20% de dietiléter.

Rendimiento= 26%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,50 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,65-2,70 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 6,90 (s, 2H)

MS (m/z) / M+1= 364,49

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,9%

EJEMPLO I: PROTOCOLO A

Ejemplo I42: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo

A una suspensión de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3c) (0,86 mmol, 300 mg) en etanol (20 ml), se agregaron ciclopentilamina (1,03 mmol, 102 µl) y trietilamina (1,03 mmol, 264 µl), y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró mediante la destilación del solvente y el material crudo se solubilizó en acetato de etilo. Las sales inorgánicas se removieron mediante la extracción con agua. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de NaCl, se secó bajo sulfato de magnesio, se filtró y se detiló para dar un residuo que se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (usando un gradiente de solvente de acetato de etilo-

ciclohexano comenzando con una razón de 0/100 a 20/80) para aislar 210 mg del producto puro.

Rendimiento= 85,7%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,40-1,95 (m, 8H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 7,80 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 285

Ejemplo I43: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cianofenilo

4-(5-Cicloheptilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo

El compuesto I43 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I42 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A). El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 20% de acetato de etilo.

Rendimiento= 70,6%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,40-1,85 (m, 12H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 7,80 (dd, 2H), 7,90 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 313

Ejemplo I44: R_1= 4-fluorofenilo, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

4-[5-(4-Fluoro-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

El compuesto I44 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I42 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A). El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 20% de acetato de etilo.

Rendimiento= 71,1%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,72 (s, 3H), 7,03-7,10 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,83 (dd, 2H), 7,93 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 311

Ejemplo I45: R_1= 3-fenol, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

4-[5-(3-Hidroxi-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

El compuesto I45 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I42 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A). El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 20% de metanol.

Rendimiento= 99%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,70 (s, 3H), 6,41-6,55 (m, 3H), 7,15 (t, 1H), 7,82 (dd, 2H), 7,91 (dd,2H), 9,42 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 309

220
210

Ejemplo I46: R_1= ácido 4-fluoro-3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

Ácido 5-[5-(4-Ciano-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fluoro-benzoico

El compuesto I46 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I42 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A). En este caso particular el residuo se precipitó en acetato de etilo para dar el producto puro.

Rendimiento= 65,5%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,74 (s, 3H), 7,24-7,37 (m, 3H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,94 (dd,2H), 13,31 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 355

Ejemplo I47: R_1= 4-metil-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

I47a: 4-[4-Metil-5-(cis-4-metil-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

I47b: 4-[4-Metil-5-(trans-4-metil-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

El compuesto I47 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I42 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A). El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de

ciclohexano que contenía del 0% al 20% de acetato de etilo para dar los cis y trans isómeros.

Rendimiento= 68,6%

Compuesto cis: I47a

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 0,92 (d, 3H), 1,38-1,68 (m, 9H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,80 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 313

Compuesto trans: I47b

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 0,88 (d, 3H), 0,94-1,09 (m, 2H), 1,30-1,45 (m, 3H), 1,64-1,83 (m, 4H), 2,48-2,60 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 7,80 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 313

Ejemplo I48: R_1= trans-4-hidroxiciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

El compuesto I48 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I42 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A). Usando 0,86 mmol de tiadiazolio, un exceso de clorhidrato de trans-4-aminociclohexanol (7,7 mmol)

y 8,6 mmol de trietilamina. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 30% de acetato de etilo.

Rendimiento= 74%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,18-1,42 (m,4H), 1,73-1,89 (m,4H), 2,52-2,62 (m,1H), 3,40-3,50 (m,1H), 3,53 (s, 3H), 4,50 (s, 1H), 7,80 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 315

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,9%

Ejemplo I49: R_1= exo-2-norbornilo, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

4-[5-(Biciclo[2.2.1]hept-2-ilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

El compuesto I49 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I48 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A). El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 8% de acetato de etilo.

Rendimiento= 64%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,20 (m, 3H), 1,26-1,35 (m, 1H), 1,40-1,53 (m, 2H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H),

2,09-2,14 (m, 1H), 2,24-2,29 (m, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 7,80 (dd, 2H), 7,91 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 311

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,2%

Ejemplo I50: R_1= (1R*, 2R*)-2-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

4-[5-((1R*, 2R*)-2-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

El compuesto I50 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I48 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A). El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 50% de acetato de etilo.

Rendimiento= 74%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,58-1,75 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,38-2,49 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,50 (s, 1H), 7,80 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 315

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,9%

Ejemplo I51: R_1= (1R*, 2S*)-2-hidroxiciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

4-[5-((1R*,2S*)-2-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

El compuesto I51 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I42 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A). Se agregaron perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (0,287 mmol, 100 mg) en etanol (6 ml), clorhidrato de cis-2-aminociclohexanol (2,58 mmol, 390 mg) y trietilamina (2,87 mmol, 400 µl). El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 30% de acetato de etilo.

Rendimiento= 72%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,80 (m, 8H), 2,83-2,97 (m, 1H), 3,52-3,70 (m, 4H), 4,10-4,20 (m, 1H), 7,80 (dd, 2H), 7,94 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 315

HPLC (pureza uv, λ = 214 nm)= 98,7%

Ejemplos I52-a e I52-b: R_1= 3-hidroxiciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

I52-a: 4-[5-((1R*, 3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

215

I52-b: 4-[5-((1R*, 3S*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

Los compuestos I52-a e I52-b se prepararon mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I42 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A). Una mezcla de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3c) (3,5 mmol, 1,22 g) en etanol (80 ml), 3-aminociclohexanol racémico (4,2 mmol, 485 mg) y trietilamina (4,2 mmol, 587 µl) se agitó a reflujo durante 4 h. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 60% de acetato de etilo para dar 120 mg del trans isómero y 260 mg del cis isómero.

1R*, 3R* isómero (I52a)

Rendimiento= 11%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,35-1,50 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 6H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,88-3,96 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 7,80 (dd, 2H), 7,94 (dd, 2H).

1R*, 3S* isómero (I52b)

^{1}H (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,03-1,30 (m, 4H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,58-2,70 (m, 1H), 3,40-3,58 (m, 4H), 4,61 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H), 8,07 (s, 1H).

Ejemplo I53: R_1= (1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(metilsulfonil)fenilo

(1R*, 3R*))-3-[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol

El compuesto I53 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I42 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo A). Una mezcla de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3b) (1 mmol, 400 mg), etanol (25 ml), 3-aminociclohexanol racémico (1,2 mmol, 140 mg) y trietilamina (2,5 mmol, 350 µl) se agitó a reflujo durante 3 h. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 50% de acetato de etilo. El producto luego se purificó mediante HPLC sobre una columna de C_{18} de Kromasil con un gradiente de acetonitrilo/agua de 95/5 a 5/95 para dar el producto puro.

Rendimiento= 10%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,30-1,69 (m, 8H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,82-3,95 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,98 (dd, 2H)

MS (m/z) / M+1= 367/369

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,9%

217

Ejemplo I54: R_1= (1R*, 3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= ácido 4-benzoico

Ácido 4-[5-(1R*, 3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico

A una solución de I52a (3,18 mmol, 1 g) en isopropanol (20 ml), se agregó una solución de KOH [6N] (15,9 mmol, 2,6 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 días. La mezcla se acidificó a pH= 6-7 con una solución de HCl y se concentró bajo presión reducida para dar el derivado del ácido carboxílico I54.

^{1}H (400MHz, DMSO) δ ppm : 1,32-1,70 (m, 8H), 3,03-3,12 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,35-4,50 (m, 1H), 7,75 (dd, 2H), 8,00 (dd, 2H), 13,15 (s, 1H)

Ejemplo I55: R_1= (1R*, 3R*)-3-hidroxiciclohexilo, R_2= metilo; R_3= 4-[N-(2-morfolin-4-il-etil)]benzamida

4-[5-((1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida

El compuesto I55 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.11 usando I54 como material inicial.

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 4% de metanol para dar el producto deseado.

Rendimiento= 14%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO): δ ppm: 1,35-1,70 (m, 8H), 2,35-2,52 (m, 6H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,32-3,45 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 7H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,40 (d, 1H) 7,72 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H), 8,50 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 446

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 96,6%

Ejemplo I56: R_1= trans-4-hidroxiciclohexilo, R_2= metilo, R_3= ácido 4-benzoico

Ácido 4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico

A una solución de I48 (1,9 mmol, 600 mg) en etanol (15 ml) e isopropanol (15 ml), se agregó una solución de KOH [6N] (5,7 mmol, 960 µl) y se agitó a reflujo durante 7 h. La mezcla se acidificó a pH= 6-7 con una solución de HCl y luego se concentró bajo presión reducida para dar el derivado del ácido carboxílico I56.

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,22-1,32 (m, 2H), 1,60-1,80 (b, 2H), 1,90-2,04 (m, 4H), 3,41-3,50 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 7,80-7,90 (m, 2H), 8,00-8,10 (m, 2H), 11,00 (s, 1H).

Ejemplo I57: R_1= trans-4-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(N-2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)benzamida

4-[5-(trans-4-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzamida

El compuesto I57 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.11 usando I56 como material inicial. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 9% de metanol para dar el producto esperado.

Rendimiento= 20%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO): δ ppm: 1,15-1,45 (m, 10H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 6H), 4,50 (d, 1H) 4,85 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,89 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 405

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,9%

Ejemplo I58: R_1= (1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilo, R_2= methyl, R_3= 4-(N-2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)benzamida

4-[5-((1R*, 3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]thiadiazol-2-il]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzamida

El compuesto I58 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I55 usando los intermedios y reactivos apropiados (I54 y 1,1-dimetil-2-etanolamina).
El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol para dar el producto deseado.
Rendimiento= 58%
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO): δ ppm: 1,20-1,70 (m, 14H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 5H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,85 (dd, 2H)
MS (m/z) / M+1= 405
HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 94,4%

Ejemplo I59: (1R*, 3R*)-3-hidroxiciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(N-terc-butil)-benzamida

N-terc-Butil-4-[5-((1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

El compuesto I59 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I55 usando los intermedios y reactivos

apropiados (I54 e isobutilamina). El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 10%.

Rendimiento= 33%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO): δ ppm: 1,30-1,70 (m, 17H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,80-7,90 (m, 3H).

MS (m/z) / M+1= 389

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 94,1%

Ejemplo I60: R_1= (1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-[N-(1,1-dimetil-3-oxo-butil)]-benzamida

N-(1,1-dimetil-3-oxo-butil)-4-[5-(1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

A una suspensión de hidrogenoxalato de diacetona (3 mmol, 616 mg) en DMF (6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó resina de morfolina [3,47 mmol/g] (7 mmol, 2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se filtró. Una mezcla del ácido I54 (0,6 mmol), el filtrado, N,N-diisopropiletilamina (1,32 mmol, 227 µl), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio (0,72 mmol, 318 mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,3 mmol, 82 mg) se

222

agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró y luego se diluyó en diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, una solución saturada de $NaHCO_3$, con agua, solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 8% de metanol. El compuesto se purificó mediante HPLC (columna de Kromasil de C_{18}) eluyendo con acetonitrilo/agua de 95/5 a 5/95 para dar el producto deseado.

Rendimiento: 10%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO): δ ppm: 1,30-1,70 (m, 14H), 2,05 (s, 3H), 2,92-3,10 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,85 (dd, 2H), 7,95 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 431

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,3%

Ejemplo I61: R_1= (1R*,3R*)-3-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-[N-(2-ciano-1,2,2-trimetil-etil)]-benzamida

N-(2-Ciano-1,2,2-trimetil-etil)-4-[5-((1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexiliminó)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

223

El compuesto I61 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I55 usando los intermedios y reactivos apropiados (I54 y 2-amino-2,3-dimetilbutanonitrilo).

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 70% de acetato de etilo para dar el producto del título.

Rendimiento= 8%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO): δ ppm: 0,95 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,30-1,70 (m, 11H), 2,45-2,65 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,65 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 428

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,4%

Ejemplo I62: R_1= (1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(N-1-metoxicarbonil-ciclopropil)-benzamida

Metil éster del ácido 1-{4-[5-((1R*,3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoilamino}-ciclopropanocarboxílico

El compuesto I62 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I37.24 usando los intermedios y reactivos apropiados (I55 y clorhidrato de metil éster del ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico).

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 12% de metanol y mediante HPLC (Columna de Hypersil) con un gradiente de acetonitrilo/agua de 95/5 a 5/95 para dar el producto deseado.

Rendimiento= 32%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO): δ ppm: 1,12-1,20 (m, 2H), 1,33-1,50 (m, 4H), 1,50-1,70 (m, 6H), 3,03-3,12 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,89-3,98 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,94 (d, 2H), 9,17 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 431

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 97,9%

Ejemplo I63: R_1= ciclopentilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-(5-Ciclopentilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

A una solución del compuesto I42 (0,53 mmol, 150 mg) en etanol (17 ml), se agregó una solución de Na_2CO_3 [3N] (5,6 mmol, 1,88 ml) y una solución de H_2O_2 al 30% en agua (1,54 ml). La solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla, se agregó una solución de H_2O_2 al 30% en agua (770 µl) y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante dos días (hasta que se completó la reacción). La mezcla

resultante se concentró mediante la destilación del solvente y el material crudo se precipitó en agua. El precipitado se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó para dar el producto puro.

Rendimiento= 53,4%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,43-1,95 (m, 8H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,95 (dd,2H), 8,05 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 303

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,04%

Ejemplo I64: R_1= cicloheptilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-(5-Cicloheptilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

El compuesto I64 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I63 usando los intermedios (I63) y reactivos apropiados.

El precpitado se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó para dar el producto puro.

Rendimiento= 59,88%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,40-1,83 (m, 12H), 2,78-2,85 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,97 (dd,2H), 8,07 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 331

226

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,98%

Ejemplo I65: R_1= 4-fluoro-fenilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[5-(4-Fluoro-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

El compuesto I65 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I63 usando los intermedios I44 y reactivos apropiados.

El precpitado se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó para dar el producto puro.

Rendimiento= 72,43%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,72 (s, 3H), 7,02-7,40(m, 2H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,95 (dd,2H), 8,05 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 329

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 97,7%

Ejemplo I66: R_1= 3-hidroxi-fenilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[5-(3-Hdroxi-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

El compuesto I66 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I63 usando los intermedios (I45) y reactivos apropiados.

227

El precpitado se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó para dar el producto puro.

Rendimiento= 59,84%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,70 (s, 3H), 6,44-6,52 (m, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,97 (dd, 2H), 8,06 (s, 1H), 9,40 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 327

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,68%

Ejemplo I67: R_1= ácido 4-fluoro-3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

Ácido 5-[5-(4-Carbamoil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fluoro-benzoico

El compuesto I67 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I63 usando los intermedios (I46) y reactivos apropiados.

El precpitado se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó para dar el producto puro.

Rendimiento= 44,41%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,72 (s, 3H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,78 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H), 8,05 (s, 1H), 13,30 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 373

HPLC (pureza uv, λ = 214 nm)= 90,52%

Ejemplo I68: R_1= trans-4-metil-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[4-Metil-5-(trans-4-metil-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

El compuesto I68 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I63 usando los intermedios (I47b) y reactivos apropiados.

El precpitado se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó para dar el producto puro.

Rendimiento= 52,53%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 0,90 (d, 3H), 0,95-1,08 (m, 2H), 1,30-1,45 (m, 3H), 1,67-1,85 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H), 8,05 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 331

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,7%

Ejemplo I69: R_1= trans-4-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

229

A una suspensión de I48 (0,477 mmol, 150 mg) en etanol (17 ml), se agregó una solución de Na_2CO_3 [3N] (5,1 mmol, 1,7 ml) y una solución de H_2O_2 al 30% en agua (1,4 ml) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Esta mezcla se vertió en agua antes de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluido con un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 98/2) para dar el producto puro.

Rendimiento= 31%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,42 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 4H), 2,50-2,63 (m, 1H), 3,40-3,52 (m,1H), 3,50 (s, 3H), 4,55 (s,1H), 7,44 (s, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,98 (dd, 2H), 8,07 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 332/333

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 97,3%

Ejemplo I70: R_1= biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[5-(Biciclo[2.2.1]hept-2-ilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

El compuesto I70 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I69 usando los intermedios (I49) y reactivos apropiados.

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluido con un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para dar el producto deseado.

Rendimiento= 66%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,25 (m,3H), 1,28-1,40 (m,1H), 1,40-1,67 (m,4H), 2,10-2,18 (m,1H), 2,25-2,32 (m,1H), 2,70-2,80 (m,1H), 3,52 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,97 (dd, 2H), 8,10 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 329

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,9%

Ejemplo I71: R_1= (1R*,2R*)-2-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[5-((1R*,2R*)-2-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

El compuesto I71 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I69 usando los intermedios (I50) y reactivos apropiados.

231

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluido con un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para dar el producto deseado.

Rendimiento= 44%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,39 (m, 4H), 1,60-1,75 (m, 3H), 1,80-1,90 (m,1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 4,55 (s,1H), 7,50 (s, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,96 (dd, 2H), 8,05 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1=333

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 97,4%

Ejemplo I72: R_1= (1R*,2S*)-2-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[5-((1R*,2S*)-2-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

A una suspensión de I51 (0,16 mmol, 50 mg) en DMSO (100 µl), se agregó K_2CO_3 (0,022 mmol, 3 mg), una solución de H_2O_2 al 30% en agua (20 µl) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A esta mezcla se le agregó agua y se dejó agitar la solución durante 15 minutos. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado.

Rendimiento= 68%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,25-1,38 (m, 2H), 1,40-1,80 (m, 6H), 2,85-2,90 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 1H), 4,10

(d,1H), 7,40 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H), 8,05 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 333

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,8%

Ejemplo I73: R_1= (1R*,3R*)-3-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[5-((1R*,3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

El compuesto I73 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I69 usando los intermedios (I52-a) y reactivos apropiados.

El residuo se concentró bajo presión reducida y se agitó en agua varias horas, se filtró y se secó bajo vacío para dar el producto deseado.

Rendimiento= 70%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,30-1,70 (m, 8H), 3,10 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,93 (s,1H), 4,42 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,96 (dd,2H), 8,05 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1=333

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,3%

Ejemplo I74: R_1= (1R*,3S*)-3-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[5-((1R*,3S*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-yl]-benzamida

El compuesto I74 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I69 usando los intermedios (I52-b) y reactivos apropiados.

El residuo se concentró bajo presión reducida y se agitó en agua varias horas, se filtró y se secó bajo vacío para dar el producto deseado.

Rendimiento= 83%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,05-1,30 (m, 4H), 1,65-1,78 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 3,40-3,58 (m, 4H), 4,60 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H), 8,05 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1=333

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,4%

Ejemplo I74.1: R_1= 3-oxo-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[4-Metil-5-(3-oxo-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

A una solución de I74 (0,15 mmol, 50 mg) en diclorometano (0,5 ml), se agregó perrutenato de tetrapropilamonio (0,5% en moles, 3 mg), N-óxido de 4-metilmorfolina (0,22 mmol, 28 mg) y un tamiz molecular (500 mg/mol, 75 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se filtró a través de un tampón de gel de sílice (eluido con diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5), el filtrado se concentró bajo presión reducida y se lavó con dietiléter para dar el producto puro.

Rendimiento= 18%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,63-1,82 (m, 2H), 1,89-2,10 (m, 2H), 2,21-2,50 (m, 4H), 3,15-3,30 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,98 (dd, 2H), 8,08 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1=331

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,7%

Ejemplo I75: R_1= 3,3-difluoro-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[5-(3,3-Difluoro-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

A una solución de I52-b (0,318 mmol, 100 mg) en diclorometano (1 ml), se agregó perrutenato de tetrapropilamonio (0,5% en moles, 6 mg), N-óxido de 4-metilmorfolina (0,477 mmol, 56 mg)

y un tamiz molecular (500 mg/mol, 160 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se filtró a través de gel de sílice (eluido con ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 60/40) y se concentró bajo presión reducida para dar 4-[4-metil-5-(3-oxo-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo

Rendimiento= 90%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,60-1,80 (m, 2H), 1,87-2,10 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 3H), 2,55-2,60 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 7,82 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H).

A una solución de esta cetona (0,288 mmol, 90 mg) en diclorometano (0,5 ml) se agregó una solución de desoxo-flúor (0,49 mmol, 90 µl) en diclorometano (1 ml) y etanol (0,346 mmol, 5 µl) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (pH=7) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluido con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 80/20) para dar el compuesto di-fluoro puro: 4-[5-(3,3-dfluoro-cilohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo.

236

Rendimiento = 12%

^{1}H-RMN (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,40-1,55 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 4H), 1,95-2,09 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,82 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H).

A una solución de este derivado de difluoro (0,036 mmol, 12 mg) en etanol (1,6 ml) se agregó una solución de Na_2CO_3 [3N] (0,6 mmol, 200 µl) y una solución de H_2O_2 al 30% en agua (50 µl) y la mezcla se agitó a 40°C toda la noche. Luego, se agregó una solución de H_2O_2 al 30% en agua (130 µl) y la solución se dejó agitar durante 12 h a 40°C. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó en agua varias horas, se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar el compuesto deseado.

Rendimiento= 40%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,33-1,53 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 4H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,96 (dd, 2H), 8,08 (s, 1H)

MS (m/z) / M+1=353

HPLC (pureza uv, λ = 214 nm)= 98,7%

237

Ejemplo I76: R_1= (1R*,3R*)-3-fluoro-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[5-((1R*,3R*)-3-Fluoro-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

A una solución de I52-b (1,59 mmol, 500 mg) en diclorometano (4 ml), se agregó 4-morfolinazufretrifluoruro (3,18 mmol, 390 µg) a -15°C gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (pH=7). La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluido con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30) para dar 4-[5-(ciclohex-3-enilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo y un intermedio mono-fluoro, (4-[5-((trans)-3-fluoro-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo):

Rendimiento= 14%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,40-1,50 (m, 1H); 1,58-1,85 (m, 6H), 1,92-2,05 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,95 (d, 1H), 7,83 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H).

238

A una solución de este intermedio fluoro (0,2 mmol, 65 mg) en etanol (8,.7 ml) se agregó una solución de Na_2CO_3 [3N] (2,61 mmol, 870 µl) y una solución de H_2O_2 al 30% en agua (705 µl) y la mezcla se agitó a 40°C toda la noche. Se agregó una solución de H_2O_2 al 30% en agua (705 µl) y la solución se dejó agitar durante 10 h a 40°C. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó en agua varias horas, se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título I76.

Rendimiento= 58%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,35-1,52 (m, 1H), 1,52-1,90 (m, 6H), 1,90-2,08 (m, 1H), 2,93-3,08 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 5,00 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,78 (dd, 2H), 7,99 (dd, 2H), 8,10 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 335

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 96,6%

Ejemplo I77: R_1= 3-ciclohexeno, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-[5-(Ciclohex-3-enilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida

A una solución de 4-[5-(ciclohex-3-enilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo del protocolo I76 (0,94 mmol, 280 mg) en etanol (41 ml), se agregó una solución

239

de Na_2CO_3 [3N] (12,3 mmol, 4,1 ml), y una solución de H_2O_2 al 30% en agua (3,33 ml). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó en agua varias horas, se filtró y se secó bajo vacío para dar el producto puro.

Rendimiento= 64%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,48-1,65 (m, 1H), 1,72-2,35 (m, 5H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 5,65 (t, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H), 8,09 (s, 1H)

MS (m/z) / M+1= 315

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 96,1%

Ejemplo I78: R_1= (1R*,3R*)-3-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo

(1R*,3R*)-3-{3-Metil-5-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino}-ciclohexanol

A una solución de I52-a (1,27 mmol, 400 mg) en tolueno (3 ml), se agregaron azida de sodio (1,65 mmol, 108 mg) y clorhidrato de trietilamina (1,65 mmol, 228 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de la reacción mixture se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con una solución de HCl [0,1N], y luego se basificó a pH=6-7 con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con diclorometano

240

y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 20% de metanol para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 50%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO): δ ppm: 1,30-1,70 (m, 8H), 3,00-3,15 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,85-3,98 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 7,75 (dd, 2H), 8,10 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 358

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,9%

Ejemplo I79: R_1= ácido 3-(6-hidroxi)-benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

Ácido 3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-hidroxi-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del ejemplo I3 usando etanol como solvente e intermedios y reactivos apropiados. El residuo se cromatografió dos veces sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 7% de metanol. El producto aislado se lavó con agua para dar el producto deseado.

Rendimiento= 9,7%

241

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,62 (s, 3H), 6,80 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,59 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1 =362/364.

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 98,36%

Ejemplo I80: R_1= ácido 3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

Ácido 3-[5-(4-ciano-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

Una suspensión de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3c) (4,873 mmol, 1,70 g), ácido 3-benzoico (4,87 mmol, 0,668 g) y trietilamina (4,873 mmol, 0,679 ml) en etanol (20 ml) se refluyó durante 3,5 h. Después de enfriar, el sólido formado se filtró y se lavó con EtOH frío y éter. El sólido se secó bajo presión reducida para dar 1,25 g del compuesto esperado.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,87 (s, 3H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 7,96-8,00 (d, 2H), 8,00-8,04 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1 = 337/338

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 93,22%

242

Ejemplo I80.1: R_1= ácido 3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

Ácido 3-[5-(4-carbamoil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

Ácido sulfúrico concentrado (19,8 mmol, 1,06 ml) y agua (0,13 ml) se agregaron respectivamente, a 0°C, a I80 (0,595 mmol, 0,200 g) y la mezcla de la reacción se calentó a 80°C durante 1h30. Luego, se agregó hielo a la mezcla y el precipitado formado se filtró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ácido acético/diclorometano/metanol (1,5/85/13,5). El producto aislado se trituró en metanol y el sólido se filtró y se secó bajo vacío para dar el producto del título.

Rendimiento= 34%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,76 (s, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 12,90-13,02 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1= 355/356

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 96,37%

243

Ejemplo I81: R_1= ácido 4-fluoro-3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-(metilsulfonil)-fenilo

Ácido 2-fluoro-5-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I81 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I4 (protocolo A) con los reactivos apropiados y usando 1,0 eq de trietilamina. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano y luego una mezcla de diclorometano/MeOH/AcOH (98/1,8/0,2).

Rendimiento= 13%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,19 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 1H), 3,50, 7,79 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 13,08-13,14 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 408/409

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,3%

Ejemplo I82: R_1= ciclohexilo de ácido 3-carboxílico, R_2= metilo, R_3= 4-(metilsulfonil)-fenilo

Ácido 3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanocarboxílico

I82 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I4 con los reactivos apropiados y usando 1,0 eq de trietilamina. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con $CHCl_3$/MeOH (93/7) para dar 15 mg del producto deseado.

Rendimiento= 1,52%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,02-1,24 (m, 4H), 1,58-1,70 (m, 3H), 1,80-1,86 (m, 1H), 2,12-2,19 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 7,70 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 11,82-11,90 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 395/396

HPLC (pureza_uv, λ= 214 nm): 98,76%

Ejemplo I83: R_1= piperidin-1-ilo, R_2= metilo, R_3= 4-(metilsulfonil)-fenilo

[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-piperidin-1-il amina

A una suspensión de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3b) (1,26 mmol, 0,5 g) en etanol (6 ml) se agregaron 1-aminopiperidina (2,5 mmol, 0,3 ml) luego trietilamina (2,5 mmol, 0,4 ml) y la mezcla se mantuvo a 70°C durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en

diclorometano, se lavó dos veces con agua, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (99:1 DCM/MeOH) para dar 0,2 g del compuesto del título.

Rendimiento= 45%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (s, 2H), 1,68-1,71 (m, 4H), 2,77 (s, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 7,81-7,83 (dd, 2H), 7,95-7,97 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 353,46

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 97,4%

Ejemplo I84: R_1= tetrahidro-piran-4-ilo, R_2= metilo, R_3= 4-(metilsulfonil)-fenilo

[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(tetrahidro-piran-4-il)-amina

A una suspensión de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3b) (0,7 mmol, 0,3 g) en etanol (4 ml) se agregaron 4-aminotetrahidropirano (1,4 mmol, 0,3 g) y trietilamina (3 mmol, 0,4 ml). La mezcla se mantuvo a 70°C durante 3 horas, se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano, se lavó una vez con agua, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de

sílice (99:1 DCM/MeOH) y se lavó con acetato de etilo y heptano para dar 23 mg del compuesto esperado.

Rendimiento= 30%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,68-1,85 (m, 4H), 2,88-2,95 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,47-3,57 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,01-4,06 (m, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,97(d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 354,03

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 100%.

Ejemplo I85: R_1= ácido 3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-acetilamino-fenilo

Ácido 3-[5-(4-acetilamino-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

Una suspensión de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3d) (0,7 mmol, 0,3 g), trietilamina (2,1 mmol, 0,3 ml) y ácido 3-acetamidobenzoico (0,6 mmol, 0,077 g) en etanol (20 ml) se refluyó toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (95:5 DCM/MeOH) y se lavó con MeOH para dar 0,01 g del sólido blanco.

Rendimiento= 5%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 2,06 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,60-7,70 (m, 6H), 10,18 (s, 1H).

247

MS (m/z) / M+1= 368,95

HPLC (pureza, λ= 214 nm)= 98%

Ejemplo I86: R_1= trans-4-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-acetlamino-fenilo

N-{4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-acetamida

Una mezcla de trans-4-aminociclohexanol (0,28 mmol, 0,04 g), trietilamina (0,39 mmol, 0,06 ml) y 3-metil-2-metiltio[1,3,4]tiadiazolio (3d) (0,14 mmol, 0,04 g) se refluyeron en etanol (1 ml) toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano, se lavó una vez con agua, se concentró bajo presión reducia y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (95:5 de DCM/MeOH) para dar 0,014 g del sólido blanco.

Rendimiento= 30%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,23-1,38 (m, 4H), 1,76-1,86 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,45-2,60 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,47 (m, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 10,15 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 346,87

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98,5%

Ejemplo I87: R_1= (1R*,3S*)-3-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-acetilamino-fenilo

N-{4-[5-((1R*,3S*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-acetamida

I87 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I86 (protocolo A).

I87 se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con AcOEt:Ciclohexano (80:20) y se lavó con MeOH para dar 0,15 g del compuesto esperado.

Rendimiento= 20%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,10-1,30 (m, 4H), 1,55-2,00 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 4,6 (d, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,60 (dd, 2H), 10,15 (s,1H).

M+1 = 347,1

Ejemplo I88: R_1= (1R*,3R*)-3-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-acetilamino-fenilo

N-{4-[5-((1R*,3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-acetamida

A una suspensión de I87 (0,4 mmol, 0,15 g) en DCM (2 ml) que contenía tamices moleculares de 4A (0,216 g), óxido de N-morfolina (0,65 mmol, 0,76 g) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó perrutenato de tetrapropilamonio (10% equivalente en

moles, 15 mg). La mezcla resultante se agitó toda la noche, se filtró, se lavó con metanol y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con DCM/MeOH (95:5) para dar 0,1 g de una cetona intermedia: N-{4-[4-metil-5-(3-oxo-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-acetamida.

Rendimiento= 71%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,25 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,85-2 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,3 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,5 (s, 3H), 7,55 (dd, 2H), 7,70 (dd, 2H), 10,15 (s,1H).

A una solución de este intermedio de cetona (0,15 mmol, 0,05 g) en THF (2 ml) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de 1M de L-Selectride en THF (0,2 mmol, 0,2 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con diclorometano, se lavó con éter y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice AcOEt:Ciclohexano (80:20) para dar 30 mg del producto esperado.

Rendimiento = 60%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,25-1,30 (m, 3H), 1,72-1,78 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 3,11-3,14 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,52-7,60 (m, 4H).

MS (m/z) / M+1= 347,21

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 98%

Ejemplo I89: R_1= (1R*,3R*)-3-hidroxi-ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-acetilamino-piridin-3-ilo

***N*-{5-[5-((1R*,3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-piridin-2-il}-acetamida**

El compuesto I89 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I4 (protocolo A).

A una suspensión de perclorato de 1,3,4-tiadiazolio (3e) (0,5 mmol, 2 g) en etanol (20 ml) se agregaron trietilamina (1,5 mmol, 2 ml) y luego 3-aminociclohexanol (0,8 mmol, 0,9 ml) y la mezcla se mantuvo a 70°C toda la noche, se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano, se lavó dos veces con agua, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20:80 ciclohexano/EtOAc) para dar 0,03 g del sólido blanco.

Rendimiento= 17%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,37-1,65 (m, 8H), 2,11 (s, 3H), 3,03-3,08 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,91-3,92 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 8,01-8,03 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 348,3

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm)= 99,2%

Ejemplo I90: R_1= 3-ciano-fenilo, R_2= metilo, R3= 4-cloro-fenilo

3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzonitrilo

A una suspensión de I6.11 (4,14 mmol, 1,43 g) en piridina (20 ml), se agregó cloruro de benzoilo (8,28 mmol, 964 µl). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 días.

El solvente se concentró bajo presión reducida, la mezcla de la reacción se recogió nuevamente en una solución acuosa de $NaHCO_3$ y el producto crudo se extrajo con diclorometano. El compuesto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluido con ciclohexano/acetato de etilo de 80/20 a 70/30) para dar 1,25 g del compuesto esperado (92%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,8 (s, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52-7,60 (m, 4H), 7,73 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 327/329

HPLC (pureza uv, λ= 245nm)= 99,4%

Ejemplo I90.1: R_1= 3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina

252

Una mezcla de I90 (1,22 mmol, 0,4 g), azida de sodio (1,59 mmol, 0,1 g) y clorhidrato de trietilamina (1,59 mmol, 0,22 g) en tolueno (7 ml) se calentó a 90°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. A la capa acuosa, se agregó HCl acuoso 0,1N hasta el pH sea ácido (¡ATENCIÓN! Esto se debe hacer debajo de una campana bien ventilada). El precipitado se filtró, se lavó con éter y el compuesto resultante se cristalizó en diclorometano que contenía pocas gotas de metanol para dar 0,1 g del compuesto deseado.

Rendimiento: 24%

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,8 (s, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,70-7,77 (m, 4H)

MS (m/z) / M+1 = 370/372

HPLC (pureza uv, λ= 245 nm)= 99,7%

Ejemplo I90.2: R_1= 3-(N-Hidroxicarbamimidoil)-fenilo, R_2= metilol, R_3= 4-cloro-fenilo

3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-N-hidroxi-benzamidina

A una mezcla de I90 (1,53 mmol, 0,5 g) y clorhidrato de hidroxilamina (2,29 mmol, 0,156 g) en etanol (13 ml) se agregó

63

hidróxido de sodio (2,29 mmol, 0,09 g) disuelto en el mínimo de agua. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 24 h con agitación. Después de enfriar, el precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó bajo vacío a 45°C para dar 0,54 g del compuesto deseado.

Rendimiento: 98%

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,8 (s, 3H), 5,76 (bs, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,34-7,4 (m, 3H), 7,54 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 9,6 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 360/362

HPLC (pureza uv, λ= 245 nm)= 97,3%

Ejemplo I90.3: R_1= 3-(5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-fenilo

3-{3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-5-ol

Una mezcla de I90.2 (2,78 mmol, 0,1 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (5,56 mmol, 0,9 g) en THF anhidro (2 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se concentró y se vertió en agua. Se agregó diclorometano y el precipitado se filtró y se lavó con metanol. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol

254

eluyente: 98/2 + 1% de ácido acético) para dar 0,03 g del producto deseado.

Rendimiento: 28%

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,8 (s, 3H), 7,20 (dt, 1H), 7,50-7,55(m, 5H), 7,70 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1 = 386/388

HPLC (pureza uv, λ= 245 nm)= 98,2%

EJEMPLO I: PROTOCOLO C

Ejemplo I91: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-metil-4-bromo-fenilo

[5-(4-Bromo-3-metil-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

I91 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18 (Protocolo C) usando los intermedios y reactivos apropiados.

Rendimiento= 50,4%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,21-1,51 (m, 5H), 1,64-1,70 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1= 366/368

Ejemplo I91.1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-metil-4-ciano-fenilo

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-benzonitrilo

A una solución de I91 (7,370 mmol, 2,7 g) en N-metil-2-pirrolidona (17 ml), se agregó cianuro de cobre (13,267 mmol, 1,19 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con una solución de amoníaco acuoso (2N) y se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró luego a través de Celita y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina, se secó ($MgSO_4$), se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 1% de metanol.

Rendimiento= 54,8

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,22-1,59 (m, 5H), 1,64-1,67 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 4H), 2,57-2,67 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (d, 1H).

Ejemplo I91.2: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-metil-4-benzamida

256

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-benzamida.

A una solución de I91.1 (0,320 mmol, 0,1 g) en etanol (17 ml), se agregaron una solución de carbonato de sodio 3N (3,424 mmol, 1,14 ml) luego una solución de peróxido de hidrógeno (5,60 ml). La suspensión se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, luego se calentó a 40°C durante 8 h. La mezcla se vertió en una solución de $Na_2S_2O_5$ y se evaporó hasta secarse, luego el material crudo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

Rendimiento= 70%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,22-1,51 (m, 5H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,59-2,69 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 5,64-5,83 (b, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,48 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 331/332.

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 97,28%

Ejemplo I92: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-bromo-3-metoxi-fenilo

[5-(4-Bromo-3-metoxi-fenil)-3-metil-2,3-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina

257

A una mezcla de ácido 3-hidroxámico (14,480 mmol, 2 g) en ácido acético (14,5 ml) y ácido sulfúrico (1,5 ml) a 50°C, se agregó una solución de bromo (15,204 mmol, 0,780 ml) en ácido acético (7,2 ml) y se agitó durante 30 minutos a 100°C. La reacción se dejó a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el ácido 4-bromo-2-hidroxi-benzoico (rendimiento = 100%).

A una solución de ácido 4-bromo-3-hidroxibenzoico (14,480 mmol, 2,600 g) en acetona (180 ml), se agregaron carbonato de potasio (62,988 mmol, 8,710 g) y sulfato de dimetilo (31,422 mmol, 2,970 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se avaporó hasta secarse. El residuo luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con agua y solución salina, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El metil éster del ácido 4-bromo-3-metoxi-benzoico se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 20% de acetato de etilo (rendimiento= 47%).

A una solución de metil éster del ácido 4-bromo-3-metoxi-benzoico (6,875 mmol, 1,676 ml) en una mezcla 1/1 de THF/MeOH

(15 ml), se agregó hidróxido de litio (7,553 mmol, 0,180 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche antes de la destilación de volátiles. El residuo se diluyó con agua, se acidificó con una solución de HCl (1N) y se agitó durante 1 h. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y éter de petróleo para dar ácido 4-bromo-3-metoxi-benzoico (Rendimiento = 56%).

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I17 (protocolo C) comenzando desde el ácido 4-bromo-3-metoxi-benzoico. En este caso particular, se agregó metiltrifluorometanosulfonato (1,2 eq) una vez y la capa acuosa básica se extrajo con DCM. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano que contenía del 0% al 10% de acetato de etilo. El aceite obtenido se trituró en dietil éter y el sólido blanco formado se aisló mediante filtración.

Rendimiento= 26% (en total, los 2 pasos)

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,46 (m, 5H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,77-1,88 (m, 4H), 2,58-2,68 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,53 (d, 1H)

Ejemplo I92.1: R_1= cilohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-metoxi-4-benzamida

259

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-benzamida.

I92 reaccionó con cianuro de cobre mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I91-1 y el intermedio formado se transformó en I92.1 siguiendo el siguiente protocolo:

A una solución heterogénea de este material (0,9134 mmol, 0,300 g) en etanol (50 ml), se agregaron una solución de carbonato de sodio (3N) (9,773 mmol, 3,258 ml) y peróxido de hidrógeno (13,3 ml) y la reacción se calentó a 40°C durante 1,5 días. La mezcla se vertió en una solución saturada de $Na_2S_2O_5$ y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se evaporó hasta secarse. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 4% de metanol.

Rendimiento: 25%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,50 (m, 5H), 1,76-1,88 (m, 4H), 2,59-2,69 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,02(s, 3H), 5,80-5,90 (b, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,62-7,67 (b, 1H), 8,23 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1= 347/348

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 97,61%

260

Ejemplo I92.2: R1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-hidroxi-4-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-hidroxi-benzamida

A una mezcla de I92.1 y yoduro de n-tetrabutilamonio (0,433 mmol, 0,160 g) en diclorometano anhidro (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C, se agregó una solución de BCl_3 1N en diclorometano (0,433 mmol, 0,433 ml) y la mezcla de la reacción se dejó agitar a -78°C durante 10 minutos y luego durante 2 h a 0°C y 1h30 a temperatura ambiente. Luego, se agregó una solución de BCl_3 1N en diclorometano (0,433 mmol, 0,433 ml). Después de 1h30 adicional de agitación a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con agua y se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio antes de la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 4% de metanol para dar el producto deseado.

Rendimiento= 26%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,21-1,50 (m, 5H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,58-2,68 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 5,70-6,20 (b, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 12,25 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 333/334

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 96,54%

Ejemplo I93: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-nitro-4-metoxicarbonil-fenilo

Metil éster del ácido 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-nitro-benzoico

I93 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I21 (protocolo C) usando los intermedios y reactivos apropiados. En este caso particular, no se usó trietilamina y el producto esperado se aisló mediante filtración después del tratamiento con una solución saturada de $NaHCO_3$.

Rendimiento= 77%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,48 (m, 5H), 1,64-1,70 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 4H), 5,58-5,66 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,80-7,84 (m, 2H), 8,11 (s, 1H).

Ejemplo I93.1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-amino-4-metoxicarbonil-fenilo

Metil éster del ácido 2-Amino-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

A una solución de I93 (0,328 mmol, 0,500 g) en etanol (20 ml), se agregó cloruro de estaño dihidratado (6,641 mmol, 1,495 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h, luego se dejó en reposo a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se evaporó hasta secarse y el material crudo se basificó con una solución saturada de carbonato de sodio antes de la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 2% de metanol para dar el compuesto deseado.

Rendimiento= 65%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,21-1,49 (m, 5H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,77-5,83 (b, 2H), 7,88-7,92 (m, 2H), 7,89 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1= 347/349

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 98,31%

Ejemplo I93.2: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-acetilamino-4-metoxicarbonil-fenilo

Metil éster del ácido 2-Acetilamino-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihídro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

263

A una suspensión de I93.1 (0,144 mmol, 0,05 g) en tolueno anhidro (2 ml) a 0°C, se agregaron trietilamina (0,150 mmol, 0,015 ml) y anhídrido acético (0,160 mmol, 0,015 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días y se agregaron 5,4 equivalentes más de anhídrido acético y trietilamina. Después de 2 días de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó hasta secarse y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 1% de metanol.

Rendimiento= 89%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,21-1,49 (m, 5H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,45 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 389/390

HPLC (pureza uv, λ=214 nm): 96,93%

Ejemplo I93.3: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-amino-4-benzamida

2-Amino-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

I93 se modificó siguiendo el procedimiento descripto en el ejemplo I37.3 para dar el derivado de amida con un rendimiento

general del 84%. La reducción del grupo nitro para dar I93.3 se realizó cómo se describió en el ejemplo I93.1. En este caso particular, la mezcla de la reacción se basificó con un una solución saturada de carbonato de sodio luego se destiló. El producto crudo se diluyó en agua y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa, saturada con solución salina, se extrajo luego con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse para dar un residuo que se purificó mediante dos cromatografías consecutivas sobre gel de sílice, eluyendo primero con diclorometano/metanol (93/7) y la segunda purificación se hizo eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 40% de acetato de etilo.

Rendimiento= 10%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,27-1,40 (m, 5H), 1,56-1,62 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 4H), 2,58-2,65 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 6,73-6,78 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,10-7,20 (b, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75-7,85 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 332/333

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 95,83%

Ejemplo I93.4: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo

265

7-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3H-quinazolin-4-ona

Una mezcla de I93.1 (1,443 mmol, 0,500 g) y formamida (4 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración. El precipitado se lavó con agua y éter de petróleo y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 3% de metanol seguida por la elución isocrática con diclorometano/metanol (93/7).

Rendimiento= 20%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,40 (m, 5H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 4H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,12-8,19 (m, 3H), 12,30-12,40 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 342/343

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 95,19%

Ejemplo I93.5: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-amino-quinazolin-7-ilo

7-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-quinazolin-4-ilamina

Una mezcla de I93.4 (0,264 mmol, 0,090 g), cloruro de tionilo (2 ml) y una cantidad catalítica de dimetilformamida se refluyó durante 2 h antes de la destilación de los solventes bajo presión reducida. Al residuo, se agregó una solución de NH_3 (0,5N) en dioxano (4 ml) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 80°C durante 4 días. La mezcla luego se evaporó hasta secarse y el producto crudo se diluyó en una solución de ácido acético (0,1 ml de AcOH en 10 ml de H_2O), y se extrajo con diclorometano para remover las impurezas. La fase acuosa luego se basificó con una solución de NaOH (0,1N) y luego se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado.

Rendimiento= 7,5%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,29-1,50 (m, 5H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 4H), 2,65-2,72 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 5,60-5,70 (b, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,67 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 341/343

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,99%

Ejemplo I93.6: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo

267

7-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-1H-quinazolin-2,4-diona

A una solución de I93.3 en THF (4 ml), se agregó carbonildiimidazol (0,464 mmol, 0,080 g) y la reacción se calentó a reflujo toda la noche. Se agregó carbonildiimidazol (0,464 mmol, 0,080 g) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 24 h. Luego, el solvente se destiló y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 15% al 30%. El producto cromatografiaado se solubilizó en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica recogida se lavó con solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse para dar el producto del título.

Rendimiento= 13,3%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,28-1,39 (m, 5H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 4H), 2,62-2,67 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 11,17 (s, 1H), 11,36 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 358/359

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 96,70%

Ejemplo I94: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-metoxi-4-sulfamoil-fenilo

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-bencensulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I19 (protocolo C) usando los intermedios y reactivos apropiados. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano que contenía del 0% al 2% de metanol.

Rendimiento= 59%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,21-1,49 (m, 5H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 4H), 2,59-2,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,90 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 384/386

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,99%

Ejemplo I95: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-metoxi-3-sulfamoil-fenilo

5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-bencensulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I18 (protocolo C) usando los intermedios y reactivos apropiados.

En este caso particular, el residuo obtenido después de la extracción y la destilación se trituró con metanol y el precipitado se filtró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (1/1).

Rendimiento= 9%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,30-1,50 (m, 5H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,58-2,65 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,12 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 383/384

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,38%

Ejemplo I96: R_1= 3-metoxicarbonil-fenilo, R_2= metilo, R_3= 3-ciano-fenilo

Metil éster del ácido 3-[5-(3-Ciano-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

A una solución de 7j (1,25 mmol, 0,42 g) en dioxano anhidro (14 ml), se agregó sulfonato de metiltrifluorometano (1,5 mmol, 142 µl). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. A esta solución se agregó sulfonato de metiltrifluorometano (0,45 mmol, 43 µl) para asegurar que se complete la reacción. El solvente se removió mediante la

destilación bajo presión reducida para dar un material crudo que se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante 2 cromatografías rápidas sucesivas (eluyente: diclorometano/metanol de 95/5 y ciclohexano/acetato de etilo de 90/10) para dar el compuesto deseado, 0,23 g (rendimiento del 53%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,75 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,34(d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67-7,70 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,12(s, 1H).

MS (m/z) / M+1: 351/353

Ejemplo I96.1: R_1= ácido 3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 3-ciano-fenilo

Ácido 3-[5-(3-Ciano-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

Una mezcla de I96 (3 mg, 8,56 mmol) e hidróxido de potasio (1N en agua, 12,8 mmol, 12,8 ml) en tetrahidrofurano (90 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se concentra, se agrega agua (2 ml) y se agrega una solución de HCl (1N en agua, 12,8 mmol, 12,8 ml). El precipitado se recoge mediante filtración y se lava

sucesivamente con agua y con éter antes de ser secado bajo vacio a 45°C. El compuesto se purificó mediante cromatografía rápida (eluyente: diclorometano/metanol 99/1 +1% de ácido acético) para dar 2,38 g del producto del título.

Rendimiento: 83%

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm : 3,8 (s, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 13,06 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 337/338

HPLC (pureza uv, λ= 245 nm): 99,6%

Ejemplo I97: R_1= 3-metoxicarbonil-fenilo, R_2= metilo, R_3= 2-poridilo

Metil éster del ácido 3-[3-Metil-5-piridin-2-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

A una solución de 7k (1,76 mmol, 0,55 g) en dioxano anhidro (14 ml) y trietilamina (1,76 mmol, 264 µl), se agregó sulfonato de metiltrifluorometano (1,76 mmol, 199 µl). La mezcla resultante se agitó durante 24 h. A esta solución se agregó sulfonato de metiltrifluorometano (0,53 mmol, 60 µl) y trietilamina (0,53 mmol, 79,2 µl) para permitir que la reacción se complete. El solvente se removió mediante la destilación bajo presión reducida para dar un material crudo que se

basificó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante filtración sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano) para dar el compuesto deseado.

Rendimiento: 28%

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,76 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,96-8,00 (m, 2H), 8,58 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1: 327/329

Ejemplo I97.1: R_1 = ácido 3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 2-piridilo

Ácido 3-[3-Metil-5-piridin-2-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

Una mezcla de I97 (16 g, 0,49 mmol) e hidróxido de potasio (1N en agua, 0,58 mmol, 0,58 ml) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se concentró, se agregó agua (5 ml), la capa acuosa se extrajo con diclorometano y se neutralizó con una solución de HCl (0,1 N en agua). El precipitado se recogió mediante la filtración y se lavó sucesivamente con

agua y con éter antes de ser secado bajo vacío a 45°C para dar 0,08 g del producto del título.

Rendimiento: 54%

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,8 (s, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,64-7,66 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 2H), 8,58 (d, 1H)

MS (m/z) / M+1= 313/314/315

HPLC (pureza uv, λ= 245 nm): 97,6%

Ejemplo I98: R_1= ácido 3-benzoico, R_2= metilo, R_3= 4-Cloro-3-sulfamoil-fenilo

Ácido 3-[5-(4-Cloro-3-sulfamoil-fenilo)-3-metilo-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico

I98 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I96.1 usando los intermedios y reactivos apropiados. En este caso particular, el intermedio éster se basificó con trietilamina. El producto del título se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano (15/85).

Rendimiento = 19% (2 pasos)

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,73 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 4H), 7,86 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 439/441

Luego, una solución (1N) de hidróxido de potasio (1,139 mmol, 1,14 ml) se agregó a una solución del derivado de éster (0,456 mmol, 0,2 g) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó toda la noche. La mezcla de la reacción se evaporó hasta secarse y el residuo se diluyó en etanol y se acidificó con una solución (6,9 N) de HCl en etanol (0,165 ml). La mezcla se agitó a RT durante 5 h y el solvente se destiló bajo presión reducida. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 5% al 25% de metanol. El producto aislado se solubilizó en THF y se filtró a través de un tampón de gel de sílice y el filtrado se evaporó hasta secarse para dar el producto deseado.

Rendimiento= 27%

^{1}H-NMR (400MHz, CDCl3) δ ppm: 3,74 (s, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,73-7,80 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 425/427

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 94,86%

EJEMPLO I: PROTOCOLO D

Ejemplo I99: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-ciano-fenilo

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo

El compuesto I99 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I15 (protocolo D).

A una mezcla de ácido 4-cianobenzoico (74,8 mmol, 11 g), 2-metiltiosemicarbazida 5a (74,8 mmol, 13,42 g) en dioxano anhidro (110 ml) a 70°C, se agregó $POCl_3$ (89,65 mmol, 76,76 ml) y la mezcla se calentó a 95°C durante 4 horas. El solvente se removió mediante destilación bajo presión reducida para dar un material crudo que se basificó a pH 8-7 con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló para dar un residuo que se purificó cromatografía sobre gel de sílice (eluido con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo que terminó con la razón de 90/10) para dar 8,5 g del compuesto del título.

Rendimiento: 42%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 4H), 2,57-2,70 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,82 (dd, 2H), 7,93 (dd, 2H).

Ejemplo I99.1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo

Ciclohexil-{3-metil-5-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden}-amina

A una solución de I99 (1,67 mmol, 500 mg) en tolueno (2 ml), se agregó azida de sodio (2,18 mmol, 142 mg), clorhidrato de trietilamina (2,18 mmol, 300 mg) y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con una solución de HCl [0,1N], y luego se basificó a pH=6-7 con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice usando un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 20% de metanol para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 61%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,42 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,60-2,72 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 7,85 (dd, 2H), 8,13 (dd, 2H)

MS (m/z) / M+1= 341/342

HPLC (pureza uv, λ = 214 nm)= 99,9%

Ejemplo I100: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-nitro-fenilo

Ciclohexil-[3-metil-5-(4-nitro-fenil)-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina

I100 se preparó como se describió en el ejemplo I15 (protocolo D) usando los reactivos apropiados. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 10% de acetato de etilo.

Rendimiento: 40%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,20-1,40 (m, 5H), 1,57-1,64 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 4H), 2,61-2,91 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,29 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1 = 319/320

Ejemplo I100.1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-amino-fenilo 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamina

Cloruro de etaño dihidratado (93,278 mmol, 20,987 g) se agregó a una solución de I100 (18,656 mmol, 5,940 g) en etanol a 70°C y la mezcla se refluyó durante 1h30. La mezcla luego se filtró sobre Celita y el filtrado se evaporó hasta secarse. El material crudo se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se evaporó hasta secarse. El residuo se filtró a través de un tampón de gel de sílice con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5).

Rendimiento= 62%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,19-1,37 (m, 5H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,70-1,80 (b, 4H), 2,56-2,74 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 6,58 (d, 2H), 7,29 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 289/290

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 97,61%

Ejemplo I100.2: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(N-ciano-N'-(2-dimetilaminoetil)carboximidamido)-fenilo

[5-(4-(N-ciano-N'-(2-dimetilaminoetil)-carboximidamido)-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

A una solución de difenilcianocarbonimidato (0,364 mmol, 0,087 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a 70°C, se agregó I100.1 (0,347 mmol, 0,1 g) y la mezcla de la reacción se calentó a 80°C durante 15 h. Se agregó 1 eq. de carbonimidato y la mezcla se mantuvo a 80°C durante otras 5 h antes de la evaporación de los volátiles. El residuo se mezcló con etanol (2 ml) y N,N-dimetiletlen diamina (0,34 mmol, 0,038 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado formado se filtró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 2% al 5% de metanol.

279

Rendimiento= 32%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,16-1,41 (m, 5H), 1,50-1,70 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 4H), 2,35 (s, 6H), 2,50-2,60 (m, 3H), 3,31-3,38 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 6,00-6,10 (b, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,52 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1 = 427/428

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 97,23%

Ejemplo I100.3: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-acetamido-fenilo

N-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-acetamida

A una solución de I100.1 (0,347 mmol, 0,1 g) en presencia de trietilamina (0,361 mmol, 0,051 ml) en tolueno anhidro (3 ml) a 0°C, se agregó anhídrido acético (0,382 mmol, 0,036 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y luego se concentró hasta secarse. El residuo se mezcló con una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de metanol/diclorometano (2/98).

280

Rendimiento= 22%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,22-1,45 (m, 5H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,58-2,64 (m, 1H), 3,60 (3H, s), 7,20 (s, 1H), 7,52-7,62 (m, 4H).

MS (m/z) / M+1 = 331:332

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 95,24%

Ejemplo I100.4: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(bis-etilsulfonil-amino)-fenilo

[5-(4-(bis-etilsulfonilamino)-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

A una solución de I100.1 (0,347 mmol, 0,1 g) en diclorometano (5 ml) con trietilamina (0,520 mmol, 0,072 ml), se agregó cloruro de clorosulfonilo (0,590 mmol, 0,057 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h30 antes de la evaporación hasta secarse bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol.

Rendimiento= 76%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,52 (m, 11H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 4H), 2,59-2,68 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 7H), 7,40 (d, 2H), 7,70 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 473/475

HPLC (pureza uv, λ=214 nm): 98,68%

Ejemplo I100.5: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(1-(2-dimetilaminoetil)amino-2-nitro-vinilamino)-fenilo [5-(4-(1-(2-dimetilaminoetil)amino-2-nitro-vinilamino)-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

A una solución de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroetileno (1,041 mmol, 0,172 g) en acetonitrilo (1 ml), a 75°C, se agregó I100.1 (0,347 mmol, 0,1 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 7 h. La mezcla de la reacción luego se evaporó hasta secarse y el material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 5% de metanol para dar el intermedio deseado (0,09 g, rendimiento: 64%).

Una mezcla de etilendiamina (0,133 mmol, 0,017 ml) y este intermedio (0,111 mmol, 0,045 g) en etanol (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía el 2% de metanol.

Rendimiento= 90%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,23-1,49 (m, 5H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 4H), 2,45 (s, 6H), 2,57-2,71 (m, 3H), 3,51-3,61 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 10,55-10,62 (b, 1H), 12,28-12,40 (b, 1H).

MS (m/z) / M+1= 446/447

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,34%

Ejemplo I100.6: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(1-amino-2-nitro-vinilamino)-fenilo

(E)-N^1-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-2-nitro-eteno-1,1-diamina

El producto del título se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I100.5 usando una solución de amoniaco (2N) en metanol (80 eq) en lugar de etilendiamina.

El producto deseado se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 2% al 4% de metanol.

Rendimiento= 83%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,47 (m, 5H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 4H), 2,60-2,66 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,67 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1 = 375/376

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 94,09%

Ejemplo I100.7: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(*N*-ciano-*N'*-metil-carboximidamido)-fenilo

[5-(*N*-ciano-*N'*-metil-4-carboximidamido-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

A una solución de difenilcianocarbonimidato (0,364 mmol, 0,087 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a 70°C, se agregó I100.1 (0,347 mmol, 0,1 g) y la mezcla de la reacción se calentó a 80°C durante 15 h. Se agregó un equivalente de difenilcianocarbonimidato y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el intermedio que se usó sin nueva purificación. El intermedio (0,416 mmol, 0,300 g) en una solución (2N) de metilamina en MeOH (32,890 mmol, 16,64 ml) se refluyó durante 8 h, luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se evaporó hasta secarse y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 4% de metanol para dar el producto deseado.

Rendimiento= 29%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,45 (m, 5H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 4H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,60 (m, 3H), 4,90-5,01 (b, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,69 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1= 370/371

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,99%

284

Ejemplo I100.8: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-(N-ciano-N'-amino-carboximidamido)-fenilo

[5-(4-(N-ciano-N'-amino-carboximidamido)-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina

El producto del título se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I100.7 usando el mismo intermedio (0,416 mmol, 0,300 g) y una solución (2N) de amoníaco en metanol (32,89 mmol, 16,64 ml). El producto deseado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 7% de metanol.

Rendimiento= 67%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,46 (m, 5H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 4H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,58 (m, 3H), 6,10 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,71 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 356/357

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 97,39%

Ejemplo I100.9: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-etilsulfonilamino-fenilo

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico

285

Se agregó cloruro de etilsulfonilo (0,416 mmol, 0,040 ml) a una solución de I100.1 (0,347 mmol, 0,10 g) en diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, luego se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se recogió y se concentró bajo presión reducida. El material crudo reaccionó con 1,1-bis(metiltio)-2-nitroetileno (2,690 mmol, 0,445 g, 10 eq) a reflujo en acetonitrilo (5 ml) durante 24 h. El solvente se destiló luego bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano que contenía un gradiente del 0% al 10% de metanol.

Rendimiento= 15%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,24-1,44 (m, 8H), 1,62-1,68 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 4H), 2,59-2,65 (m, 1H), 3,14-3,19 (q, 2H), 3,60 (s, 3H), 6,44 (s, 2H), 7,23 (dd, 2H), 7,61 (dd, 2H).

MS (m/z) / M+1= 381/383

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,22%

Ejemplo I100.10: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-Ureido-fenilo

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-urea

A una solución de I100.1 (0,348 mmol, 0,100 g) en TJF (1 ml), se agregó isocianato de trimetilsililo (0,416 mmol, 0,488 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10h y se agregó agua. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano que contenía del 0% al 4% de metanol.

Rendimiento= 13%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,24-1,39 (m, 5H), 1,53-1,57 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 4H), 2,57-2,65 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 7,50 (s, 4H), 8,79 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1= 332/333

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 92,50%

Ejemplo I100.11: R_1= cicloheilo, R_2= metilo, R_3= 4-[3-(2-dimetilamino-etil)-ureido]-fenilo

1-[4-(Ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea

A una solución de I100.1 (0,347 mmol, 0,100 g) con trietilamina (1,041 mmol, 0,145 ml) en diclorometano anhidro (5 ml), se agregó una solución de fosgeno (20% en tolueno)

287

(1,024 mmol, 0,487 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, luego se dejó elevar la temperatura durante 1 h y se agregó N,N-dimetil-etilen daimina (0,694 mmol, 0,076 ml). Después de 20 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, luego se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5) para lograr el producto del título.

Rendimiento= 11%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,50 (m, 5H), 1,70-1,75 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 2,58-2,68 (m, 3H), 3,30-3,40 (b, 2H), 3,60 (s, 3H), 5,37-5,47 (b, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1 = 403/404

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 99,99%

Ejemplo I101: I101: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-cloro-4-sulfamoil-fenilo

2-Cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencensulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I15 (protocolo D) usando los intermedios y reactivos apropiados.

El producto deseado se aisló por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano que contenía del 0% al 30% de acetato de etilo.

Rendimiento: 23%

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,21-1,49 (m, 5H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 4H), 2,59-2,69 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,10 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 388/389

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 98,32%

Ejemplo I102: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-cloro-4-metoxicarbonil-fenilo

Metil éster del ácido 2-Cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

I102 se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I15 (protocolo D) usando los intermedios y reactivos apropiados. El producto deseado se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexaneo que contenía del 0% al 7% de acetato de etilo. (rendimiento: 12%)

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,21-1,48 (m, 5H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 4H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,93 (s, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Ejemplo 102.1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 3-cloro-4-benzamida

2-Cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

A una solución de I102 (0,391 mmol, 0,147 g) en una mezcla de THF/MeOH (2 ml) (1/1), se agregó hidróxido de litio (0,430 mmol, 0,010 g) y la mezcla de la reacción se dejó agitar durante 15h a temperatura ambiente. Se agregó hidróxido de litio (0,430 mmol, 0,010 g) y la reacción se agitó durante 24 h antes de la evaporación hasta secarse. El material se acidificó con una solución de HCl (1N), se agitó a temperatura ambiente durante 3h y la mezcla se concentró hasta secarse.

Se agregó tolueno (5 ml) al residuo (0,273 mmol, 0,120 g) y luego se agregó cloruro de tionilo (0,820 mmol, 0,598 ml) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche hasta la destilación de los volátiles bajo presión reducida. El residuo ser vertió en THF (5 ml) y se enfrió a 0°C luego se agregó una solución de amoníaco concentrado (6,833 mmol, 0,448 ml). Se dejó que la reacción se agitara a tempratura ambiente durante 3 h y luego

290

el solvente se destiló. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con dicorometano que contenía del 0% al 1% de metanol.

Rendimiento: 63% (en total)

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,48 (m, 5H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,79-1,88 (b, 4H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 5,86-5,93 (b, 1H), 6,38-6,48 (b, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,87 (d, 1H).

MS (m/z) / M+1= 351/353

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 96,60%

Ejemplo I103: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-cloro-3-benzamida

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descripto en el ejemplo I102.1 usando los intermedios y reactivos apropiados (protocolo D).

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,42 (m, 5H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,77-1,89 (b, 4H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 5,89-6,00 (b, 1H), 6,30-6,40 (b, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,00 (s, 1H).

MS (m/z) / M+1 = 351/353

HPLC (pureza uv, λ= 214 nm): 98,70%

291

PROTOCOLO E: Intermedio 8

R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-metoxicarbonil-fenilo

1-(4-metoxicarbonil-benzoil)-2-metil-4-ciclohexil-tiosemicarbazida

A una solución agitada de 5a (2,517 mmol, 0,456 g) en piridina (6 ml), se agregó metil-4-cloro carbonil benzoato (2,517 mmol, 0,500 g). La mezcla se agitó durante 24 h a RT, y luego la piridina se destiló bajo presión reducida con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró hasta secarse para lograr 1,10 g del producto.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,15-1,25 (m, 5H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,71-1,87 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,10-4,21 (m, 1H), 8,00-8,10 (m, 4H), 8,59 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

EJEMPLO I: PROTOCOLO E

Ejemplo I104: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-metoxicarbonil-fenilo

Metil éster del ácido 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzoico

292

Una mezcla agitada del intermedio 8 precedente (2,517 mmol, 1,10 g) y metanol (50 ml) se calentó hasta que se obtuvo una solución homogénea, luego se agregó óxido de mercurio (10,068 mmol, 2,18 g). Después de 18h a reflujo, se agregaron otros 3 equivalentes de HgO y la reacción se mantuvo a reflujo durante otras 6 h, luego se dejó enfriar a la temperatura ambiente. La reacción filtró a través de un tampón de Celita y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano que contenía del 1% al 20% de acetato de etilo.

Rendimiento= 44%

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,1-1,4 (m, 5H), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,08 (d, 2H).

MS (m/z) / M+1 =316/318

Ejemplo I104.1: R_1= ciclohexilo, R_2= metilo, R_3= 4-benzamida

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzamida

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento descripto en el ejemplo I37.3. El producto deseado se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano que contenía del 1% al 2% de metanol.

293

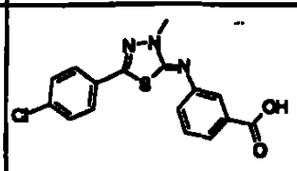
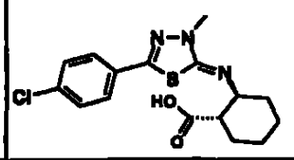
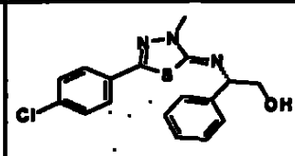
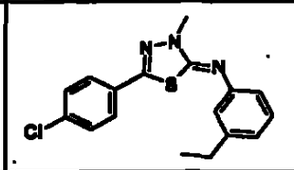
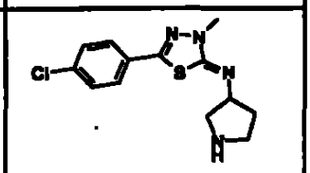
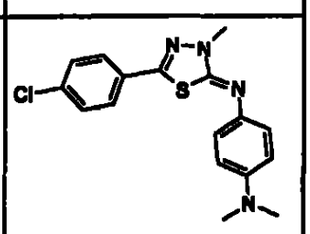
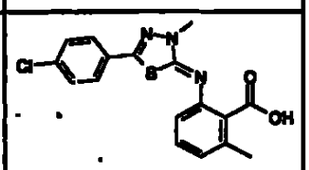
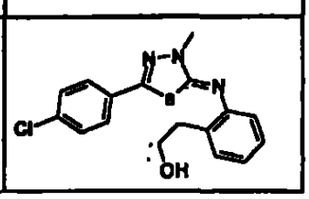
Rendimento= 26% (total)

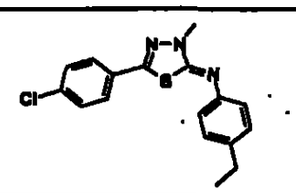
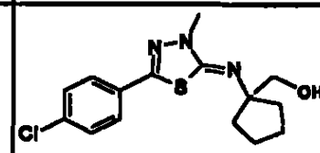
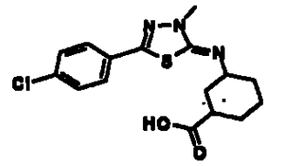
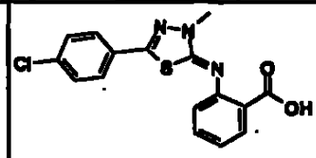
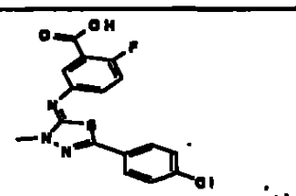
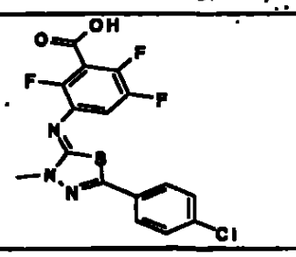
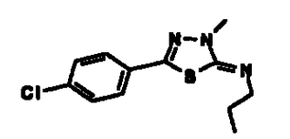
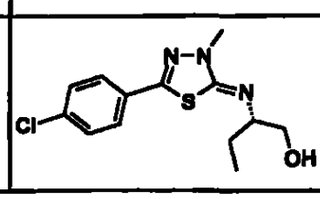
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 1,17-1,40 (m, 5H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,41-3,51 (m, 1H), 7,50-7,55 (b, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,10-8,18 (b, 1H).

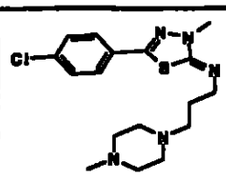
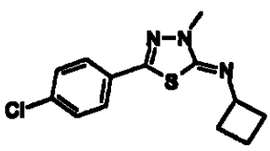
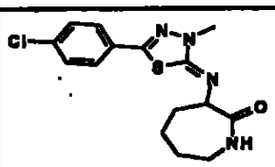
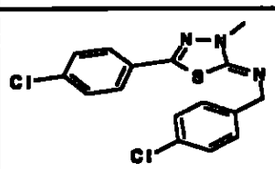
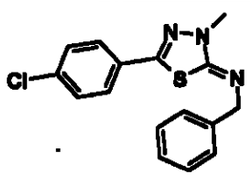
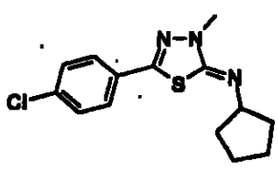
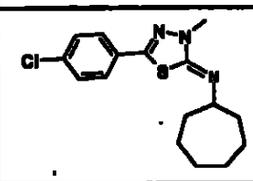
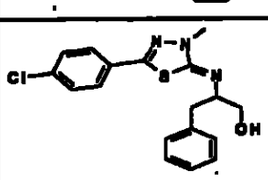
MS (m/z) / M+1 =301/302

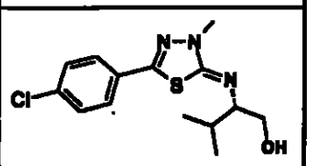
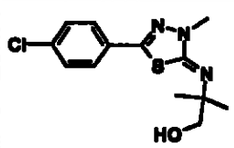
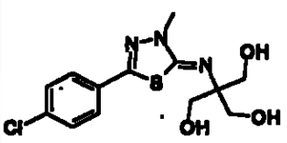
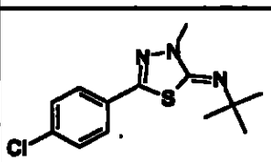
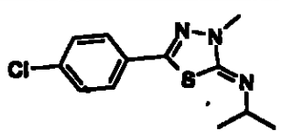
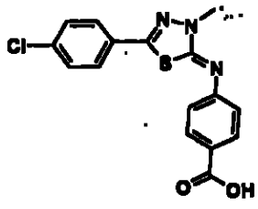
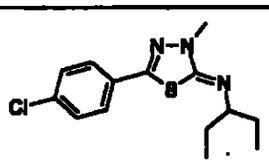
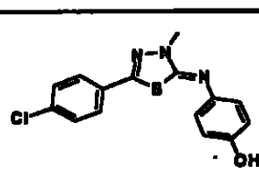
HPLC (pureza uv, λ= 214 nm) = 99,9%

Los compuestos de la fórmula (I) revelados en los ejemplos se resumen en la siguiente tabla:

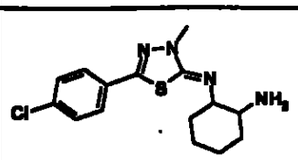
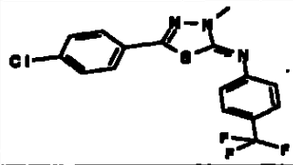
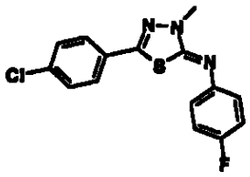
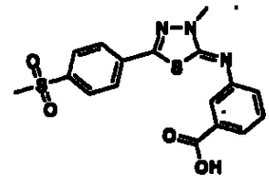
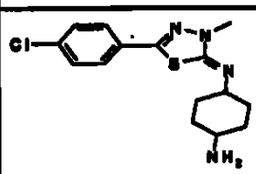
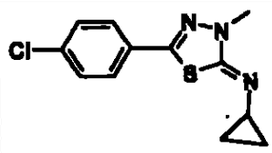
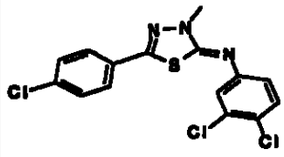
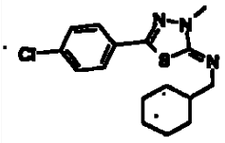
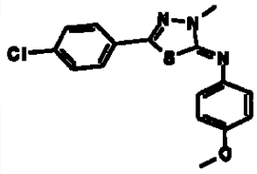
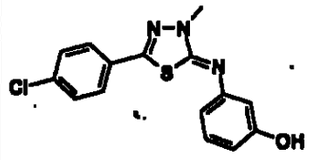
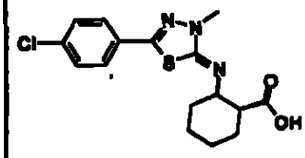
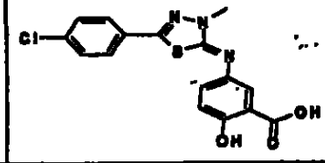
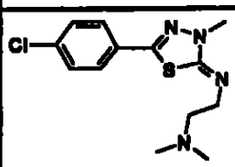
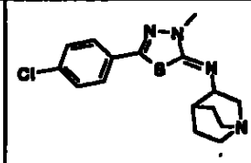
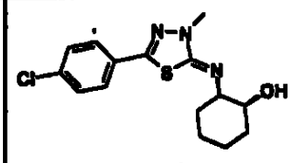
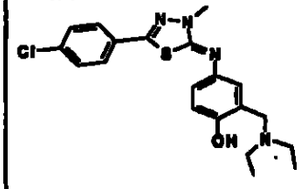
Ejemplo	Estructura
I1	
I1,1	
I1,2	
I1,3	
I1,4	
I1,5	
I1,6	
I1,7	

Ejemplo	Estructura
I1,8	
I1,9	
I1,10	
I2	
I2,1	
I2,2	
I3	
I3,1	

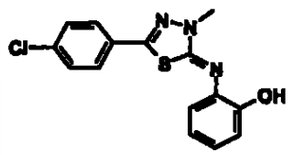
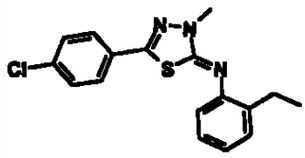
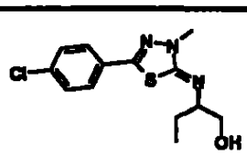
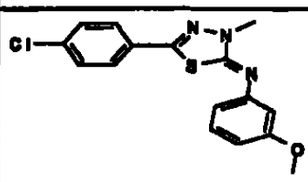
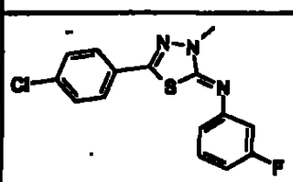
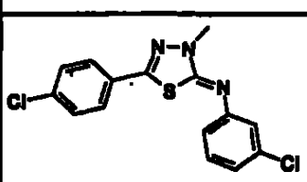
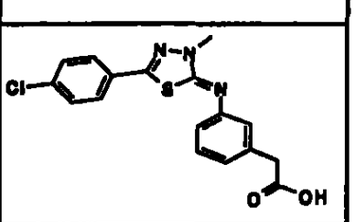
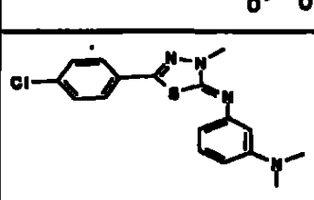
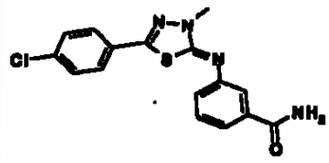
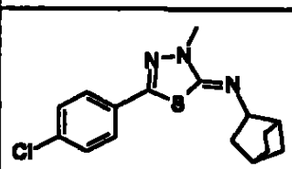
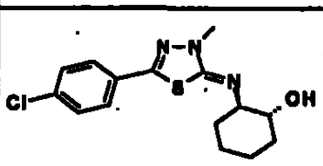
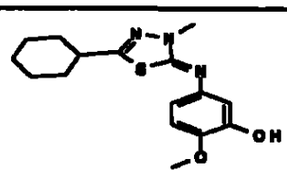
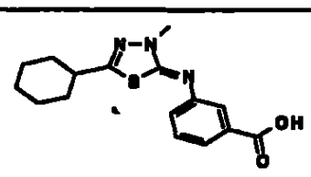
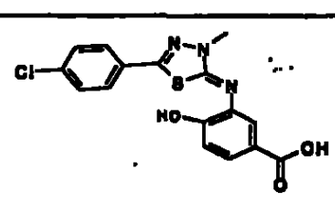
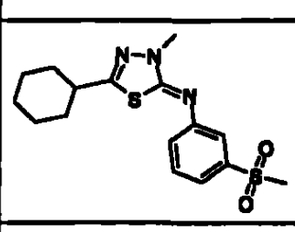
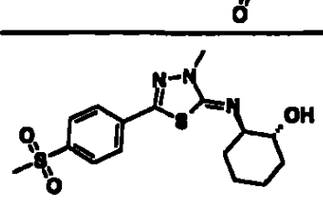
Ejemplo	Estructura
I3,2	
I3,3	
I3,4	
I3,5	
I3,6	
I3,7	
I3,8	
I3,9	

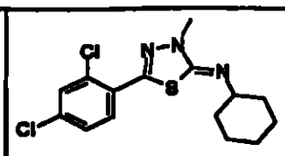
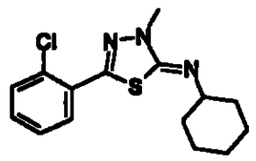
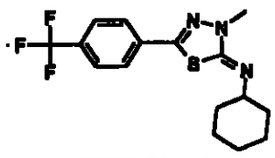
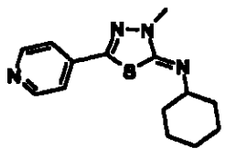
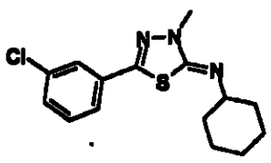
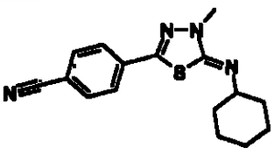
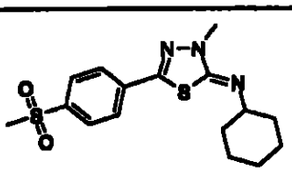
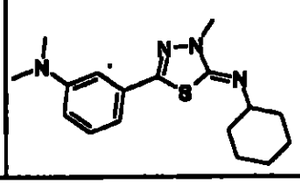
Ejemplo	Estructura
I3,10	
I3,11	
I3,12	
I3,13	
I3,14	
I3,15	
I3,16	
I3,17	

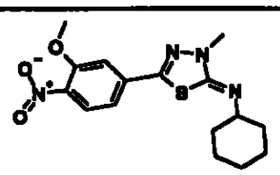
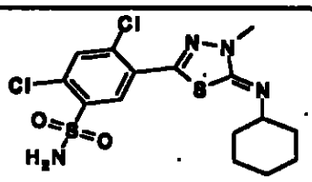
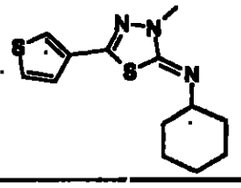
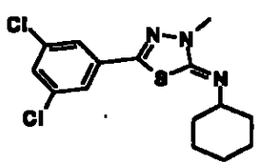
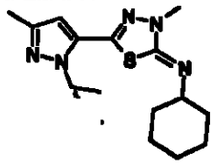
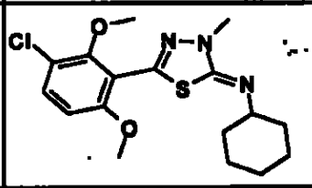
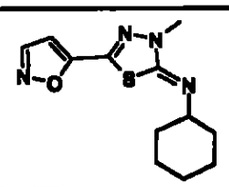
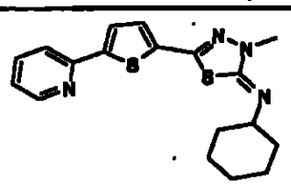
96

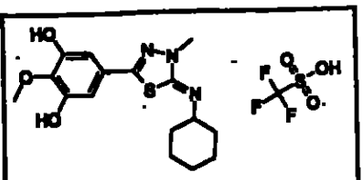
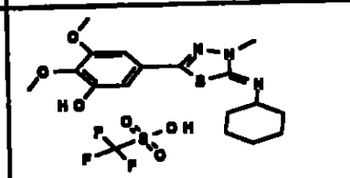
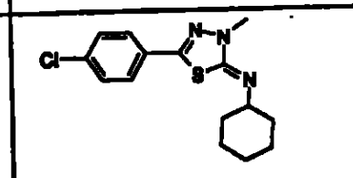
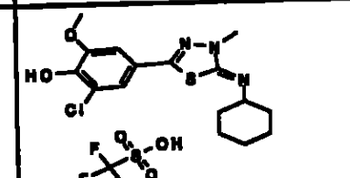
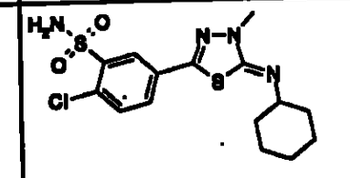
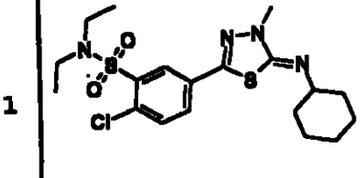
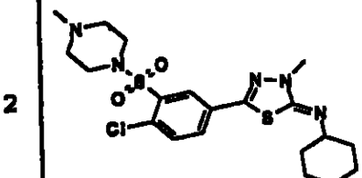
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
I3,18		I3,26	
I3,19		I4	
I3,20		I4,1	
I3,21		I4,2	
I3,22		I5	
I3,23		I6	
I3,24		I6,1	
I3,25		I6,2	

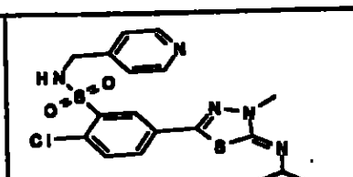
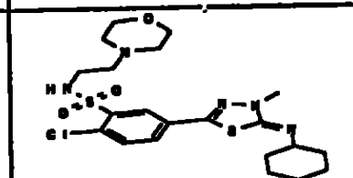
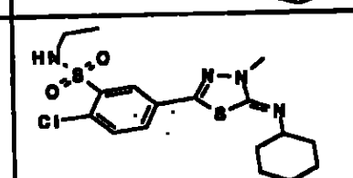
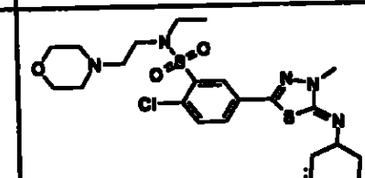
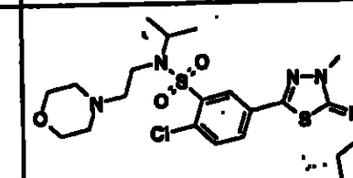
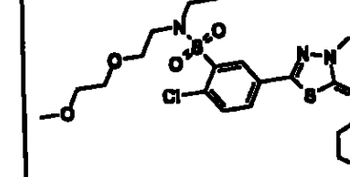
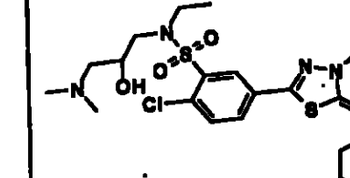
297

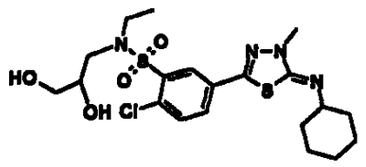
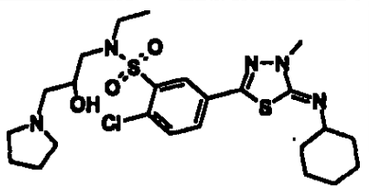
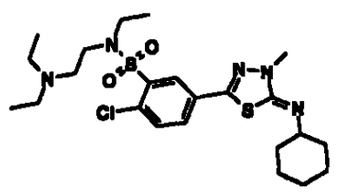
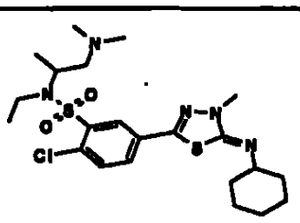
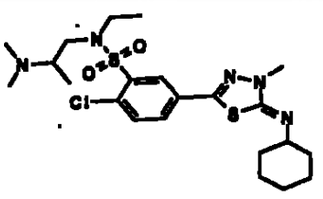
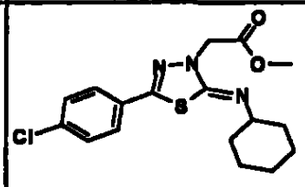
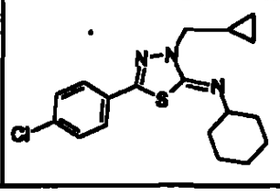
I6,3	
I6,4	
I6,5	
I6,6	
I6,7	
I6,8	
I6,9	
I6,10	
I6,11	
I7	
I8	
I8,1	
I8,2	
I8,3	
I8,4	
I9	

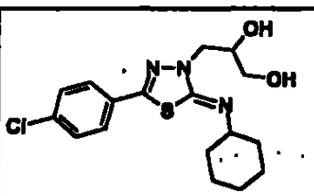
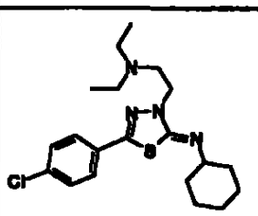
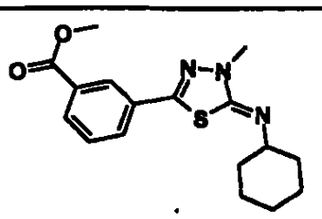
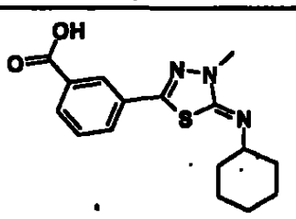
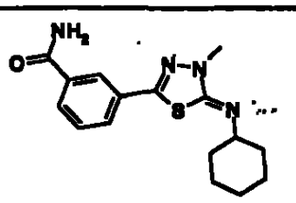
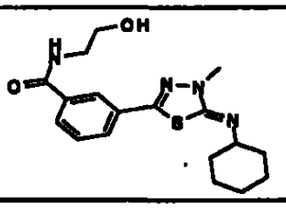
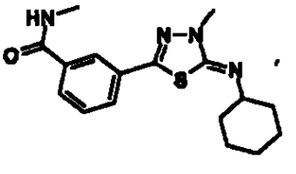
I10	
I10,1	
I11	
I12	
I13	
I14	
I15	
I15,1	

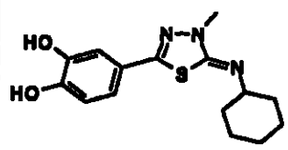
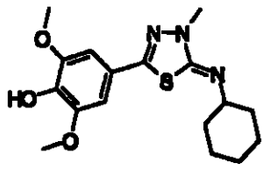
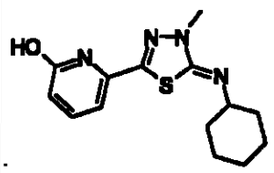
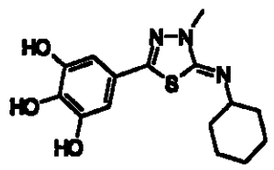
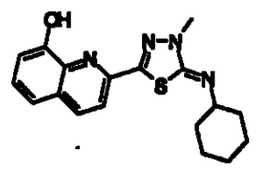
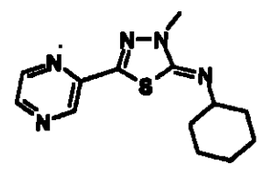
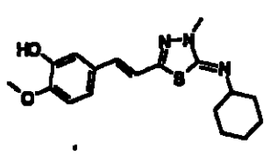
I15,2	
I16	
I17	
I17,1	
I17,2	
I18	
I18,1	
I18,2	

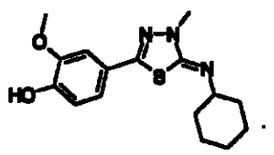
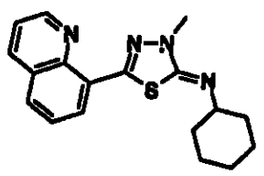
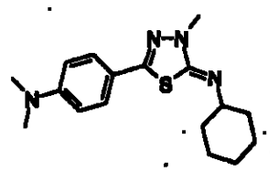
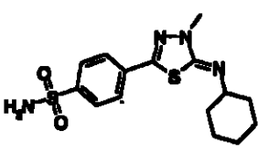
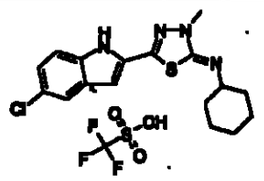
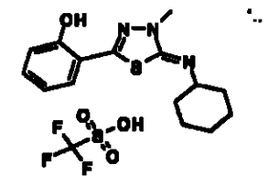
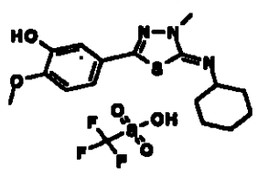
I18,3	
I18,4	
I18,5	
I18,6	
I19	
I19,1	
I19,2	

I19,3	
I19,4	
I19,5	
I19,6	
I19,7	
I19,8	
I19,9	

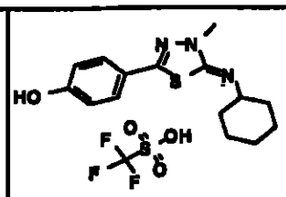
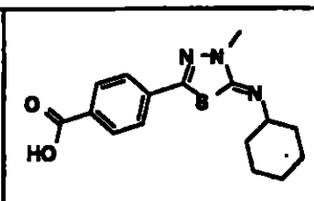
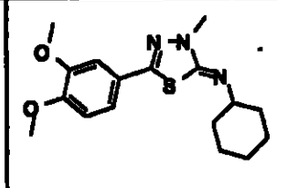
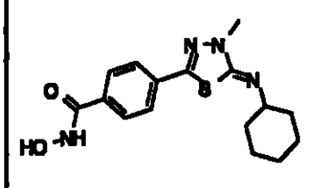
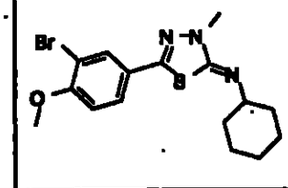
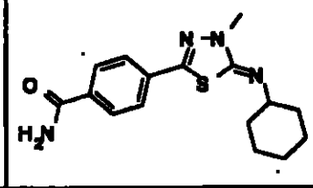
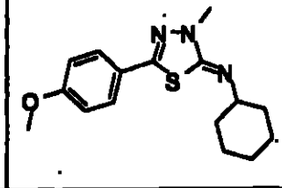
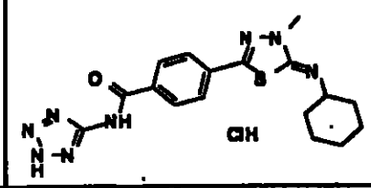
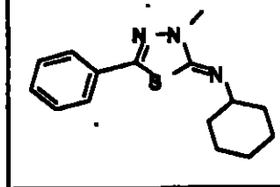
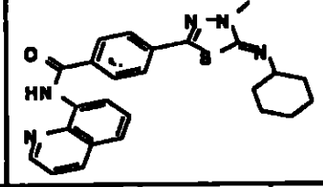
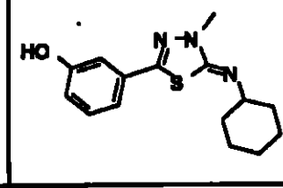
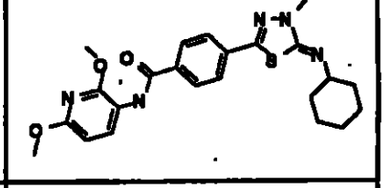
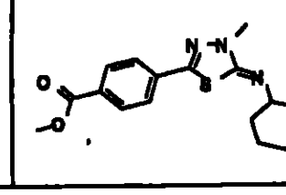
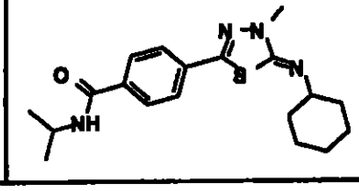
I19,10	
I19,11	
I19,12	
I19,13	
I19,14	
I20	
I20,1	

I20.2	
I20.3	
I21	
I21,1	
I21,2	
I21,3	
I21,4	

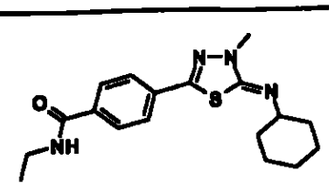
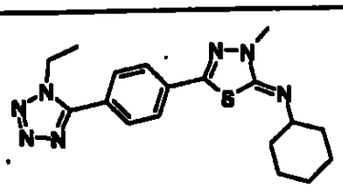
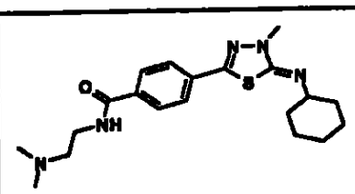
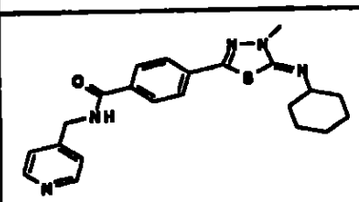
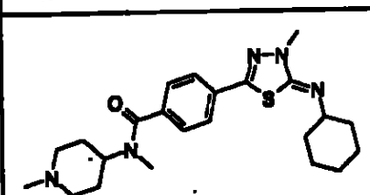
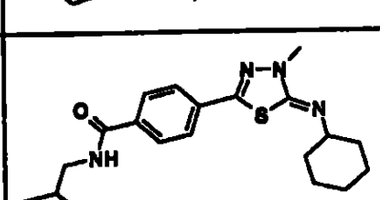
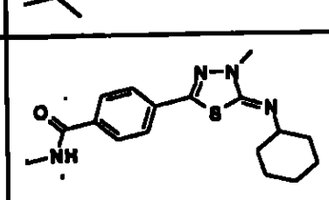
I22	
I23	
I23,1	
I23,2	
I24	
I25	
I26	

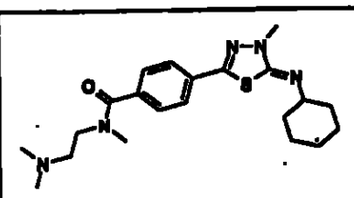
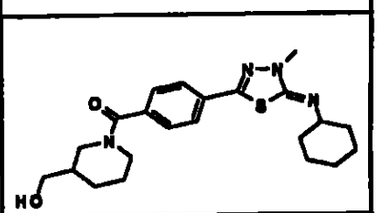
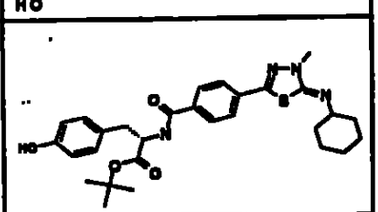
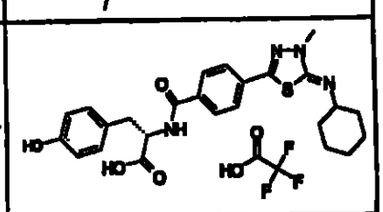
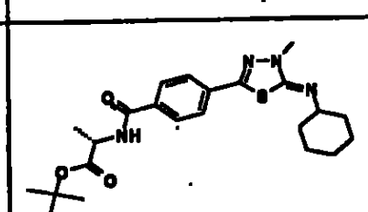
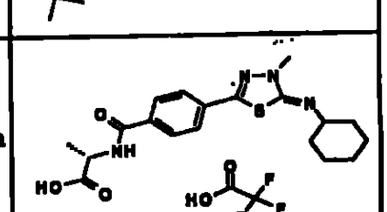
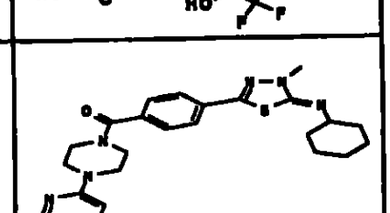
I27	
I28	
I29	
I30	
I31	
I31,1	
I32	

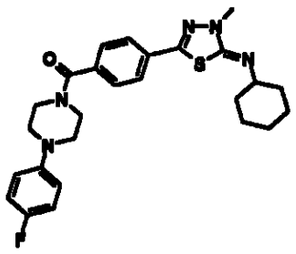
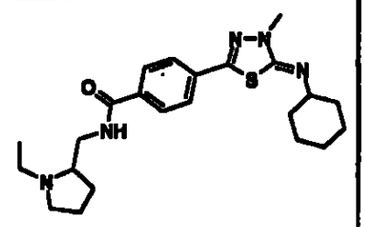
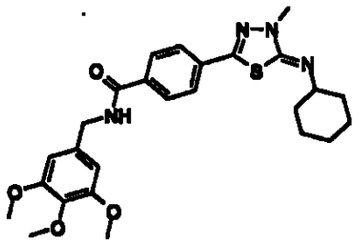
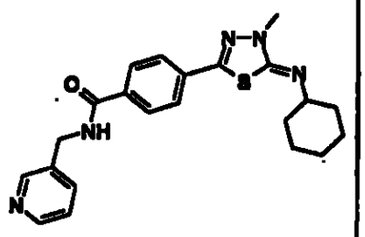
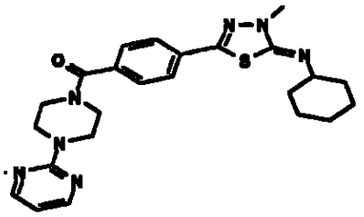
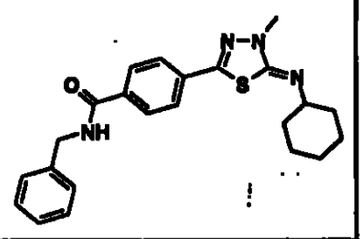
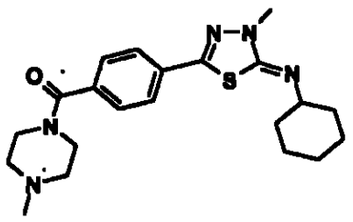
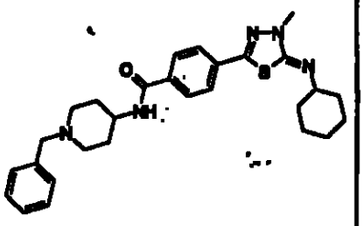
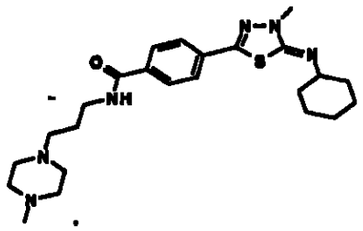
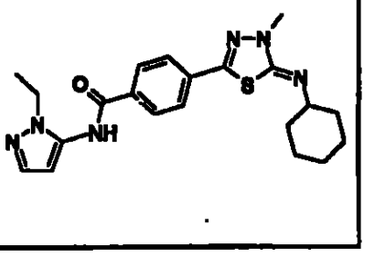
302

I33		I37,1	
I34		I37,2	
I35		I37,3	
I35,1		I37,4	
I35,2		I37,5	
I36		I37,6	
I37		I37,7	

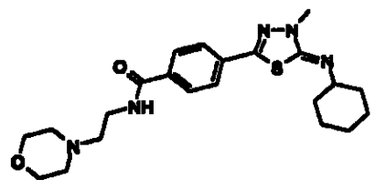
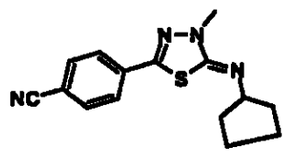
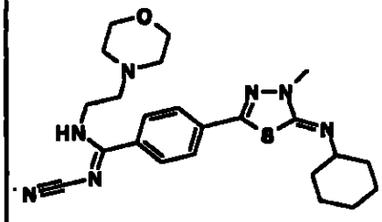
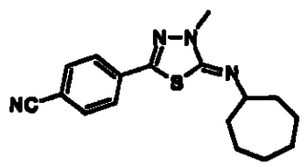
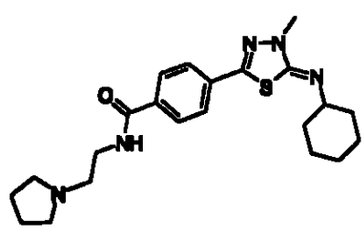
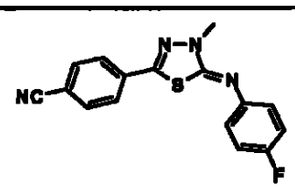
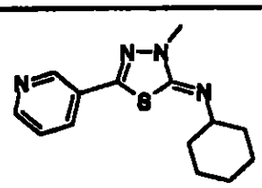
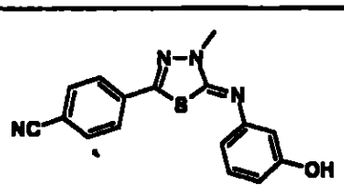
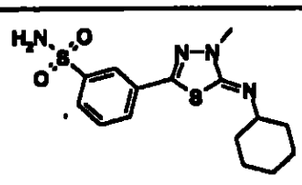
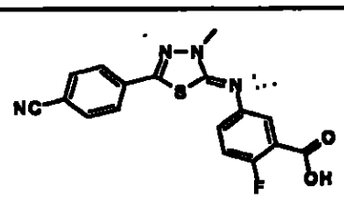
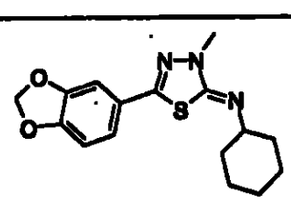
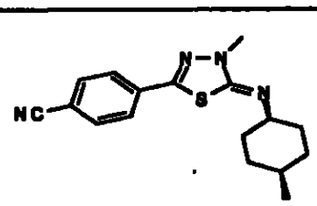
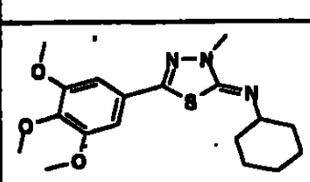
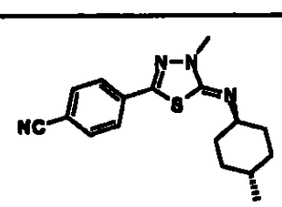
303

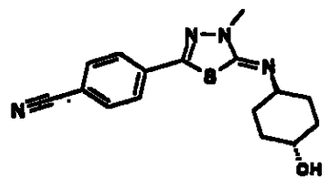
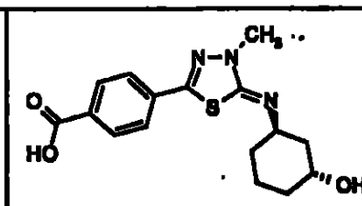
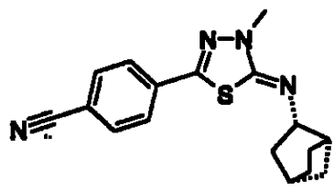
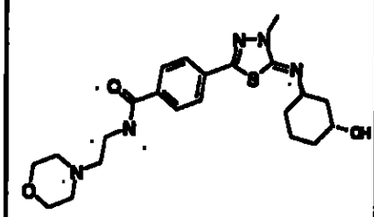
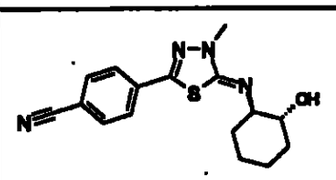
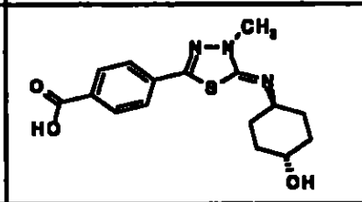
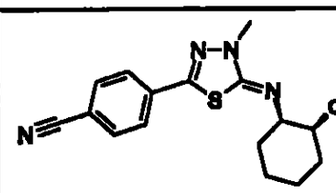
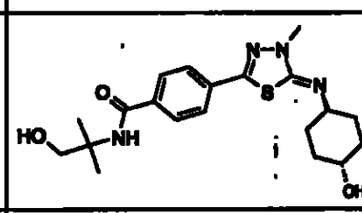
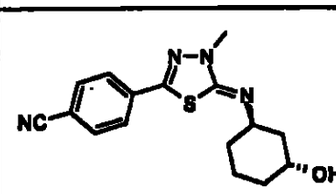
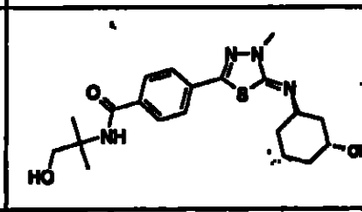
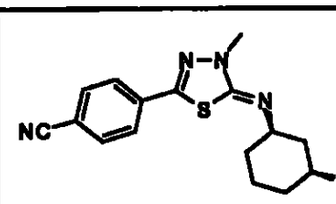
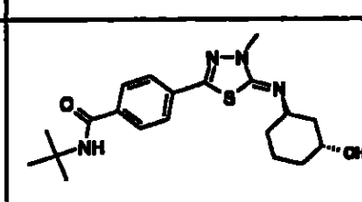
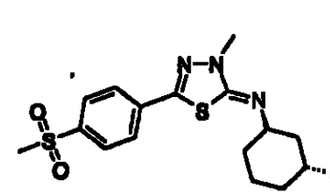
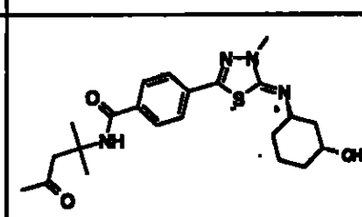
I37,8	
I37.8-1	
I37,9	
I37,10	
I37,11	
I37,12	
I37,13	

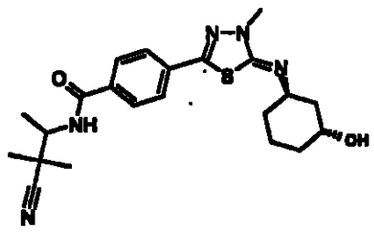
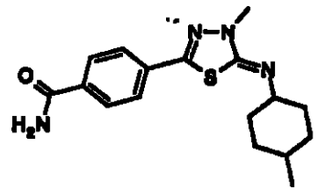
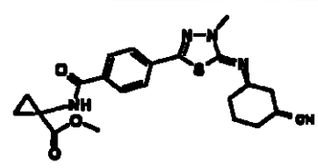
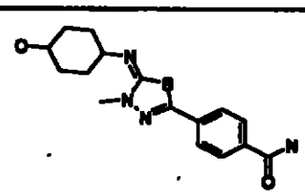
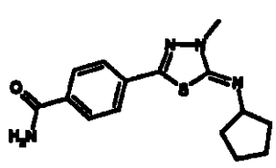
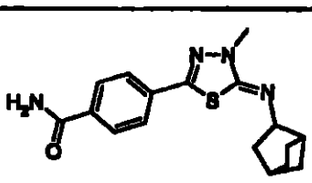
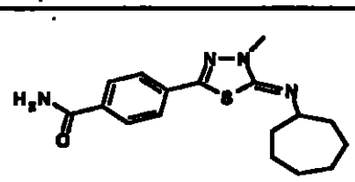
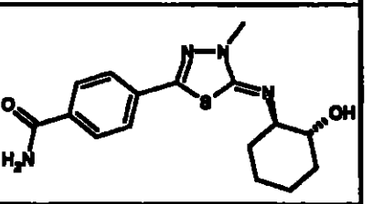
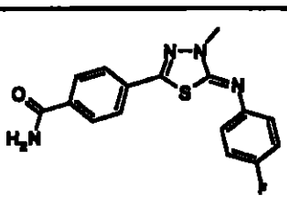
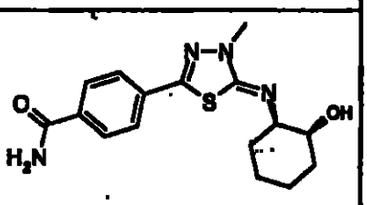
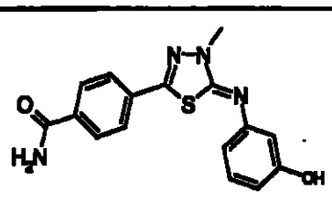
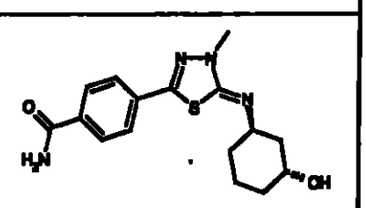
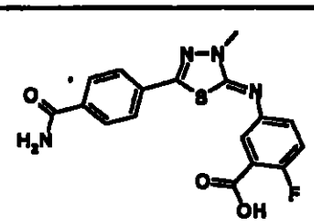
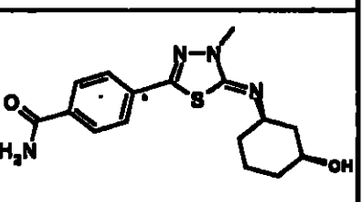
I37,13-1	
I37,14	
I37,15	
I37,15-a	
I37,16	
I37,16-a	
I37,17	

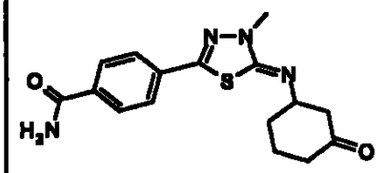
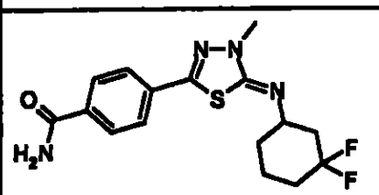
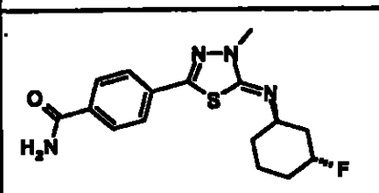
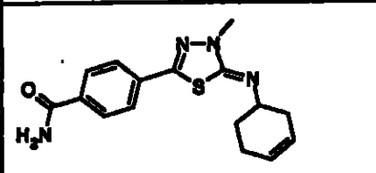
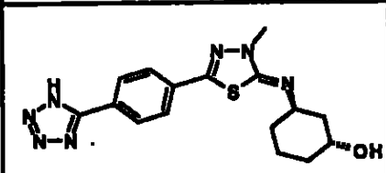
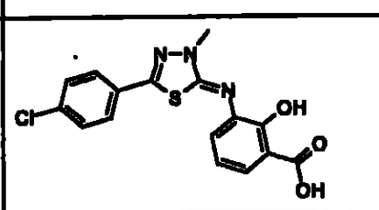
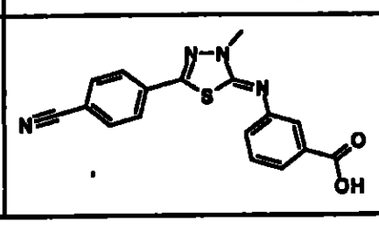
I37,18		I37,23	
I37,19		I37,24	
I37,20		I37,25	
I37,21		I37,26	
I37,22		I37,27	

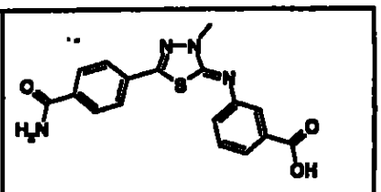
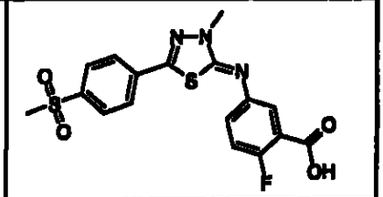
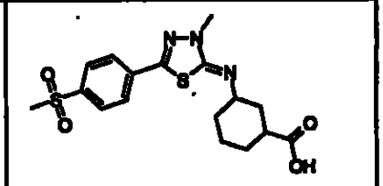
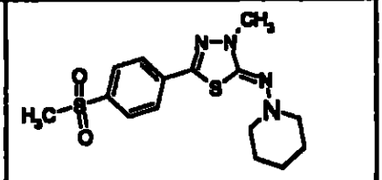
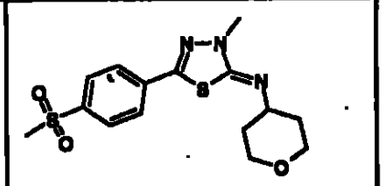
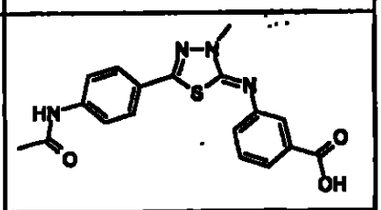
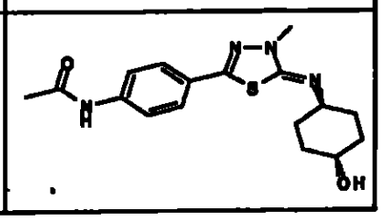
305

I37,28		I42	
I37,28-1		I43	
I37,29		I44	
I38		I45	
I39		I46	
I40		I47-a	
I41		I47-b	

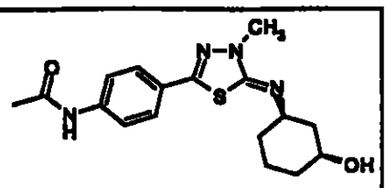
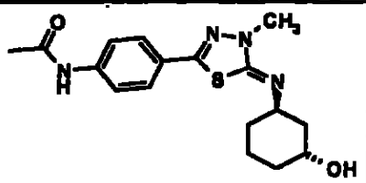
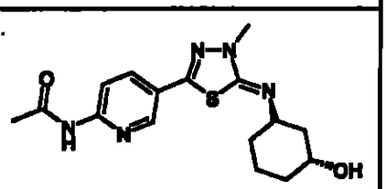
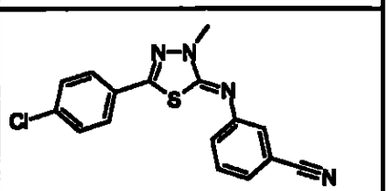
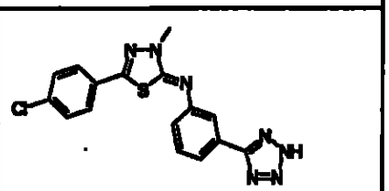
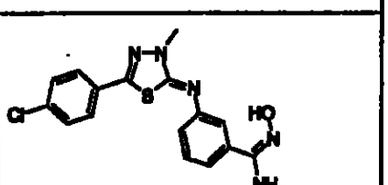
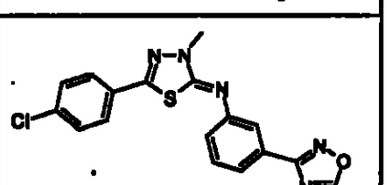
I48		I54	
I49		I55	
I50		I56	
I51		I57	
I52-a		I58	
I52-b		I59	
I53		I60	

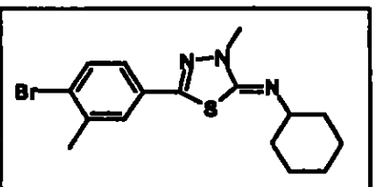
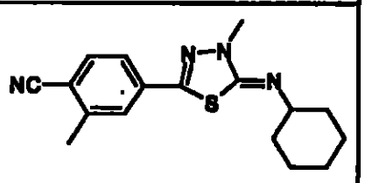
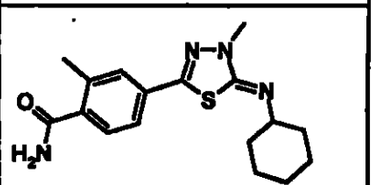
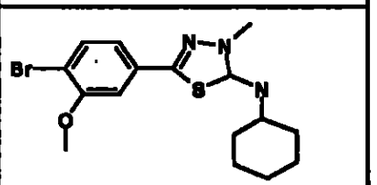
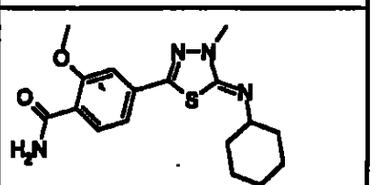
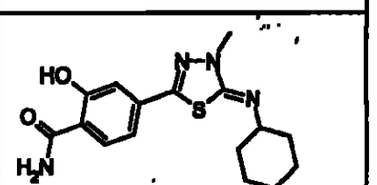
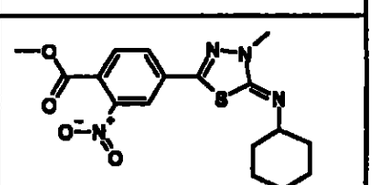
I61		I68	
I62		I69	
I63		I70	
I64		I71	
I65		I72	
I66		I73	
I67		I74	

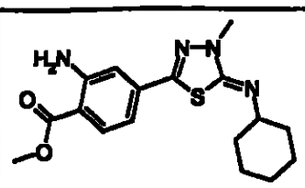
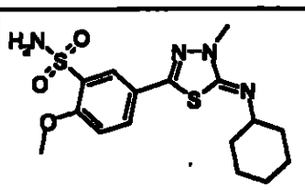
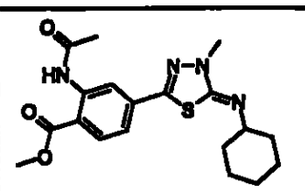
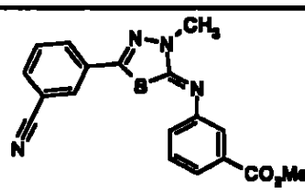
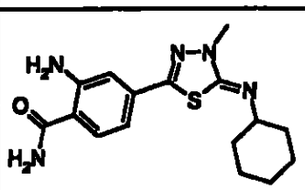
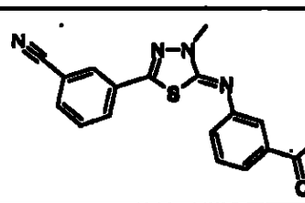
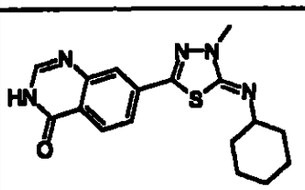
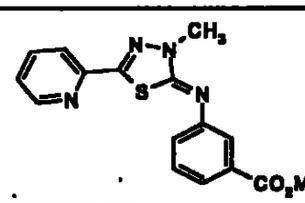
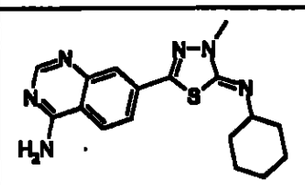
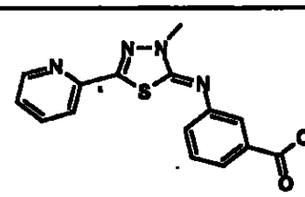
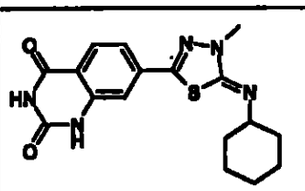
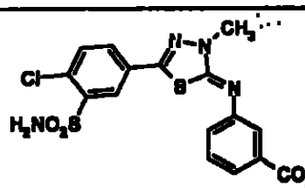
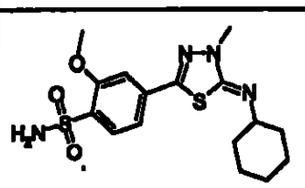
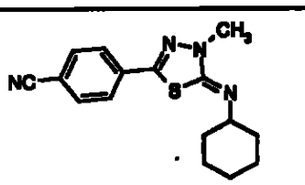
I74,1	
I75	
I76	
I77	
I78	
I79	
I80	

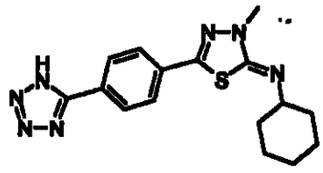
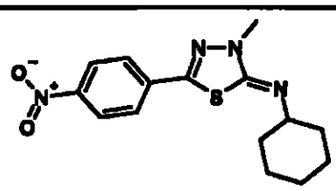
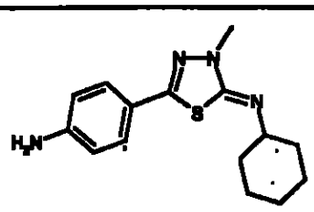
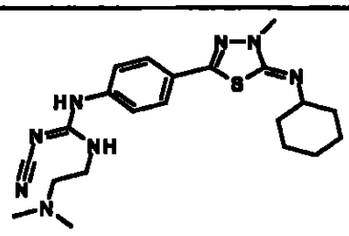
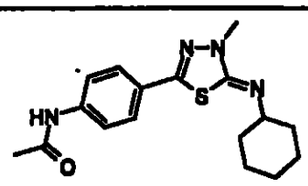
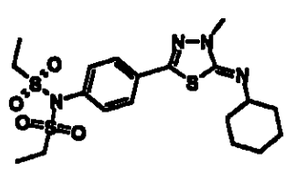
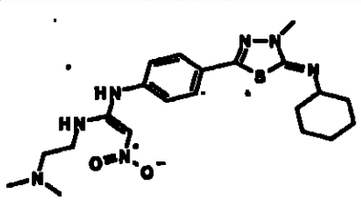
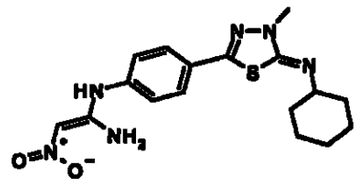
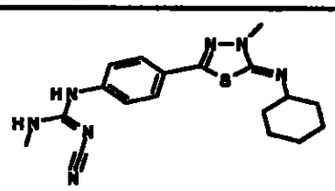
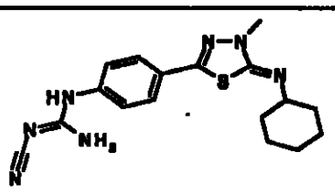
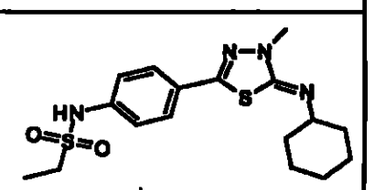
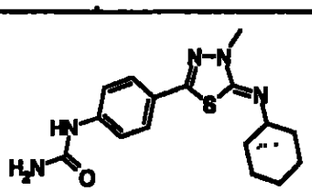
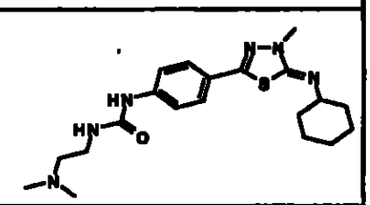
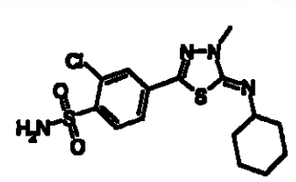
I80,1	
I81	
I82	
I83	
I84	
I85	
I86	

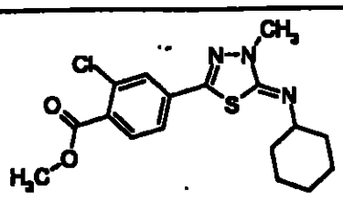
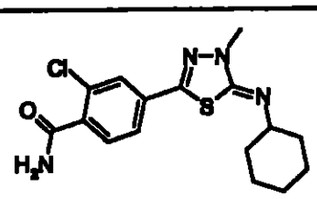
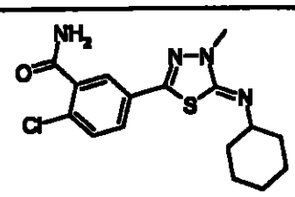
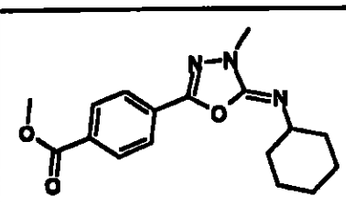
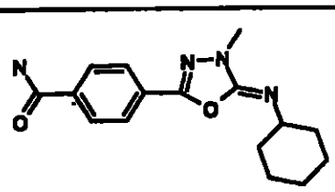
309

I87	
I88	
I89	
I90	
I90,1	
I90,2	
I90,3	

I91	
I91,1	
I91,2	
I92	
I92,1	
I92,2	
I93	

I93,1		I95	
I93,2		I96	
I93,3		I96,1	
I93,4		I97	
I93,5		I97,1	
I93,6		I98	
I94		I99	

I99,1	
I100	
I100,1	
I100,2	
I100,3	
I100,4	
I100,5	
I100,6	
I100,7	
I100,8	
I100,9	
I100,10	
I100,11	
I101	

I102	
I102,1	
I103	
I104	
I104,1	

Resultados Biológicos

Inhibición in vitro de la fosfodiesterasa 7 y de otras fosfodiesterasas

La capacidad de los compuestos de la invención de inhibir fosfodiesterasas nucleótidas cíclicas se evaluó midiendo sus IC_{50} (la concentración necesaria para inhibir la actividad enzimática por el 50%).

PDE3A3, PDE4D3, PDE7A1 se clonaron y expresaron en células de insectos Sf21 uaindo el sistema de expresión de baculovirus. La fuente de PDE103 y de PDE503 eran cultivos de células humanas (respectivamente monocitos humanos TPH1 y adenocarcinoma de mamas caucásico humano MCF7). Los diversos tipos de fosfodiesterasas se obtuvieron parcialmente purificadas sobre una columna de intercambio de aniones (Mono Q) de acuerdo con una adaptación de un método de Lavan B.E., Lakey T., Houslay M.D. Biochemical Pharmacology, 1989, 38 (22), 4123-4136.

La medición de la actividad enzimática para los diversos tipos de PDE se hizo de acuerdo con la adaptación de un método de W.J. Thompson et al. 1979, Advances in Cyclic Nucleotide Research, Vol. 10 : 69-92, ed. G. Brooker et al. Raven Press, NY.

El sustrato usado fue cGMP para PDE1 y PDE5 y cAMP para PDE 3, PDE 4 y PDE 7. La concentración del sustrato fue 0.2 µM para PDE 1, PDE 3 y PDE 5, 0,25 µM para PDE 4 y 50 nM para PDE 7.

La reacción enzimática se detuvo después de 1 hora para PDE 1, PDE 3 y PDE 5 y 10 minutos para PDE 4 y PDE 7.

Para determinar sus IC_{50}, los compuestos de la invención se ensayaron en 8 concentraciones en la gama de 0,03 nM a 100 µM para PDE 4 y PDE 7 y en 6 concentraciones en la gama de 0,1 µM a 30 µM para PDE 1, 3 y 5.

Las IC_{50} (µM) se determinaron para algunos de los compuestos de la invención, y los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Compuestos	IC_{50} (PDE7)	Compuestos	IC_{50} (PDE7)
I1	0,15	I27	0,46
I2,1	0,13	I28	0,23
I3,25	1,20	I29	0,30
I4	0,15	I30	0,14
I7	1,05	I31	0,23
I8	0,45	I32	0,23
I9	0,28	I33	0,24
I10,1	1,30	I34	0,63
I11	0,98	I35	0,58
I12	0,29	I36	0,29
I13	0,70	I37	0,23

315

Compuestos	IC_{50} (PDE7)	Compuestos	IC_{50} (PDE7)
I14	0,27	I37,1	0,55
I15	0,14	I37,2	1,2
I17,1	1,30	I37,3	0,062
I18,2	0,32	I37,4	0,15
I18,3	0,061	I37,5	0,093
I18,4	0,092	I37,6	0,097
I18,5	1,20	I37,7	0,086
I19	0,07	I37,8	0,064
I21	0,15	I37,9	0,075
I21,1	0,87	I37,10	0,044
I22	1	I37,11	0,072
I23	0,85	I38	0,34
I24	0,36	I39	0,2
I25	0,47	I40	0,45
I26	0,4	I41	1,3

Estos resultados muestran que los compuestos de la invención inhiben PDE7 a muy bajas concentraciones, con algunos valores de IC_{50} inferiores a 100 nM. Los resultados de los ensayos con otras PDE (1, 3, 4 y 5) presentan valores de IC_{50} con frecuencia superiores a 10 µM.

Esto demuestra que los compuestos de la invención son inhibidores potentes y selectivos de PDE7.

Referencias

- M. Akbar Ali, S.E. Livingston, y D.J. Philipps, Inorganica Chimica Acta , 6, 11 (1972)

- P. Molina, A. Tarraga, A. Espinosa; Synthesis, 690 (1988)

- P. Molina, A. Tarraga, A. Espinosa; Heterocycles, vol.29, N°12 (1989)

- R. Noto, P. Lo Meo, M. Gruttadauria, G. Werber; J. Heterocyclic Chem., 33, 863 (1996)

- patente: Gulf oil corporation, WO 77 12352

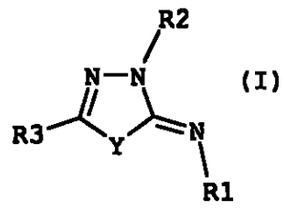
- patente: Bayer AG, DE 44 18 066 A1.

- patente: Gulf oil corporation, WO 80 1507

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito y determinado la naturaleza y alcance de la presente invención y la manera en que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara que lo que reivindica como invención y de propiedad exclusiva es:

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I),



en donde

- Y es O o S;
- R_1 es:

  alquilo de C_4-C_{10},

  alquenilo de C_2-C_{10},

  alquinilo de C_2-C_{10},

  cicloalquilo,

  cicloalquenilo,

  heterociclo,

  arilo,

  o un grupo biciclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4,

idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es:

un solo enlace, alquileno inferior, alquenileno de C_2-C_6, cicloalquileno, arileno o heterociclo divalente, y,

- R_4 es:

1) H, =O, NO_2, CN, halógeno, haloalquilo inferior, alquilo inferior, bioisóstero de ácido carboxílico,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_7R_8$, $C(=S)NR_7R_8$, $C(=CH-NO_2)NR_7R_8$, $C(=N-CN)NR_7R_8$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_7R_8$, $C(=NR_7)NHR_8$, $C(=NR_7)R_8$, $C(=NR_9)NHR_8$, $C(=NR_9)R_8$, $SO_2NR_7R_8$ o NR_7R_8 en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$ o $C(=S)NR_9R_{10}$;

- R_2 es:

alquilo inferior,

alquenilo de C_2-C_{10},

alquinilo de C_4-C_{10},

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

heterociclo,

arilo;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

1) H, bioisóstero de ácido carboxílico, haloalquilo inferior, halógeno,

2) $COOR_5$, OR_5, SO_2R_5,

3) $SO_2NR_{11}R_{12}$, $C(=O)NR_{11}R_{12}$ o $NR_{11}R_{12}$ en donde R_{11} y R_{12} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

- R_3 es $X_2-R'_3$ en donde:
  - X_2 es un solo enlace o,

    un grupo seleccionado de alquileno de C_1-C_4, alquenileno de C_2-C_6, alquinileno de C_2-C_6, cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

    1) H, alquilo de C_1-C_3, cicloalquilo de C_3-C_4, arilo, heterociclo, =O, CN,

    2) OR_5, $=NR_5$ o,

    3) $NR_{13}R_{14}$ en donde R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y

se seleccionan de R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

- R'3 es:

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

arilo,

heterociclo,

o un grupo policíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es:

un solo enlace, alquileno inferior, alquenileno de C_2-C_6, alquinileno de C_2-C_6, cicloalquileno, arileno, heterociclo divalente o un grupo policíclico divalente, y,

- R_{17} es:

1) H, =O, NO_2, CN, haloalquilo inferior, halógeno, cicloalquilo,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $C(=S)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-CN)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_{15}R_{16}$, $C(=CH-NO_2)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$, $C(=NR_{15})NHR_{16}$, $C(=NR_{15})R_{16}$, $C(=NR_9)NHR_{16}$, $C(=NR_9)R_{16}$ o

$NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5;

- R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- H,

- alquilo inferior, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6;

- X_4-cicloalquilo, X_4-cicloalquenilo, X_4-arilo, X_4-heterociclo o X_4-grupo policíclico, en donde X_4 es un solo enlace, alquileno inferior o alquenileno de C_2-C_6;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

- halógeno, =O, $COOR_{20}$, CN, OR_{20}, alquilo inferior optativamente sustituido con OR_{20}, O-alquilo inferior optativamente sustituido con OR_{20}, C(=O)-alquilo inferior, haloalquilo inferior, X_5-N(R_{19})-R_{18} en donde X_5 es un solo enlace o alquileno inferior y R_{18}, R_{19} y R_{20} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

- X_6-heterociclo, X_6-arilo, X_6-cicloalquilo, X_6-cicloalquenilo, X_6-grupo policíclico en donde X_6 se

selecciona de un solo enlace o alquileno inferior, estos grupos se sustituyen optativamente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de halógenos, $COOR_{21}$, OR_{21}, o $(CH_2)_nNR_{21}R_{22}$ en donde n es 0, 1 o 2 y R_{21} y R_{22} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

- R_9 se selecciona de H, CN, OH, alquilo inferior, O-alquilo inferior, arilo, heterociclo, SO_2NH_2 o $X_5-N(R_{19})-R_{18}$ en donde X_5 es un solo enlace o alquileno inferior y R_{18} y R_{19} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;
- R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, ciclopropilo o heterociclo;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de él,

con la condición de que,

- cuando R_1 es fenilo, lleva por lo menos un sustituyente que no es H,
- cuando X_2 es un solo enlace y tanto R_1 como R'_3 son fenilo, cada uno de R_1 y R'_3 llevan por lo menos un sustituyente que no es H,
- cuando X_2 es un solo enlace y R'_3 es fenilo, R'_3 no se sustituye con un éster o un ácido carboxílico en la posición orto,
- cuando Y representa O y R_3 representa un fenilo o un

cicloalquilo, no sustitudo o sustituido, entonces R_1 es diferente de 1,3,5-triazina sustituida,

- el átomo de R_3 que está unido al grupo tiadiazol es un átomo de carbono,

excluyendo los siguientes compuestos,

(3,5-difenil-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-iliden)-naftalen-2-il-amina,

terc-butil-(3-terc-butil-5-fenil-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-iliden)-amina,

dietil éster del ácido 2-[(3-metil-5-fenil-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ilidenamino)-metilen]-malónico,

[4-(4-metoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenilamino)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]fenil-metanona,

(4-metoxi-fenil)-[4-(4-metoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metanona,

[4-(4-fluoro-fenil)-5-(4-metoxi-fenilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil-metanona,

1-Fenil-1-[4-fenil-5-(5-trifluorometil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-metanona,

1-[4-Fenil-5-(5-trifluorometil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1-tiofen-2-il-metanona,

1-Fenil-1-(4-fenil-5-*p*-tolilimino-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona,

Ciclohexil-[3-(2,4,6-tricloro-fenil)-5-(2,3,3-trimetil-ciclopent-1-enilmetil)-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

2-(3,5-Difenil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino)-1,4-difenil-

but-2-en-1,4-diona,

Dimetil éster del ácido 2-[3-Fenil-5-(1-fenil-metanoil)-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-but-2-endioico,

Dimetil éster del ácido 2-[5-(1-Fenil-metanoil)-3-*p*-tolil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-but-2-endioico, y,

Dimetil éster del ácido 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5-(1-fenil-metanoil)-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-but-2-endioico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1, R_2, R_3 e Y son lo definido en la reivindicación 1 con la condición de que, cuando R_2 es fenilo, no sustituido o sustituido con 1 a 3 cloro o con un metilo, entonces R_3 no representa C(=O)-fenilo, C(=O)-tienilo, fenilo o CH_2-(2,3,3-trimetil-ciclopent-1-enilo).

3. Un compuesto de la fórmula (I) definido en la reivindicación 1 o 2, en donde porque R_1 es:

alquilo de C_4-C_6,

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

heterociclo,

arilo,

o un grupo bicíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es un solo enlace, un heterociclo divalente o un alquileno inferior, y
- R_4 se selecciona de:

1) H, =O, halógeno, CN, haloalquilo inferior, preferentemente CF_3, alquilo inferior, bioisóstero de ácido carboxílico,

2) $COOR_5$, SO_2R_5, OR_5, $C(=O)R_5$

3) $C(=O)NR_7R_8$, $SO_2NR_7R_8$ o NR_7R_8 en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan de R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$ o $C(=S)NR_9R_{10}$, en donde R_5 se selecciona de hidrógeno o alquilo inferior, optativamente sustituido con OH, y R_6, R_9 y R_{10} son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior.

4. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_2 es alquilo inferior.

5. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R_3 es X_2-R'_3 en donde

- X_2 es solo enlace, alquileno de C_1-C_4, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6, y
- R'_3 es:

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

arilo,

heterociclo,

o un grupo policíclico,

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es un solo enlace o alquileno inferior, y
- R_{17} es:

  1) H, =O, NO_2, CN, haloalquilo inferior, halógeno, cicloalquilo,

  2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

  3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $C(=S)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-CN)NR_{15}R_{16}$, $C(=CH-NO_2)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$, $C(=NR_{15})NHR_{16}$, $C(=NR_{15})R_{16}$, $C(=NR_9)NHR_{16}$, $C(=NR_9)R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$,

  4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5.

6. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R_1 es:

cicloalquilo, preferentemente ciclohexano,

cicloalquenilo,

arilo, preferentemente fenilo,

o un grupo bicíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferente, en donde:

- X_1 es solo enlace o un heterociclo divalente y,
- R_4 se selecciona de:

1) H, halógeno, CF_3, =O,

2) $COOR_5$, OR_5,

3) $C(=O)NR_5R_6$.

en donde R_5 y R_6 son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o metilo.

7. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R_2 es CH_3.

8. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R_3 es X_2-R'_3 en donde

- X_2 es un solo enlace, alquileno de C_1-C_4 o alquenileno de C_2-C_6, y

- R'_3 es:

cicloalquilo,

arilo, preferentemente fenilo,

heterociclo,

o un grupo policíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es un solo enlace o $-CH_2-$, y

- R_{17} es:

1) H, CN, CF_3, halógeno, NO_2,

2) $COOR_5$, SO_2R_5, OR_5, $C(=O)R_5$,

3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$ o $C(=N-CN)NR_9R_{10}$,

4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5.

9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 3, 4, y 5.

10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 6, 7 y 8.

11. Un compuesto definido en la reivindicación 1, en donde R_1 es:

ciclohexano,

fenilo

o un grupo bicíclico;

cada uno optativamente susituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es solo enlace o un heterociclo divalente, y
- R_4 se selecciona de:

1) H, halógeno, CF_3,

2) COOH, OH,

3) $C(=O)NR_7R_8$ en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior,

R_2 es CH_3, y

R_3 es X_2-R'_3 en donde

- X_2 es un solo enlace, alquileno de C_1-C_4 o alquenileno de C_2-C_6 y
- R'_3 es:

fenilo,

heterociclo,

o un grupo policíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

350
330

- X_3 es un solo enlace, y

- R_{17} es:

1) CN, OH, CF_3, =O, alcoxi de C_1-C_6, halógeno,

2) $COOR_5$, SO_2R_5,

3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, $C(=O)R_5$, $C(=O)NR_5R_6$, R_5 o R_6,

4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5.

12. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde Y es S.

13. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde Y es O.

14. Un compuesto seleccionado del grupo formado por:
Ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,
Ácido (1R*, 2R*)-2-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanocarboxílico,
(S)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fenil-etanol,

2-{2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenil}-etanol,

{1-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclopentil}-metanol,

Ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanocarboxílico,

Ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fluoro-benzoico,

Ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2,5,6-trifluoro-benzoico,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-propil-amina,

(S)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-butan-1-ol,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclobutil-amina,

3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-azepan-2-ona,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclopentil-amina,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-cicloheptil-amina,

(S)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-3-metil-butan-1-ol,

2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-metil-propan-1-ol,

terc-Butil-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-isopropil-amina,

Ácido 4-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(1-etil-propil)-amina,

4-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenol,

N-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexano-1,2-diamina,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(4-fluoro-fenil)-amina,

N-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexano-1,4-diamina,

(1R*, 2S*)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(4-trifluorometil-fenil)-amina,

Ácido 3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,

3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenol,

Ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-hidroxi-benzoico,

(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenol,

(R)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-butan-1-ol,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(3-fluoro-fenil)-amina,

(3-Cloro-fenil)-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

Ácido {3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenil}-acético,

3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzamida,

Biciclo[2.2.1]hept-2-il-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

(1R*, 2R*)-2-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol,

5-(5-Ciclohexil-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino)-2-metoxi-fenol,

Ácido 3-(5-ciclohexil-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino)-benzoico,

Ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-4-hidroxi-benzoico,

(5-Ciclohexil-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-(3-metanosulfonil-fenil)-amina,

(1R*,2R*)-2-[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol,

Ciclohexil-[5-(2,4-dicloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

[5-(2-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

Ciclohexil-[3-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

Ciclohexil-(3-metil-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina,

[5-(3-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo,

Ciclohexil-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

[3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-dimetil-amina,

Ciclohexil-[5-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

2,4-Dicloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida,

Ciclohexil-(3-metil-5-tiofen-3-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina,

Ciclohexil-[5-(3,5-dicloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

Ciclohexil-[5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

[5-(3-Cloro-2,6-dimetoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

Ciclohexil-(5-isoxazol-5-il-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina,

Ciclohexil-[3-metil-5-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-bencen-1,3-diol; compuesto con ácido trifluoro-metanosulfónico,

5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2,3-dimetoxi-fenol; compuesto con ácido trifluoro-metanosulfónico,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

2-Cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-6-metoxi-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N,N-dietil-bencenosulfonamida,

{5-[4-Cloro-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden}-ciclohexil-amina,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonąmida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-bencenosulfonamida,

C-Cloro-(ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(dimetilamino-hidroxi-propil)-N-etil-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-etil-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dietilamino-etil)-N-etil-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dimetilamino-propil)-N-etil-bencenosulfonamida,

Metil éster del ácido [5-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexilimino-[1,3,4]tiadiazol-3-il]-acético,

Metil éster del ácido 3-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico,

Ácido 3-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico,

3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida,

3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-metil-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencen-1,2-diol,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2,6-dimetoxi-fenol,

6-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-piridin-2-ol,

5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencen-1,2,3-triol,

2-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-quinolin-8-ol,

Ciclohexil-(3-metil-5-pirazin-2-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina,

5-[(E)-2-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-vinil]-2-metoxi-fenol,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-fenol,

Ciclohexil-(3-metil-5-quinolin-8-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina,

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-dimetil-amina,

4-(5-Ciclohexilimino-4-methyl-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida,

[5-(5-Cloro-1H-indol-2-il)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina; compuesto con ácido trifluoro-metanesulfónico,

2-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico,

5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenol; compuesto con ácido 1,1,1-trifluoro-metanosulfónico,

Ciclohexil-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

[5-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

Ciclohexil-[5-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

Ciclohexil-(3-metil-5-fenil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina,

3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenol,

Metil éster del ácido 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico,

Ácido 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-hidroxi-benzamida,

360
340

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

Sal de clorhidrato de 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-*N*-(2H-tetrazol-5-il)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-quinolin-8-il-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-isopropil-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-benzamida,

Ciclohexil-{5-[4-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden}-amina,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N,N-dietil-bencenosulfonamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-isobutil-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-metil-benzamida,

4-(Ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida,

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-1-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,

terc-Butil éster del ácido 2-[4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino)-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,

Ácido 2-({1-[4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-metanoil}-amino)-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético,

terc-Butil éster del ácido (S)-2-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-[4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-propiónico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético,

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona,

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-benzamida,

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona,

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida,

N-Bencil-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

N-(1-Bencil-piperidin-4-il)-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-etil-2H-pirazol-3-1)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida,

[5-(4-((N-ciano-N'-etilmorfolin)-carboximidamido)-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida,

Ciclohexil-(3-metil-5-piridin-3-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-amina,

3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida,

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden)-ciclohexil-amina,

Ciclohexil-[3-metil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-amina,

4-(5-Ciclopentilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo,

4-(5-Cicloheptilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo,

4-[5-(4-Fluoro-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo,

4-[5-(3-Hidroxi-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo,

Ácido 5-[5-(4-Ciano-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fluoro-benzoico,

4-[4-Metil-5-(cis-4-metil-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo,

4-[4-Metil-5-(trans-4-metil-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo,

4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo,

4-[5-(Biciclo[2.2.1]hept-2-ilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo,

4-[5-((1R*, 2R*)-2-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo,

4-[5-((1R*, 2S*)-2-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo,

4-[5-((1R*, 3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo,

4-[5-((1R*, 3S*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzonitrilo,

(1R*, 3R*))-3-[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanol,

Ácido 4-[5-(1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico,

4-[5-((1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida,

Ácido 4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico,

4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzamida,

4-[5-((1R*, 3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzamida,

N-terc-Butil-4-[5-((1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

N-(1,1-dimetil-3-oxo-butil)-4-[5-(1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

N-(2-Ciano-1,2,2-trimetil-etil)-4-[5-((1R*, 3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

Metil éster del ácido 1-{4-[5-((1R*,3R*)-3-hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoilamino)-ciclopropanocarboxílico,

4-(5-Ciclopentilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4] tiadiazol-2-il)-benzamida,

4-(5-Cicloheptilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

4-[5-(4-Fluoro-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

4-[5-(3-Hidroxi-fenilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

Ácido 5-[5-(4-Carbamoil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-fluoro-benzoico,

4-[4-Metil-5-(4-metil-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

4-[5-(4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

4-[5-(Biciclo[2.2.1]hept-2-ilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

346

4-[5-((1R*,2R*)-2-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

4-[5-((1R*,2S*)-2-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

4-[5-((1R*,3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

4-[5-((1R*,3S*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

4-[4-Metil-5-(3-oxo-ciclohexilimino)-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

4-[5-(3,3-Difluoro-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

4-[5-((1R*,3R*)-3-Fluoro-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

4-[5-(Ciclohex-3-enilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzamida,

(1R*,3R*)-3-(3-Metil-5-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino)-ciclohexanol,

Ácido 3-[5-(4-cloro-fenyl)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-2-hidroxi-benzoico,

Ácido 3-[5-(4-ciano-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,

Ácido 3-[5-(4-carbamoil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,

Ácido 2-fluoro-5-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,

Ácido 3-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-ciclohexanocarboxílico,

[5-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-piperidin-1-il amina,

[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-(tetrahidro-piran-4-il)-amina,

Ácido 3-[5-(4-acetilamino-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,

N-{4-[5-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-acetamida,

N-{4-[5-((1R*,3S*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-acetamida,

N-{4-[5-((1R*,3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-acetamida,

N-{5-[5-((1R*,3R*)-3-Hidroxi-ciclohexilimino)-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-piridin-2-il}-acetamida,

3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H/-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzonitrilo,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina,

3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-N-hidroxi-benzamidina,

3-{3-[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-5-ol,

[5-(4-Bromo-3-metil-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-benzonitrilo,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metil-benzamida,

[5-(4-Bromo-3-metoxi-fenil)-3-metil-2,3-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-ciclohexil-amina,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-hidroxi-benzamida,

Metil éster del ácido 4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-nitro-benzoico,

Metil éster del ácido 2-amino-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico,

Metil éster del ácido 2-acetilamino-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico,

2-Amino-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

7-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3H-quinazolin-4-ona,

7-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-quinazolin-4-ilamina,

7-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-1H-quinazolin-2,4-diona,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-bencenosulfonamida,

5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-bencenosulfonamida,

Metil éster del ácido 3-[5-(3-ciano-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,

Ácido 3-[5-(3-ciano-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,

Ácido 3-[3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,

Ácido 3-[5-(4-Cloro-3-sulfamoil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzonitrilo,

Ciclohexil-{3-metil-5-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden}-amina,

Ciclohexil-[3-metil-5-(4-nitro-fenil)-3H-[1,3,4] tiadiazol-2-iliden]-amina,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamina,

[5-(4-(N-ciano-N'-(2-dimetilaminoetil)-carboximidamido)-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

N-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-acetamida,

[5-(4-(bis-etilsulfonilamino)-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

[5-(4-(1-(2-dimetilaminoetil)amino-2-nitro-vinilamino)-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

(E)-N^1-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-2-nitro-eten-1,1-diamina,

[5-(*N*-ciano-*N'*-metil-4-carboximidamido-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

[5-(4-(N-ciano-N'-amino-carboximidamido)-fenil)-3-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-ciclohexil-amina,

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico,

[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4] tiadiazol-2-il)-fenil]-urea,

1-[4-(Ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea,

2-Cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida,

Metil éster del ácido 2-cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico,

2-Cloro-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

Metil éster del ácido 4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzoico y

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzamida

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, seleccionado del grupo formado por:

5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-metoxi-bencen-1,3-diol; compuesto con ácido trifluoro-metanosulfónico,

5-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2,3-dimetoxi-fenol; compuesto con ácido trifluoro-metanosulfónico,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N,N-dietil-bencenosulfonamida,

{5-[4-Cloro-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden}-ciclohexil-amina,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-bencenosulfonamida,

C-Cloro-(ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(dimetilamino-hidroxi-propil)-N-etil-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-etil-bencenosulfonamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-N-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil)-bencenosulfonamida,

3-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-quinolin-8-il-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-isopropil-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-etil-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida,

2-Cloro-5-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N,N-dietil-bencenosulfonamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-metil-benzamida,

terc-butil éster del ácido 2-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,

ácido (S)-2-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoilamino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida,

N-(1-Bencil-piperidin-4-il)-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida,

4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida,

ácido 3-[5-(4-carbamoil-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ilidenamino]-benzoico,

[5-(4-Cloro-fenil)-3-metil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-iliden]-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina,

metil éster del ácido 2-Amino-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico,

2-Amino-4-(5-ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida,

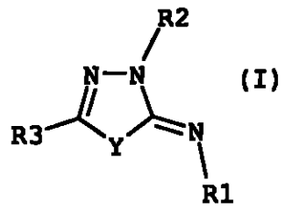
7-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3H-quinazolin-4-ona,

7-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-quinazolin-4-ilamina,

N-[4-(5-Ciclohexilimino-4-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-acetamida, y

1-[4-(Ciclohexilimino-metil-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde:

- Y es O o S;
- R_1 es:

alquilo de C_1-C_{10},

alquenilo de C_2-C_{10},

alquinilo de C_2-C_{10},

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

heterociclo,

arilo,

o un grupo policíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4, idénticos o diferentes, en donde:

- X_1 es:

un solo enlace, alquileno inferior, alquenileno de C_2-C_6, cicloalquileno, arileno o heterociclo divalente, y

- R_4 es:

1) H, =O, NO_2, CN, halógeno, haloalquilo inferior, alquilo inferior, bioisóstero de ácido carboxílico,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_7R_8$, $C(=S)NR_7R_8$, $C(=N-CN)NR_7R_8$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_7R_8$, $C(=CH-NO_2)NR_7R_8$, $C(=NR_7)NHR_8$, $C(=NR_7)R_8$, $C(=NR_9)NHR_8$, $C(=NR_9)R_8$, $SO_2NR_7R_8$ o NR_7R_8 en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$ o $C(=S)NR_9R_{10}$;

- R_2 es:

alquilo inferior,

alquenilo de C_2-C_{10},

alquinilo de C_2-C_{10},

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

heterociclo,

arilo;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

1) H, bioisóstero de ácido carboxílico, haloalquilo inferior,

halógeno,

2) $COOR_5$, OR_5, SO_2R_5,

3) $SO_2NR_{11}R_{12}$, $C(=O)NR_{11}R_{12}$ o $NR_{11}R_{12}$ en donde R_{11} y R_{12} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

- R_3 es $X_2-R'_3$ en donde:

- X_2 es un solo enlace o,

un grupo seleccionado de alquileno de C_1-C_4, alquenileno de C_2-C_6, alquinileno de C_2-C_6, cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

1) H, alquilo de C_1-C_3, cicloalquilo de C_3-C_4, arilo, heterociclo, =O, CN,

2) OR_5, $=NR_5$ o,

3) $NR_{13}R_{14}$ en donde R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se seleccionan de R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

- R'_3 es:

cicloalquilo,

cicloalquenilo,

arilo,

heterociclo,

o un grupo policíclico;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17}, idénticos o diferentes, en donde:

- X_3 es:

un solo enlace, alquileno inferior, alquenileno de C_2-C_6, alquinileno de C_2-C_6, cicloalquileno, arileno, heterociclo divalente o un grupo heterocíclico divalente, y

- R_{17} es:

1) H, =O, NO_2, CN, haloalquilo inferior, halógeno, bioisóstero de ácido carboxílico, cicloalquilo,

2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5,

3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $C(=S)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-CN)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_{15}R_{16}$, $C(=CH-NO_2)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$, $C(=NR_{15})NHR_{16}$, $C(=NR_{15})R_{16}$, $C(=NR_9)NHR_{16}$, $C(=NR_9)R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$ en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$,

4) heterociclo optativamente sustituido con uno o varios grupos R_5;

en donde,

- R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- H,

- alquilo inferior, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6;

- X_4-cicloalquilo, X_4-cicloalquenilo, X_4-arilo, X_4-heterociclo o X_4-grupo policíclico, en donde X_4 es un solo enlace, alquileno inferior o alquenilo de C_2-C_6;

cada uno optativamente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

- halógeno, =O, $COOR_{20}$, CN, OR_{20}, alquilo inferior optativamente sustituido con OR_{20}, O-alquilo inferior optativamente sustituido con OR_{20}, C(=O)-alquilo inferior, haloalquilo inferior, X_5-N(R_{18})(R_{19})

en donde X_5 es un solo enlace o alquileno inferior y R_{18}, R_{19} y R_{20} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

- X_6-heterociclo, X_6-arilo, X_6-cicloalquilo, X_6-cicloalquenilo, X_6-grupo policiclico en donde X_6 se selecciona de un solo enlace o alquileno inferior, estos grupos optativamente se sustituyen con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de halógenos, $COOR_{21}$, OR_{21}, o $(CH_2)_nNR_{21}R_{22}$ en donde n es 0, 1 o 2 y R_{21} y R_{22} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

- R_9 se selecciona de H, CN, OH, alquilo inferior, O-alquilo inferior, arilo, heterociclo, SO_2NH_2 o X_5-N(R_{18})(R_{19}) en donde X_5 es un solo enlace o alquileno inferior y R_{18} y R_{19} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

- R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, ciclopropilo o heterociclo;

o un derivado farmacéuticamente aceptable de él,

junto con un portador farmacéuticamente aceptable,

con la condición de que el compuesto de la fórmula (I) no sea etil éster del ácido 4-[2-Formilimino-5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4] tiadiazol-3-il]-butírico, o
etil éster del ácido 4-[5-(4-cloro-fenil)-2-formilimino-[1,3,4]tiadiazol-3-il]-butírico.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende un compuesto de la fórmula (I), en donde R_1, R_2, R_3 e Y son lo definico en la reivindicación 18, con la condición de que cuando R_1 es C(=O)-H, R_2 no represente $(CH_2)_3$-C(=O)OCH_2CH_3.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, 17 o 18, para el tratamiento de una enfermedad para la cual el tratamiento con un inhibidor de PDE7 es relevante.

20. Un método para el tratamiento de una enfermedad para la cual el tratamiento con un inhibidor de PDE7 es relevante, que comprende administrar a un mamífero, particularmente a un

humano, que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la enfermedad que se debe tratar se selecciona de enfermedades relacionadas con las células T, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, enfermedades del CNS, enfermedades alérgicas, enfermedades endócrinas o exócrinas del páncreas, o enfermedades gastrointestinales.

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la enfermedad que se ha de tratar se selecciona de dolor visceral, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), o rechazo de trasplantes.

24. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades para las cuales el tratamiento con un inhibidor de PDE7 es relevante.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la enfermedad que se ha de tratar se selecciona de enfermedades relacionadas con las células T, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, enfermedades del CNS, enfermedades alérgicas, enfermedades endócrinas o exócrinas del páncreas, o enfermedades gastrointestinales.

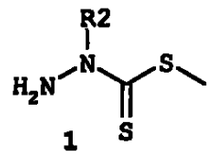
25. El uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la enfermedad que se ha de tratar se selecciona de dolor visceral, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), o rechazo de trasplantes.

26. Un compuesto de la fórmula (I), definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, como medicamento.

27. Un proceso para la preparación de un 1,3,4-tiadiazol de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14 o 15, en donde Y es S, que comprende los siguientes pasos:

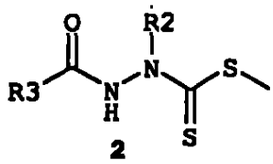
(a) reacción de una hidrazina sustituida R_2NHNH_2 en donde R_2 es lo definido en la reividindicación 1, con disulfuro de

carbono y MeX donde X es un grupo saliente para obtener un compuesto de la fórmula 1



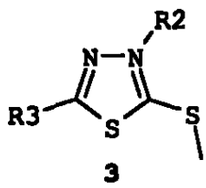
1

(b) reacción del S-metilditiocarbazato 1 con un cloruro de acilo R_3COCl en donde R_3 es lo definido en la reivindicación 1 para obtener un metilditiocarbazato acilado 2



2

(c) ciclación del metilditiocarbazato acilado 2 en un 1,3,4-tiadiazol 3



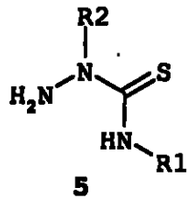
3

(d) reacción del 1,3,4-tiadiazol 3 con una amina R_1NH_2 en donde R_1 es lo definido en reivindicación 1, para obtener el compuesto de la fórmula (I) en donde Y es S,

(e) aislación del compuesto de la fórmula (I).

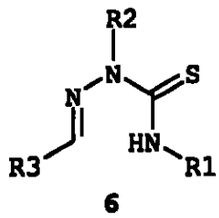
28. Un proceso para la preparación de un 1,3,4-tiadiazol de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14 o 15, en donde Y es S, que comprende los siguientes pasos:

(a) reacción de una hidrazina sustituida R_2NHNH_2 en donde R_2 es lo definido en la reivindicación 1, con un isotiocianato sustituido $SCNR_1$ en donde R_1 es lo definido en la reivindicación 1, para obtener la tiosemicarbazida sustituida 5



5

(b) reacción de la tiosemicarbazida 5 con un aldehído R_3CHO en donde R_3 es lo definido en la reivindicación 1, para obtener la tiosemicarbazona 6



6

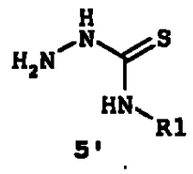
(c) ciclación de la tiosemicarbazona 6 en el compuesto de la fórmula (I) en donde Y es S,

(d) aislación del compuesto de la fórmula (I).

386
365

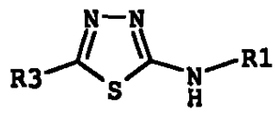
29. El proceso para la preparación de un 1,3,4-tiadiazol de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14 o 15, en donde Y es S, que comprende los siguientes pasos:

(a) reacción de un ácido carboxílico R_3COOH en donde R_3 es lo definido en reivindicación 1, con la siguiente tiosemicarbazida 5'



5'

para obtener el 1,3,4-tiadiazol 7



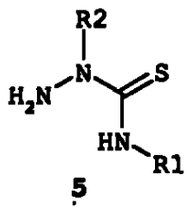
7

(b) reacción del 1,3,4-tiadiazol 7 con R_2X, en donde R_2 es lo definido en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente para obtener el compuesto de la fórmula (I) en donde Y es S

(c) aislación del compuesto de la fórmula (I).

30. Un proceso para la preparación de un 1,3,4-tiadiazol de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14 o 14, que comprende los siguientes pasos:

(a) reacción de un ácido carboxílico R_3COOH, en donde R_3 es lo definido en la reivindicación 1, con la siguiente tiosemicarbazida 5



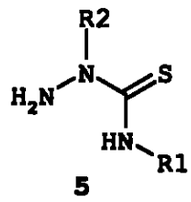
5

para obtener el compuesto final de la fórmula I en donde Y es S,

(b) aislación del compuesto de la fórmula (I).

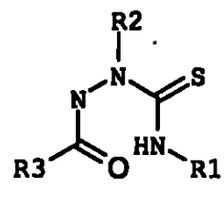
31. Un proceso para la preparación de un 1,3,4-tiadiazol de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 13, en donde Y es S, que comprende los siguientes pasos:

(a) reacción de una hidrazina sustituida R_2NHNH_2, en donde R_2 es lo definido en la reivindicación 1, con un isotiocianato sustituido $SCNR_1$, en donde R_1 es lo definido en la reivindicación 1, para obtener la tiosemicarbazida sustituida 5,



5

(b) reacción de la tiosemicarbazida 5 con R_3-C(=O)Cl, en donde R_3 es lo definido en la reivindicación 1, para formar la tiosemicarbazida 8 deseada



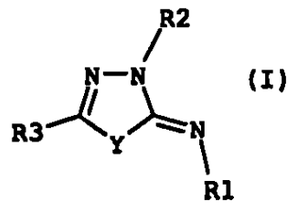
8

(c) ciclación de la tiosemicarbazida 8 en el compuesto final de la fórmula I en donde Y es O,

(d) aislación del compuesto de la fórmula (I).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona 1,3,4-tiadiazoles y 1,3,4-oxadiazoles que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

en donde

Y es S u O,

R_1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o un grupo policiclico, optativamente sustituido,

R_2 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo o arilo optativamente sustituido,

R_3 es X_2-R'_3, en donde X_2 es un grupo de unión y R'_3 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, o un grupo policiclico, optativamente sustituido,

o sus derivados farmacéuticamente aceptables,

el proceso para su preparación y sus uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos para los cuales el tratamiento con un inhibidor de PDE7 es relevante.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 April 2002 (11.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/28847 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 285/135, 271/113, 417/04, 417/10, 417/12, 417/14, 453/02, A61K 31/403, 31/55, 31/439, 31/4245, 31/4439, 31/4709, 31/497, A61P 29/00, 37/00

(21) International Application Number: PCT/EP01/11330

(22) International Filing Date: 1 October 2001 (01.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0402710.8 2 October 2000 (02.10.2000) GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: VERGNE, Fabrice [FR/FR]; 1, allée du champ de la mare, F-91190 Gif sur Yvette (FR). DUCROT, Pierre [FR/FR]; 6 résidence d'Ambleinvilliers, F-91370 Verrières le Buisson (FR). ANDRIANJARA, Charles [FR/FR]; 3 rue Auguste Dalx, F-94260 Fresnes (FR). BERNARDELLI, Patrick [FR/FR]; 146 rue Boucicaut, F-92260 Fontenay aux Roses (FR). LORTHIOIS, Edwige [FR/FR]; 6 rue de la Briquetterie, F-75014 Paris (FR).

(74) Agent: HIRSCH, Denise; Warner-Lambert Company, c/o Parke-Davis, Pfizer Global Research & Development, Fresnes Laboratories, 3-9 rue de la Loge, F-94265 Fresnes (FR).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designation US*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designation US*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designation US*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designation US*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designation US*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:

— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NEW THIADIAZOLES AND OXADIAZOLES AND THEIR USE AS PHOSPHODIESTERASE-7 INHIBITORS

(57) Abstract: The invention provides 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles having the following formula (I):in which, Y is S or O,R1 is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl or a polycyclic group, optionally substituted,R2 is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkenyl or aryl optionally substituted,R3 is X_2-R'3, in which X_2 is a binding group and R'3 is cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, or a polycyclic group optionally substituted,or their pharmaceutically acceptable derivatives,the process for their preparation and their use for the manufacture of a medicament for the treatment of disorders for which a treatment by a PDE7 inhibitor is relevant.

WO 02/28847 A1

370

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03027062 00000000 Folios: 391 00392
Fecha (MMD): 2003-04-01 16:00:08
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	
- Descripción de la invención.	( )	
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( )	**INCOMPLETA** ( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de 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 ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	**INCOMPLETA** ( )	( )

Firma Responsable: ANDREA POLE

Fecha: