



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 360 783**

② Número de solicitud: 200930787

⑤ Int. Cl.:  
**C07D 285/08** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **02.10.2009**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**09.06.2011**

⑦ Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**  
**c/ Serrano, 117**  
**28006 Madrid, ES**

⑦ Inventor/es: **Loza García, María Isabel;**  
**Martínez Gil, Ana;**  
**Pérez Fernández, Daniel;**  
**Brea Floriani, José;**  
**Cadavid Torres, María Isabel;**  
**Palomo Ruiz, Valle;**  
**Gil Ayuso-Gontán, Carmen;**  
**Pérez Castillo, Ana María y**  
**Pérez Martín, Concepción**

⑦ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

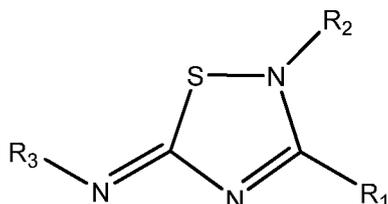
④ Título: **1,2,4-tiadiazoles-5-imino sustituidos útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.**

⑤ Resumen:

1,2,4-tiadiazoles-5-imino sustituidos útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

La presente invención se refiere al uso de una familia amplia de 1,2,4-tiadiazoles-5-imino sustituidos como potenciales nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades donde la inhibición de PDE7 es relevante, en especial enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neurodegenerativas. Por otra parte, se describen compuestos de la familia de 1,2,4-tiadiazoles-5-imino sustituidos, así como su procedimiento de obtención, pudiendo tener estos 1,2,4-tiadiazoles-5-imino sustituidos una gran aplicación como fármacos o candidatos a fármacos.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



ES 2 360 783 A1

**DESCRIPCIÓN**

1,2,4-tiadiazoles-5-imino sustituidos útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

5 La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos de 1,2,4-tiadiazoles-5 imino sustituidos y a su potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas, así como enfermedades con un componente inflamatorio sistémico y/o central. Por tanto, la invención se enmarca en el sector farmacéutico.

**10 Estado de la técnica**

La actividad enzimática de las Fosfodiesterasas (PDEs) consiste en la degradación de nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) por rotura hidrolítica del enlace 3'-fosfodiéster, dando lugar a la correspondiente forma inactiva 5'-monofosfato. AMPc y GMPc son generados por la acción de la adenilato ciclasa y guanilato ciclasa respectivamente, actuando como segundos mensajeros en transducción de señales intracelulares. Una forma de aumentar los niveles intracelulares de AMPc o GMPc, es mediante la inhibición de PDEs, puesto que son su única vía de degradación. El interés por desarrollar inhibidores específicos de PDEs se basa en las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras mostradas por agentes capaces de aumentar los niveles de AMPc intracelular. Por tanto, inhibidores selectivos de PDEs específicas de AMPc podrían tener interés como terapia para el tratamiento de diferentes enfermedades [Lugnier, C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: A new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacol. Ther.* **2006**, *109*, 366-398], fundamentalmente alteraciones del sistema inmune, como la esclerosis múltiple, alteraciones inflamatorias y también desórdenes del sistema nervioso central (SNC) [Menniti F. S., Faraci W. S., Schmidt C. J. Phosphodiesterases in the CNS: targets for drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 660-670]. Dado que prácticamente todas las PDEs se expresan en el SNC, existiendo en muchas patologías un aumento de función, los inhibidores de PDEs podrían considerarse también como fármacos prometedores para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas [Brandon, N. J.; Rotella, D. P. Potencial CNS applications for PDEs inhibitors. *Ann. Rep. Med. Chem.* **2007**, *42*, 3-12].

Así por ejemplo, el cilostazol, un inhibidor selectivo de PDE3, se ha visto que reduce la muerte celular tras un infarto cerebral y que además promueve la supervivencia de las células ganglionares de la retina axotomizadas. El sildenafil, inhibidor de PDE5, podría mejorar el aprendizaje mediante la modulación de la transducción de señales NO-GMPc, una vía implicada en el declive cognitivo debido a la edad y en enfermedades neurodegenerativas. Por otra parte, los inhibidores selectivos de PDE10A son potentes agentes antipsicóticos capaces de mejorar los síntomas cognitivos de la esquizofrenia y los inhibidores de PDE4 representan una buena aproximación para el tratamiento de trastornos en la memoria. Por ejemplo, Memory Pharmaceuticals está desarrollando un inhibidor de PDE4 llamado MEM 1414, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ([http://www.memorypharma.com/p\\_MEM1414.html](http://www.memorypharma.com/p_MEM1414.html), *Exp. Neurol.* **2003**, *182*, 322-334).

Entre las 11 isoenzimas identificadas de PDEs, PDE7 es una enzima específica para AMPc, insensible a Rolipram (inhibidor de PDE4), que se expresa en distintas zonas del cerebro, además de en linfocitos [Li, L.; Yee, C.; Beavo, J. A. CD3-and CD28-dependent induction of PDE7 required for T cell activation. *Science* **1999**, *283*, 848-851; Nakata, A.; Ogawa, K.; Sasaki, T.; Koyama, N.; Wada, K.; Kotera, J.; Kikkawa, H.; Omori, K.; Kaminuma, O. Potential role of phosphodiesterase 7 in human T cell function: comparative effects of two phosphodiesterase inhibitors. *Clin. Exp. Immunol.* **2002**, *128*, 460-466] y sus inhibidores han permitido el inicio del estudio de su fisiología y patología [Martínez, A. Phosphodiesterase 7 (PDE7) inhibitors as new drugs for neurological and anti-inflammatory disorders. *Exp. Opin. Ther. Patents* **2008**, *18*, 1127-1139]. Así, se ha podido observar que el inhibidor selectivo de PDE7, BRL-50481, no disminuye la proliferación de células T *per se*, sin embargo, sí que aumenta de manera sinérgica el efecto del inhibidor de PDE4 Rolipram sobre la elevación de los niveles de AMPc. Sin embargo, hace falta el desarrollo de nuevas moléculas que validen tanto *in vitro* como *in vivo* sus efectos farmacológicos.

Referente a PDE7 se han descrito el uso de los inhibidores de esta fosfodiesterasa para el tratamiento de trastornos del movimiento como por ejemplo la enfermedad de Parkinson. Estos usos están descritos en la solicitud de patente WO 2008119057 (Omeros Corporation).

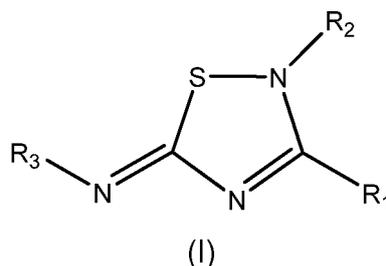
**55 Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona, por una parte, el uso de una familia amplia de 1,2,4-tiadiazoles-5-imino sustituidos como potenciales nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades donde la inhibición de PDE7 es relevante, en especial enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neurodegenerativas. Por otra parte, se describen compuestos de la familia de 1,2,4-tiadiazoles-5-imino sustituidos, así como su procedimiento de obtención, pudiendo tener estos 1,2,4-tiadiazoles-5-imino sustituidos una gran aplicación como fármacos o candidatos a fármacos.

65

# ES 2 360 783 A1

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



donde:

R<sub>1</sub> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, I, o un grupo X<sub>1</sub>-R<sub>1</sub>' donde X<sub>1</sub> es un enlace sencillo o un grupo seleccionado entre C, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterocicloalquilo; estando X<sub>1</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterocicloalquilo, F, Cl, Br, I, -OH, =O, -CN, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>N R<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub>' es H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, arilo, heteroarilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterocicloalquilo; estando R<sub>1</sub>' opcionalmente sustituido con uno o más grupos X<sub>1</sub>'-R<sub>8</sub> los cuales pueden ser iguales o diferentes; estando R<sub>1</sub>' opcionalmente sustituido con uno o más grupos X<sub>1</sub>'-R<sub>8</sub> los cuales pueden ser iguales o diferentes;

X<sub>1</sub>' es un enlace sencillo o un grupo seleccionado entre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterocicloalquilo, -C(O)O-, amino, -O-, -S- y -SO<sub>2</sub>-; estando X<sub>1</sub>' opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, I, =O, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, =NR<sub>4</sub> y -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, siendo R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>;

R<sub>8</sub> es H, -OH, =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil, -CO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, -C(=O)R<sub>6a</sub>, C(=S)R<sub>6a</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, SOR<sub>6a</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6a</sub>, SR<sub>6a</sub>, OR<sub>6a</sub>, C(=O)NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, C(=S)NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, C(=N-CN)NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, C(=N-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, C(=CH-NO<sub>2</sub>)NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, C(=NR<sub>6a</sub>)NHR<sub>7a</sub>, C(=NR<sub>6a</sub>)R<sub>7a</sub> o NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, siendo R<sub>6a</sub> y R<sub>7a</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>;

R<sub>2</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterocicloalquilo, CN o amino; estando R<sub>2</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterocicloalquilo, =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil, -CO<sub>2</sub>R<sub>6b</sub>, -C(=O)R<sub>6b</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6b</sub>, SOR<sub>6b</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6b</sub>, SR<sub>6b</sub>, OR<sub>6b</sub>, C(=O)NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, y NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, siendo R<sub>6b</sub> y R<sub>7b</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>;

R<sub>3</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterocicloalquilo; estando R<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos X<sub>3</sub>-R<sub>9</sub> los cuales pueden ser iguales o diferentes;

X<sub>3</sub> es un enlace sencillo o un grupo seleccionado entre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterocicloalquilo, -C(O)O-, amino, -O-, -S- y -SO<sub>2</sub>-; estando X<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, I, =O, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6c</sub>, -OR<sub>6c</sub>, -SR<sub>6c</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6c</sub>R<sub>7c</sub>, =NR<sub>6c</sub> y -NR<sub>6c</sub>R<sub>7c</sub>, siendo R<sub>6c</sub> y R<sub>7c</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>;

R<sub>9</sub> es H, -OH, =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -C(=O)R<sub>6d</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6d</sub>, SOR<sub>6d</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6d</sub>, SR<sub>6d</sub>, OR<sub>6d</sub>, C(=O)NR<sub>6d</sub>R<sub>7d</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6d</sub>R<sub>7d</sub>, C(=NR<sub>6d</sub>)NHR<sub>7d</sub>, C(=NR<sub>6d</sub>)R<sub>7d</sub> o NR<sub>6d</sub>R<sub>7d</sub>, siendo R<sub>6d</sub> y R<sub>7d</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente seleccionados entre: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> X<sub>4</sub>-cicloalquilo, X<sub>4</sub>-ciclobutilo, X<sub>4</sub>-ciclopentilo, X<sub>4</sub>-ciclohexilo, X<sub>4</sub>-cicloheptilo, X<sub>4</sub>-bencilo, X<sub>4</sub>-piridinilo, X<sub>4</sub>-pirimidinilo, X<sub>4</sub>-piperidinilo, X<sub>4</sub>-pirrolidinilo, X<sub>4</sub>-pirrodilo, X<sub>4</sub>-imidazolil y X<sub>4</sub>-piranil saturado o insaturado; estando opcionalmente sustituido los grupos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> con uno o varios grupos seleccionados entre =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -C(=O)R<sub>10</sub>, C(=S)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, C(=O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, C(=N-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, C(=CH-NO<sub>2</sub>)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, C(=NR<sub>10</sub>)NHR<sub>11</sub>, C(=NR<sub>10</sub>)R<sub>11</sub> y NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>;

X<sub>4</sub> es un enlace sencillo o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo; cada uno de los grupos opcionalmente sustituido con uno o varios grupos que pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan entre =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -C(=O)R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, C(=O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> y NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; y

R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son independientemente seleccionados entre H y C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

## ES 2 360 783 A1

Una realización preferida de la presente invención, comprende el compuesto de fórmula general (I), donde: R<sub>3</sub> es H, C, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo, imidazolilo o piranilo; estando R<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos X<sub>3</sub>-R<sub>9</sub> los cuales pueden ser iguales o diferentes; X<sub>3</sub> es un grupo seleccionado entre C, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo, imidazolilo, piranil, -C(O)O-, amino, -O-, -S- y -SO<sub>2</sub>-; estando X<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, I, =O, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6c</sub>, -OR<sub>6c</sub>, -SR<sub>6c</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6c</sub>R<sub>7c</sub>, =NR<sub>6c</sub> y -NR<sub>6c</sub>R<sub>7c</sub>, siendo R<sub>6c</sub> y R<sub>7c</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>; y R<sub>9</sub> es H, -OH, =O, -NO<sub>2</sub>, -CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, -C(=O)R<sub>6d</sub>, SR<sub>6d</sub>, OR<sub>6d</sub>, C(=O)NR<sub>6d</sub>R<sub>7d</sub> o NR<sub>6d</sub>R<sub>7d</sub>, siendo R<sub>6d</sub> y R<sub>7d</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

En una realización más preferida de la presente invención, R<sub>3</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, estando R<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos X<sub>3</sub>-R<sub>9</sub> los cuales pueden ser iguales o diferentes; X<sub>3</sub> es un grupo seleccionado entre C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo o imidazolilo; estando X<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, I, =O, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6c</sub>, -OR<sub>6c</sub>, -SR<sub>6c</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6c</sub>R<sub>7c</sub>, =NR<sub>6c</sub> y -NR<sub>6c</sub>R<sub>7c</sub>, siendo R<sub>6c</sub> y R<sub>7c</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>; y R<sub>9</sub> es H, -OH, =O, -NO<sub>2</sub>, -CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, -C(=O)R<sub>6d</sub>, SR<sub>6d</sub>, OR<sub>6d</sub>, C(=O)NR<sub>6d</sub>R<sub>7d</sub> o NR<sub>6d</sub>R<sub>7d</sub>, siendo R<sub>6d</sub> y R<sub>7d</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

En una realización aún más preferida, R<sub>3</sub> es -CH<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-R<sub>9</sub>. Más preferiblemente X<sub>3</sub> es piridinilo; estando X<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, I, =O, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6c</sub>, -OR<sub>6c</sub>, -SR<sub>6c</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6c</sub>R<sub>7c</sub>, y -NR<sub>6c</sub>R<sub>7c</sub>, siendo R<sub>6c</sub> y R<sub>7c</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>; y R<sub>9</sub> es H, -OH, =O, -NO<sub>2</sub>, -CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, -C(=O)R<sub>6d</sub>, SR<sub>6d</sub>, OR<sub>6d</sub>, C(=O)NR<sub>6d</sub>R<sub>7d</sub>, o NR<sub>6d</sub>R<sub>7d</sub>, siendo R<sub>6d</sub> y R<sub>7d</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

En una realización aún más preferida de la presente invención, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente seleccionados entre: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> X<sub>4</sub>-cicloalquilo, X<sub>4</sub>-ciclobutilo, X<sub>4</sub>-ciclopentilo, X<sub>4</sub>-ciclohexilo, X<sub>4</sub>-cicloheptilo, X<sub>4</sub>-bencilo, X<sub>4</sub>-piridinilo, X<sub>4</sub>-pirimidinilo, X<sub>4</sub>-piperidinilo, X<sub>4</sub>-pirrolidinilo, X<sub>4</sub>-pirrodilo y X<sub>4</sub>-imidazolilo; estando opcionalmente independiente sustituidos los grupos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> con uno o varios grupos seleccionados entre =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -C(=O)R<sub>10</sub>, C(=S)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, C(=O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, y NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; y X<sub>4</sub> es un enlace sencillo.

En otra realización preferida de la presente invención, R<sub>1</sub> es H, o un grupo X<sub>1</sub>-R<sub>1</sub>' donde X<sub>1</sub> es un enlace sencillo; R<sub>1</sub>' es H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo o imidazolilo; estando R<sub>1</sub>' opcionalmente sustituido con uno o más grupos X<sub>1</sub>'-R<sub>8</sub> los cuales pueden ser iguales o diferentes; X<sub>1</sub>' es un enlace sencillo o un grupo seleccionado entre C, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo, imidazolilo, -C(O)O-, amino, -O-, -S- y -SO<sub>2</sub>-; estando X<sub>1</sub>' opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, I, =O, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, =NR<sub>4</sub> y -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, siendo R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>; y R<sub>8</sub> es H, -OH, =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, -C(=O)R<sub>6a</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, SOR<sub>6a</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6a</sub>, SR<sub>6a</sub>, OR<sub>6a</sub>, C(=O)NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, C(=NR<sub>6a</sub>)NHR<sub>7a</sub> o NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, siendo R<sub>6a</sub> y R<sub>7a</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

En otra realización preferida de la presente invención, R<sub>1</sub> es un grupo X<sub>1</sub>-R<sub>1</sub>' donde X<sub>1</sub> es un enlace sencillo; R<sub>1</sub>' es arilo o heteroarilo, preferiblemente fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo o imidazolilo; estando R<sub>1</sub>' opcionalmente sustituido con uno o más grupos X<sub>1</sub>'-R<sub>8</sub> los cuales pueden ser iguales o diferentes; X<sub>1</sub>' es un enlace sencillo o un grupo seleccionado entre C, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo, imidazolilo, -C(O)O-, amino, -O-, -S- y -SO<sub>2</sub>-; estando X<sub>1</sub>' opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, I, =O, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, siendo R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>; y R<sub>8</sub> es H, -OH, =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, -C(=O)R<sub>6a</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, SOR<sub>6a</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6a</sub>, SR<sub>6a</sub>, OR<sub>6a</sub>, C(=O)NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub> o NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, siendo R<sub>6a</sub> y R<sub>7a</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

En una realización más preferida de la presente invención, R<sub>1</sub> es un grupo X<sub>1</sub>-R<sub>1</sub>' donde X<sub>1</sub> es un enlace sencillo; R<sub>1</sub>' es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo o imidazolilo; estando R<sub>1</sub>' opcionalmente sustituido con uno o más grupos X<sub>1</sub>'-R<sub>8</sub> los cuales pueden ser iguales o diferentes; X<sub>1</sub>' es un enlace sencillo o un grupo seleccionado entre C, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo, imidazolilo, -C(O)O-, amino, -O-, -S- y -SO<sub>2</sub>-; estando X<sub>1</sub>' opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, F, Cl, Br, I, =O, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, siendo R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>; y R<sub>8</sub> es H, -OH, =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, -C(=O)R<sub>6a</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, SOR<sub>6a</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6a</sub>, SR<sub>6a</sub>, OR<sub>6a</sub>, C(=O)NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, C(=NR<sub>6a</sub>)NHR<sub>7a</sub>, C(=NR<sub>6a</sub>)R<sub>7a</sub> o NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, siendo R<sub>6a</sub> y R<sub>7a</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

## ES 2 360 783 A1

En una realización aún más preferida de la presente invención,  $R_1$  es un grupo  $X_1-R_1'$  donde  $X_1$  es un enlace sencillo;  $R_1'$  es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo o imidazolilo; estando  $R_1'$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $X_1'-R_8$  los cuales pueden ser iguales o diferentes;  $X_1'$  es un enlace sencillo;  $R_8$  es H, -OH, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, -C(=O)R<sub>6a</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, SOR<sub>6a</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6a</sub>, SR<sub>6a</sub>, OR<sub>6a</sub>, C(=O)NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub> o NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, siendo R<sub>6a</sub> y R<sub>7a</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

En una realización más preferida de la presente invención,  $R_1$  es un grupo  $X_1-R_1'$  donde  $X_1$  es un enlace sencillo;  $R_1'$  es fenilo; estando  $R_1'$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $X_1'-R_8$  los cuales pueden ser iguales o diferentes;  $X_1'$  es un enlace sencillo; y  $R_8$  es H, -OH, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, -C(=O)R<sub>6a</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6a</sub>, SOR<sub>6a</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6a</sub>, SR<sub>6a</sub>, OR<sub>6a</sub>, C(=O)NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub> o NR<sub>6a</sub>R<sub>7a</sub>, siendo R<sub>6a</sub> y R<sub>7a</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

En una realización aún más preferida de la presente invención, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente seleccionados entre: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> X<sub>4</sub>-cicloalquilo, X<sub>4</sub>-ciclobutilo, X<sub>4</sub>-ciclopentilo, X<sub>4</sub>-ciclohexilo, X<sub>4</sub>-cicloheptilo, X<sub>4</sub>-bencilo, X<sub>4</sub>-piridinilo, X<sub>4</sub>-pirimidinilo, X<sub>4</sub>-piperidinilo, X<sub>4</sub>-pirrolidinilo, X<sub>4</sub>-pirrodilo y X<sub>4</sub>-imidazolilo; estando opcionalmente independiente sustituidos los grupos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> con uno o varios grupos seleccionados entre =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -C(=O)R<sub>10</sub>, C(=S)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, C(=O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> y NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; y X<sub>4</sub> es un enlace sencillo.

En otra realización preferida de la presente invención, R<sub>2</sub> es C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo o imidazolilo; estando R<sub>2</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterocicloalquilo, F, Cl, Br, I, =O, -NO<sub>2</sub>, CN, -CO<sub>2</sub>R<sub>6b</sub>, -C(=O)R<sub>6b</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6b</sub>, SOR<sub>6b</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6b</sub>, SR<sub>6b</sub>, OR<sub>6b</sub>, C(=O)NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, y NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, siendo R<sub>6b</sub> y R<sub>7b</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

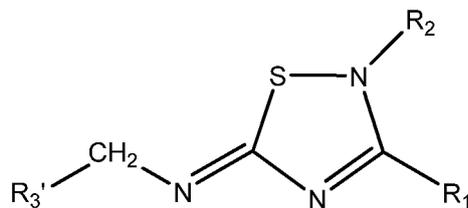
En una realización más preferida de la presente invención, R<sub>2</sub> es C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo o imidazolil; estando R<sub>2</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo, imidazolilo, F, Cl, Br, I, =O, -NO<sub>2</sub>, CN, -CO<sub>2</sub>R<sub>6b</sub>, -C(=O)R<sub>6b</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6b</sub>, SOR<sub>6b</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6b</sub>, SR<sub>6b</sub>, OR<sub>6b</sub>, C(=O)NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, y NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, siendo R<sub>6b</sub> y R<sub>7b</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

En una realización aún más preferida de la presente invención, R<sub>2</sub> es fenilo; estando R<sub>2</sub> opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo, fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrodilo, imidazolilo, F, Cl, Br, I, =O, -NO<sub>2</sub>, CN, -CO<sub>2</sub>R<sub>6b</sub>, -C(=O)R<sub>6b</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6b</sub>, SOR<sub>6b</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6b</sub>, SR<sub>6b</sub>, OR<sub>6b</sub>, C(=O)NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, y NR<sub>6b</sub>R<sub>7b</sub>, siendo R<sub>6b</sub> y R<sub>7b</sub> independientemente seleccionados entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

En una realización aún más preferida de la presente invención, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente seleccionados entre: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> X<sub>4</sub>-cicloalquilo, X<sub>4</sub>-ciclobutilo, X<sub>4</sub>-ciclopentilo, X<sub>4</sub>-ciclohexilo, X<sub>4</sub>-cicloheptilo, X<sub>4</sub>-bencilo, X<sub>4</sub>-piridinilo, X<sub>4</sub>-pirimidinilo, X<sub>4</sub>-piperidinilo, X<sub>4</sub>-pirrolidinilo, X<sub>4</sub>-pirrodilo y X<sub>4</sub>-imidazolilo; estando opcionalmente independiente sustituidos los grupos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> con uno o varios grupos seleccionados entre =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -C(=O)R<sub>10</sub>, C(=S)R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, C(=O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> y NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; y X<sub>4</sub> es un enlace sencillo.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula (I) se encuentra en forma de sal farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente en forma de bromhidrato o de clorhidrato.

Otra realización de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (II):



(II)

donde:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han descrito anteriormente;

R<sub>3</sub>' se selecciona entre C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, heteroarilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterocicloalquilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>12</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sub>12</sub>, y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>6f</sub>R<sub>7f</sub> siendo R<sub>6f</sub> y R<sub>7f</sub> independiente-

## ES 2 360 783 A1

mente seleccionados entre  $R_4$  y  $R_5$  y  $n$  es un entero de 0 a 20; estando  $R_3$ ' opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre,  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_2$ - $C_6$  alqueno,  $C_2$ - $C_6$  alquino, arilo, heteroarilo,  $C_3$ - $C_{10}$  cicloalquilo y  $C_3$ - $C_{10}$  heterocicloalquilo, =O, -NO<sub>2</sub>, CN, F, Cl, Br, I,  $C_1$ - $C_4$  alquil, -CO<sub>2</sub>R<sub>6e</sub>, -C(=O)R<sub>6e</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6e</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6e</sub>, SR<sub>6e</sub>, OR<sub>6e</sub>, C(=O)NR<sub>6e</sub>R<sub>7e</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6e</sub>R<sub>7e</sub>, y NR<sub>6e</sub>R<sub>7e</sub>, siendo R<sub>6e</sub> y R<sub>7e</sub> independientemente seleccionados entre  $R_4$  y  $R_5$ .

R<sub>12</sub> se selecciona independientemente entre los de los grupos definidos para R<sub>10</sub>; y

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se han definido anteriormente;

En una realización preferida del compuesto de fórmula general (II), R<sub>3</sub>' es heteroarilo, -C(O)OR<sub>12</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>12</sub>.

Otros grupos preferidos son donde R<sub>3</sub>' es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>6e</sub> siendo  $n$  entre 1 y 20, con la condición que R<sub>3</sub>' no puede ser (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH.

El compuesto de fórmula general (II) se puede seleccionar del grupo que comprende:

2,3-difenil-5-(3-piridinilmetilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol

2-fenil-3-(4-metoxifenil)-5-(3-piridinilmetilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol

2-(4-metoxifenil)-3-fenil-5-(3-piridinilmetilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol

2,3-difenil-5-etoxicarbonilmetilimino-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol

2-fenil-3-(4-metoxifenil)-5-etoxicarbonilmetilimino-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol,

2-(4-metoxifenil)-3-fenil-5-etoxicarbonilmetilimino-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol,

2,3-difenil-5-(2-hidroxiethylimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol

2-fenil-3-(4-metoxifenil)-5-(2-hidroxiethylimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol y

2-(4-metoxifenil)-3-fenil-5-(2-hidroxiethylimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos de fórmula general (I), más preferiblemente los de fórmula general (II), y aún más preferiblemente en forma de clorhidrato o de bromhidrato.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula general (I), más preferiblemente al compuesto de fórmula general (II), para su uso como medicamento.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) o al compuesto de fórmula general (II), para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de patologías inflamatorias, autoinmunes, neurodegenerativas, neurológicas y/o alteraciones del movimiento, estas u otras enfermedades/patologías donde la inhibición de PDE7 es relevante.

En una realización preferida, las patologías inflamatorias y/o autoinmunes se pueden seleccionar del siguiente del siguiente grupo que comprende enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomielitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central (esclerosis múltiple) o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación, reacciones de rechazo de huésped contra injerto, conjuntivitis y oculopatías inflamatorias, otitis y mucositis.

En otra realización preferida, las patologías neurodegenerativas o neurológica, se pueden seleccionar del siguiente del siguiente grupo que comprende enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálico, distonias, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas y trastornos de déficit de atención con hiperactividad.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos de fórmula general (I), o a cualquiera de los compuestos de fórmula general (II), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

## Definiciones

El término “alquilo” comprende preferiblemente alquilos ramificados y no ramificados como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, sec-butilo, pentilo, iso-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo y sus correspondientes isómeros.

El término “alcoxi” comprende preferiblemente alcóxidos ramificados y no ramificados por ejemplo metoxido, etoxido, propiloxido, iso-propiloxido, butiloxido, iso-butiloxido, tert-butiloxido, sec-butiloxido, pentiloxido, Iso-pentiloxido, hexiloxido, heptiloxido, octiloxido, noniloxido, deciloxido, undeciloxido y dodeciloxido y sus correspondientes isómeros.

El término “cicloalquilo” comprende preferiblemente un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo, más particularmente un grupo cicloalquilo saturado con la medida indicada del anillo, por ejemplo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, o ciclodecilo y también comprenden cicloalquilos insaturados que contengan uno o más dobles enlaces en la cadena carbonada por ejemplo grupos cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclonoilenilo, o ciclodecenilo.

En lo que respecta a los enlaces, para el resto de la molécula, el grupo cicloalquilo puede contener enlaces simples o dobles es decir puede estar saturado o insaturado y puede ser opcionalmente sustituido una o varias veces, independientemente de los otros grupos por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o un halógeno y/o un grupo OR<sup>g1</sup> y/o un grupo NR<sup>g1</sup>R<sup>g2</sup> como por ejemplo los grupos 2-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3-hidroxiciclopentilo, 3-hidroxiciclohexilo, 3-dimetilaminociclobutilo, 3-dimetilaminociclopentilo y 4-dimetilaminociclohexilo.

El término “heterocicloalquilo” comprende preferiblemente un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, definido anteriormente, donde alguno de los átomos del anillo es un heteroátomo como NH, NR<sup>g3</sup>, O, S o grupos como C(O), S(O), S(O)<sub>2</sub>, o bien un grupo C<sub>n</sub>-cicloalquilo (donde n es un número entero seleccionado entre 3,4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10) donde uno o más átomos de carbono están sustituidos por los heteroátomos o grupos anteriormente citados para dar un grupo C<sub>n</sub>-cicloheteroalquilo; también comprenden los grupos cicloheteroalquilo insaturados que contengan uno o más dobles enlaces en la cadena carbonada, por tanto en lo que respecta a los enlaces, para el resto de la molécula, el grupo cicloheteroalquilo puede contener enlaces simples o dobles es decir puede estar saturado o insaturado y puede ser opcionalmente sustituido una o varias veces, independientemente de los otros grupos por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o un halógeno y/o un grupo OR<sup>f</sup> y/o un grupo.

De éste modo el grupo C<sub>n</sub>-cicloheteroalquilo se refiere por ejemplo a heterociclos de tres miembros expresados como C<sub>3</sub>-heterocicloalquilo llamados Oxiranilos.

Otros ejemplos de heterocicloalquilos son los oxetanilos (C<sub>4</sub>), aziridinilos (C<sub>3</sub>), azetidinos (C<sub>4</sub>), tetrahidrofuranilos (C<sub>5</sub>), pirrolidinilos (C<sub>5</sub>), mofolinilos (C<sub>6</sub>), ditianilos (C<sub>6</sub>), tiomofolinilos (C<sub>6</sub>), piperidinilos (C<sub>6</sub>), tetrahidropirranilos (C<sub>6</sub>), piperazinilos (C<sub>6</sub>), tritianilos (C<sub>6</sub>), homomofolinilos (C<sub>7</sub>), homopiperazinilos (C<sub>7</sub>) y chinuclidinilos (C<sub>8</sub>). Ejemplos a los grupos cicloheteroalquilo anteriormente citados son los compuestos, 4-metilpiperazinilo, 3-metil-4-metilpiperazine, 3-fluoro-4-metilpiperazine, 4-dimetilaminopiperidinilo, 4-metilaminopiperidinilo, 4-aminopiperidinilo, 3-dimetilaminopiperidinilo, 3-metilaminopiperidinilo, 3-aminopiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 3-hidroxipiperidinilo, 2-hidroxipiperidinilo, 4-metilpiperidinilo, 3-metilpiperidinilo, 3-dimetilaminopirrolidinilo, 3-metilaminopirrolidinilo, 3-aminopirrolidinilo o metilomofolinilo.

El término “alqueno” comprende preferiblemente alquenos ramificados y no ramificados por ejemplo vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, but-1-en-3-ilo, 2-metilo-prop-2-en-1-ilo, o 2-metilo-prop-1-en-1-ilo y sus correspondientes isómeros.

El término “alquino” comprende preferiblemente alquenos ramificados y no ramificados por ejemplo etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-in-1-ilo, y sus correspondientes isómeros.

Se define el uso del término “arilo” en cada caso como aquellos que contienen desde 3 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 6-12 átomos de carbono como por ejemplo ciclopropenilo, fenilo, tropilo, indenilo, naftilo, azuleno, bifenilo, fluorenilo, antraceno etc, preferiblemente fenilo.

Se define el uso del término “heteroarilo” como un sistema de anillos aromáticos que comprende 3-16 anillos preferiblemente anillos con 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos que contienen como mínimo un heteroátomo que es idéntico o diferente a los heteroátomos anteriormente citados siendo por ejemplo Nitrógeno (N), NH, NR<sup>g3</sup>, O, S y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico.

Además en éste caso puede estar benzocondensado. Preferiblemente el heteroarilo está seleccionado entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo etc., y benzoderivados como por ejemplo benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc. o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., otros benzoderivados como por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, etc., o azocinilo, indolizínilo, purinilo, etc., y además de otros benzoderivados como cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, etc.

## ES 2 360 783 A1

El término “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se usa en lo referente al texto por ejemplo en el contexto de la definición “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo”, o “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxido” como el grupo de alquilos que tienen un número finito de átomos de carbono desde 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se interpreta como cualquier subintervalo comprendido entre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

De la misma manera el término usado como “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” se usa en lo referente al texto por ejemplo en el contexto de las definiciones “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno”, o “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquino” se entienden como grupos alqueno o alquino con un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entiende que el término “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” implica cualquier subintervalo comprendido entre C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; preferiblemente C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

De la misma manera el término usado como “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” se usa en lo referente al texto por ejemplo en el contexto de las definiciones “C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo”, se entienden como grupos alqueno o alquino con un número finito de átomos de carbono de 3 a 10, es decir 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, preferiblemente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entiende que el término “C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>” implica cualquier subintervalo comprendido entre C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>; preferiblemente C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. De la misma manera el término usado como “C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>” se usa en lo referente al texto por ejemplo en el contexto de las definiciones “C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilo”, “C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-heterocicloalquilo”, se entiende como grupos cicloalquilo con un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entiende que el término “C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>” implica cualquier subintervalo comprendido entre C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

De la misma manera el término usado como “C<sub>6</sub>-C<sub>n</sub>” se usa en lo referente al texto por ejemplo “C<sub>6</sub>-C<sub>n</sub>-arilo”, se entienden como grupos arilo con un número finito de átomos de carbono de 5 a 11, es decir 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11 átomos de carbono, preferiblemente 5, 6 o 10 átomos de carbono. Se entiende que el término “C<sub>6</sub>-C<sub>n</sub>” implica cualquier subintervalo comprendido entre C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>; preferiblemente C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

De la misma manera el término usado como “C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>” se usa en lo referente al texto por ejemplo en el contexto de las definiciones “C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-heteroarilo”, se entiende como grupos heteroarilo con un número finito de átomos de carbono de 5 a 10 además de uno o más heteroátomos presentes en el anillo, es decir 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Preferiblemente 5, 6 o 10 átomos de carbono. Se entiende que el término “C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>” implica cualquier subintervalo comprendido entre C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>; preferiblemente C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

De la misma manera el término usado como “C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” se usa en lo referente al texto por ejemplo en el contexto de las definiciones “C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alqueno”, se entiende como grupos alqueno definidos anteriormente con un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, es decir 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Se entiende que el término “C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” implica cualquier subintervalo comprendido entre C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

De la misma manera el término usado como “con al menos uno o más grupos” por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, se entiende que significan “un, dos, tres, cuatro o cinco grupos, particularmente un, dos, tres o cuatro grupos, más particularmente un, dos o tres grupos, aún más particularmente una o dos veces, y todavía aun más preferente un grupo”.

La presente invención también comprende los isómeros, isómeros constitucionales y estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II).

El término isómeros se entiende como compuestos químicos con el mismo número y tipo de átomos como otra especie química. Existen dos grandes clases de isómeros, isómeros constitucionales y estereoisómeros.

El término isómeros constitucionales se entiende con un significado químico donde los compuestos químicos tienen el mismo número y tipo de átomos pero están conectados por diferentes secuencias. Éstos son isómeros funcionales, isómeros estructurales, tautómeros o isómeros de valencia.

Los estereoisómeros, son aquellos que tienen sus átomos conectados secuencialmente de la misma manera, por tanto las dos fórmulas condensadas de los isómeros son idénticas. Los isómeros difieren en la manera en que los átomos están orientados en el espacio. Existen dos grandes subclases de estereoisómeros; conformacionales, los cuales se pueden interconvertir por rotación de enlaces sencillos y configuracionales, los cuales no pueden interconvertirse.

En los isómeros configuracionales están comprendidos los enantiómeros y diastereómeros. Los enantiómeros que están relacionados con los demás ya que son como las imágenes de un espejo a partir de ahora imagen especular. Los Enantiómeros deben contener algún número de centros estereogénicos, y cada estereocentro es la imagen especular que corresponde al centro de la otra molécula. Si uno o más de estos centros difiere en la configuración, las dos moléculas no son imágenes especulares. Los estereoisómeros que no son enantiómeros, son llamados diastereómeros o diastereoisómeros.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

### Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa la producción de nitritos en microglia estimulada con LPS y utilizando diferentes compuestos de la invención a 30  $\mu\text{M}$ .

5

La figura 2 representa la producción de nitritos en microglia estimulada con LPS y utilizando diferentes compuestos de la invención a 10  $\mu\text{M}$ .

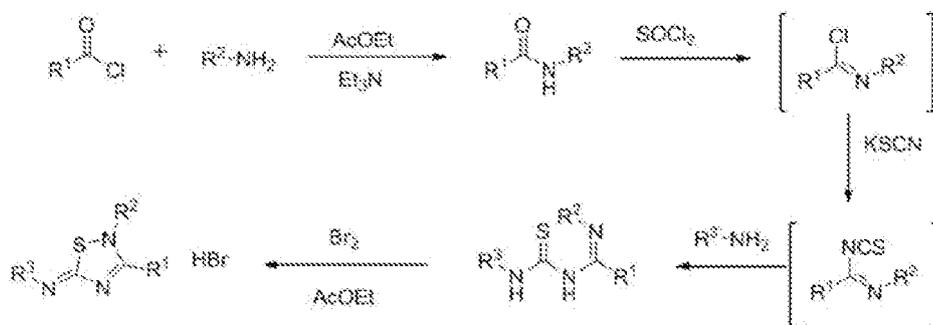
La figura 3 representa la producción de nitritos en microglia estimulada con LPS y utilizando diferentes compuestos de la invención a 10  $\mu\text{M}$  o 5  $\mu\text{M}$ .

10

### Ejemplos de la invención

15 *Síntesis de 1,2,4-tiadiazoles-5-imino sustituidos* [Göblyös, A., Vries, H., Brussee, J., IJzerman, A. "Synthesis and Biological evaluation of a new series of 2,3,5-substituted [1,2,4]-thiadiazoles as modulators of adenosine  $A_1$  receptors and their molecular mechanism of action". *J Med Chem.* **2005** 48, 1145-1151]

20



25

30

35

*Procedimiento general de síntesis de cloruros de imidoílo vía cloruro de tionilo:* Una mezcla de la benzamida correspondiente (1 equivalente) con 1,2 equivalentes de Cloruro de tionilo se calienta a 135°C durante 4 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. Se añade diclorometano y se evapora el disolvente a presión reducida. El cloruro de imidoílo obtenido se utiliza sin purificación previa en el siguiente paso de reacción.

40

*Procedimiento general de síntesis de imidoiltioureas:* El cloruro de imidoílo correspondiente (1 equivalente) se disuelve en acetona anhidra a -15°C, y bajo atmósfera inerte se añade gota a gota a una disolución de 1,1 equivalentes de tiocianato potásico. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agita hasta alcanzar temperatura ambiente. Se filtra la disolución sobre celita para eliminar las sales de cloruro potásico generadas en la reacción. Se añaden sobre las aguas de filtrado 1,1 equivalentes de la amina correspondiente a 0°C. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 12-24 h tras las cuales se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el bruto de reacción por sucesivos lavados con metanol.

45

1-(3-piridilmetil)-3-(fenil-feniliminometil)tiourea (VP1.11): Rendimiento: 64%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.48 (s, 1H, NH), 8.68 (s, 1H, piridina), 8.55 (d, 1H,  $J=4.2$  Hz, piridina), 8.15 (s, NH) 7.84 (dd, 1H,  $J=1.7$  Hz, 7.68 Hz, piridina), 7.68-6.94 (m, 9H, ar), 6.64 (d, 2H,  $J=6.8$  Hz, ar), 5.0 (d, 2H,  $J=5.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.2 (C-2), 155.7 (C-4), 149.0, 148.7, 146.1, 135.7, 132.8, 131.9, 130.6, 128.8, 128.0, 123.9, 123.6, 122.3 (C-aromáticos), 46.7 ( $\text{CH}_2$ ). P.f.=146-147°C. HPLC/MS: Pureza >99% t.r.=3.65 min (m/z 347, 345, 214, 198, 197, 180).

50

1-etoxicarbonilmetil-3-(fenil-feniliminometil)tiourea (VP1.13): La amina utilizada para este compuesto estaba en forma de hidrocloreto, el cual ha de liberarse antes de ser añadida a la mezcla de reacción en acetona anhidra y 3 equivalentes de bicarbonato sódico durante 15 minutos a temperatura ambiente. Rendimiento: 40%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.46 (s, 1H, NH), 8.08 (s, NH), 7.34-6.93 (m, 8H, ar), 6.70 (d, 2H,  $J=7.5$  Hz, ar), 4.50 (d, 2H,  $J=4.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ -N=), 4.23 (c, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 1.26 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.7 (C-2), 168.6 (CO), 155.2 (C-4), 132.0, 130.6, 130.4, 129.0, 128.8, 128.7, 128.0, 123.9, 122.4 (C-aromáticos), 76.7, 61.6 ( $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 47.5 ( $\text{CH}_2$ -N), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). P.f.=151-152°C. HPLC/MS: Pureza >99% t.r.=4.97 min (m/z 342, 239, 180).

55

60

1-(2-hidroxietil)-3-(fenil-feniliminometil)tiourea (VP1.12): Rendimiento: 54%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.24 (s, 1H, NH), 8.09 (s, NH), 7.37-6.91 (m, 8H, ar), 6.68 (d, 2H,  $J=7.5$  Hz, ar), 3.93 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 2.24 (sa, 1H, OH).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.1 (C-2), 155.5 (C-4), 146.4, 132.0, 130.6, 130.4, 129.3, 129.0, 128.8, 128.8, 128.2, 128.1, 123.9, 122.4 (C-aromáticos), 61.6 ( $\text{CH}_2$ -OH), 47.7 ( $\text{CH}_2$ ). P.f.=144-145°C. HPLC/MS: Pureza: 97% t.r.=3.92 min (m/z 300, 298, 214, 197, 180).

65

## ES 2 360 783 A1

1-*pentil-3-(fenil-feniliminometil)tiourea (VP1.19)*: Rendimiento: 31%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 11.99 (s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, NH), 7.41-6.92 (m, 8H, ar), 6.68 (d, 2H, *J*=7.5 Hz, ar), 3.71 (td, *J*=7.1 Hz, 5.5 Hz, 2H, (=N)-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)), 1.71 (q, *J*=7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)), 1.47-1.28 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.90 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 179.8 (C-2), 155.57 (C-4), 146.5, 132.1, 130.5, 128.7, 128.7, 128.0, 123.7, 122.3 (C-aromáticos), 45.8 (CH<sub>2</sub>-(N=)), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>). P.f.=157-158°C. HPLC/MS: Pureza > 99% t.r.=5.91 min (m/z 326, 197, 180).

1-*(3-piridilmetil)-3-(4-metoxi-fenil-feniliminometil)tiourea (VP1.35)*: Rendimiento: 46%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12.45 (s, 1H, NH), 8.59 (s, 1H, piridina), 8.51 (s, 1H, piridina), 8.04 (s, 1H, NH), 7.77-7.61 (m, 1H, piridina), 7.25-6.43 (m, 10H), 4.92 (d, *J*=5.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, OMe). C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 181.3 (C-2), 161.1 (C<sub>ar</sub>-O), 155.3 (C-4), 148.9, 148.7, 135.7, 129.8, 128.8, 123.6, 122.3, 114.1 (C-aromáticos), 55.3 (OMe), 46.7 (CH<sub>2</sub>). P.f.=175-176°C. HPLC/MS: Pureza 96% t.r.=2.89 min (m/z 377, 226, 229, 150, 133).

1-*(2-hidroxietil)-3-(4-metoxifenil-feniliminometil)tiourea (VP1.36)*: Rendimiento: 53%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12.28 (s, 1H, NH), 8.05 (s, 1H, NH), 7.35-6.57 (m, 9H, ar), 3.93 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, OMe). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 181.7 (C-2), 161.4 (C<sub>ar</sub>-O), 155.6 (C-4), 147.1, 130.2, 129.2, 124.4, 124.1, 122.8, 114.5 (C-aromáticos), 62.1 (OMe), 55.7 (CH<sub>2</sub>-OH), 48.0 (CH<sub>2</sub>). P.f.=117-119°C. HPLC/MS: Pureza: 97% t.r.=3.83 (m/z 330, 269, 244, 227, 210, 134).

1-*etoxicarbonilmetil-3-(4-metoxifenil-feniliminometil)tiourea (VP1.37)*: Rendimiento: 28%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12.52 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H, NH), 7.38-6.59 (m, 9H), 4.51 (d, *J*=4.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.24 (c, *J*=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)), 3.77 (s, 3H, OMe), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 181.1 (C-2), 168.8 (C=O), 161.3 (C<sub>ar</sub>-O), 155.1 (C-4), 146.7, 130.0, 129.0, 124.2, 123.9, 122.6, 114.3 (C-aromáticos), 61.8 (OMe), 55.5 (CH<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)), 47.7 (CH<sub>2</sub>-N), 14.3 (CH<sub>3</sub>). P.f.=120-121°C. HPLC/MS: Pureza 96% t.r.=5.00 min (m/z 372, 269, 210).

1-*pentil-3-(4-metoxifenil-feniliminometil)tiourea (VP1.38)*: Rendimiento: 47%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 11.98 (s, 1H, NH), 7.99 (s, 1H, NH), 7.27-6.55 (m, 9H), 3.69 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.71-1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (d, *J*=3.3 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.81 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 180.4 (C-2), 161.4 (C<sub>ar</sub>-O), 155.7 (C-4), 147.2, 130.2, 129.2, 124.5, 124.0, 122.8, 114.7, 114.4 (C-aromáticos), 55.7 (OMe), 46.1 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>). HPLC/MS: Pureza 96% t.r.=5.88 min (m/z 356, 244, 209, 134).

1-*(3-piridilmetil)-3-(fenil-4-metoxifeniliminometil)tiourea (VP1.57)*: Rendimiento: 37%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12.53 (s, 1H, NH), 8.59 (s, 1H, piridina), 8.48 (dd, *J*=4.8 Hz, 1.4 Hz, 1H, piridina), 8.05 (s, 1H, NH), 7.73 (d, *J*=7.7 Hz, 1H, piridina), 7.37-7.09 (m, 6H, ar), 6.58 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, ar-OMe), 6.47 (d, *J*=8.2, 2H, ar-OMe), 4.92 (d, *J*=4.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (s, 3H, OMe). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 181.6 (C-2), 156.7 (C-4), 155.9, 149.5, 149.3, 139.6, 136.1, 133.3, 132.63, 131.0, 129.33, 128.5, 124.0, 123.8, 114.5 (C-aromáticos), 55.7 (O-CH<sub>3</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>). P.f.=142-143°C. HPLC/MS: Pureza 98.6% t.r.=2.75 min (m/z 377, 244, 209).

1-*(2-hidroxietil)-3-(fenil-4-metoxifeniliminometil)tiourea (VP1.58)*: Rendimiento: 33%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12.39 (s, 1H, NH), 8.05 (s, 1H, NH), 7.35 (m, 5H), 6.70 (m, 4H), 3.98 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.20 (s, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 181.6 (C-2), 155.6 (C-4), 139.8, 130.9, 129.3, 128.4, 123.8, 114.4, 62.1 (OMe), 55.7 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH<sub>2</sub>). P.f.=141-142°C. HPLC/MS: Pureza >99% t.r.=3.85 min (m/z 330, 210).

1-*etoxicarbonilmetil-3-(fenil-4-metoxifeniliminometil)tiourea (VP1.59)*: Rendimiento: 30%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12.54 (s, 1H, NH), 7.97 (s, 1H, NH), 7.57-7.02 (m, 5H, ar), 6.59 (s, 4H, ar), 4.45 (s, 1H, CH<sub>2</sub>-(N=)), 4.19 (c, *J*=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)), 3.65 (s, 3H, OMe), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 181.1 (C-2), 169.0 (CO), 156.7 (C-4), 155.3, 139.7, 132.7, 130.9, 129.3, 128.4, 123.9, 114.4 (C-aromáticos), 62.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>-N), 14.5 (CH<sub>3</sub>). P.f.=146-147°C. HPLC/MS: Pureza 97% t.r.=4.84 min (m/z 372, 269, 210).

*Procedimiento general para la síntesis de tiadiazoles en forma de Hidrobromuros*: Una mezcla de 600 mg de la tiourea correspondiente (1 equivalente) en 5.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 10.8 mL de AcOEt se enfría a 0°C. Se añade una disolución de Br<sub>2</sub>/AcOEt 0.5M, que contenga 2 equivalentes de Br<sub>2</sub> gota a gota. La reacción se deja agitando a 4°C hasta desaparición del reactivo (1-12 h). A continuación se filtra el precipitado y se lava el sólido con una mezcla (3:1) de pentano:acetato de etilo. El sólido se purifica por recristalización en MeOH/H<sub>2</sub>O.

*Hidrobromuro de 2,3-difenil-5-(3-piridinilmetilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol (VP1.14)*: Tiourea de partida: VP1.11. Tiempo de reacción: 1h. Rendimiento: 64%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 10.39 (t, *J*=6.0 Hz, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, piridina), 8.83 (d, *J*=4.5 Hz, 1H, piridina), 8.51 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, piridina), 7.98 (dd, *J*=7.9, 5.6 Hz, 1H, piridina), 7.62-7.26 (m, 10H, ar), 5.13 (d, *J*=5.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO): δ 176.7 (C5), 165.3 (C3), 144.1, 143.7, 136.6, 135.0, 133.4, 131.6, 130.9, 129.4, 128.2, 127.2, 127.1 (C-aromáticos), 45.6 (CH<sub>2</sub>). N NMR (DMSO): δ 250, 197, 145, 131. P.f.=255-256°C. Análisis Elemental (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S) Calculado: C 47.45%, H 3.58%, N 11.07%, S 6.33%, Br 31.57%; Hallado: C 47.67%, H 3.63%, N 11.15%, S 6.73%, Br 31.86%.

*Hidrobromuro de 2,3-difenil-5-etoxicarbonilmetilimino-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol (VP1.16)*: Tiourea de partida: VP1.12. Tiempo de reacción: 1h. Rendimiento: 64%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 10.05 (s, 1H, NH), 7.68-7.29 (m, 10H, ar), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-(N=)), 4.19 (c, *J*=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO): δ 176.8 (C5), 169.3 (CO<sub>2</sub>Et), 165.3 (C3), 135.0, 134.4, 133.4, 131.8, 131.5, 131.2, 130.9, 130.9, 129.8, 129.4, 128.3, 127.1 (C-aromáticos), 61.9 (CH<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>). <sup>15</sup>N NMR (DMSO): δ 260, 200, 130 P.f.=232-233°C. Análisis

## ES 2 360 783 A1

Elemental (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S) Calculado: C 51.43%, H 4.32%, N 10.00%, S 7.63%, Br 19.01%; Hallado: C 51.37%, H 4.40%, N 10.17%, S 7.68%, Br 18.83%.

5 *Hidrobromuro de 2,3-difenil-5-(2-hidroxi-etilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol (VP1.15)*: Tiourea de partida: VP1.13. Tiempo de reacción: 4h. Rendimiento: 30%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 10.00 (sa, 1H, NH), 7.72-7.29 (m, 10H, ar), 4.31 (sa, 1H, OH), 3.80 (c, J=6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-(N=)), 3.69 (t, J=5.22 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-(OH)). <sup>13</sup>C NMR (DMSO): δ 175.7 (C5), 165.3 (C3), 134.4, 132.6, 130.8, 130.2, 128.6, 127.6, 126.6 (C-aromáticos), 58.8 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>). P.f.=235-236°C. Análisis Elemental (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>OS) Calculado: C 50.80%, H 4.26%, N 11.11%, S 8.48%, Br 21.12%; Hallado: C 50.72%, H 4.15%, N 11.25%, S 8.65%, Br 21.33%.

10 *Hidrobromuro de 2,3-difenil-5-pentilimino-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol (VP1.22)*: Tiourea de partida: VP1.19. Tiempo de reacción: 12 h. En este caso no se formó ningún precipitado. El disolvente se evaporó a presión reducida y se lavó el sólido con una mezcla (3:1) de pentano:acetato de etilo. El sólido se recrystalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O Rendimiento: 42%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 10.05 (s, 1H, NH), 7.75-7.19 (m, 10H, ar), 3.73 (m, 2H, (=N)-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)), 1.78-1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.51-1.22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.91 (t, J=7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO): δ 175.6 (C5), 165.6 (C3), 134.8, 132.9, 131.1, 130.6, 130.6, 129.0, 128.0, 127.0 (C-aromáticos), 45.2 (CH), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>). P.f.=241-242°C. Análisis Elemental (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>S) Calculado: C 56.43%, H 5.48%, N 10.39%, S 7.93%, Br 19.76%; Hallado: C 56.18%, H 5.59%, N 10.38%, S 7.76%, Br 19.98%.

20 *Hidrobromuro de 2-fenil-3-(4-metoxifenil)-5-(2-hidroxi-etilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol (VP1.40)*: Tiourea de partida: VP1.36. Tiempo de reacción: 4 h. Rendimiento: 46%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 9.94 (t, J=4.9 Hz, 1H, NH), 7.82-7.18 (m, 7H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.92-3.53 (m, 7H), 3.34 (sa, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO): δ 175.0 (C-5), 164.6 (C<sub>ar</sub>-O), 162.6 (C-3), 134.8, 132.5, 130.7, 130.3, 127.5, 118.4, 114.1 (C-aromáticos), 58.8 (OMe), 55.6 (CH<sub>2</sub>-OH), 47.3 (CH<sub>2</sub>). P.f.=193-194°C. Análisis Elemental (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S) Calculado: C 50.01%, H 4.44%, N 10.29%, S 7.85%, Br 19.57%; Hallado: C 49.87%, H 4.70%, N 10.20%, S 7.59%, Br 19.29%.

30 *Hidrobromuro de 2-fenil-3-(4-metoxifenil)-5-(3-piridinilmetilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol (VP1.43)*: Tiourea de partida: VP1.35. Tiempo de reacción: 3 h. Rendimiento: 56%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 10.39 (s, 1H, NH), 9.06 (d, J=1.7 Hz, 1H, piridina), 8.98-8.82 (m, 1H, piridina), 8.62 (dt, J=8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H, piridina), 8.07 (dd, J=7.9 Hz, 5.8 Hz, 1H, piridina), 7.68-7.37 (m, 7H), 7.09-6.80 (m, 2H), 5.17 (d, J=5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, OMe). <sup>13</sup>C NMR (DMSO): δ 175.3 (C-5), 163.8 (C3), 162.7 (C<sub>ar</sub>-OMe), 143.8, 142.7, 136.3, 134.7, 132.6, 130.8, 130.3, 127.5, 126.5, 118.3, 114.2 (C-aromáticos), 55.6 (OMe), 44.7 (CH<sub>2</sub>). P.f.=204-205°C. Análisis Elemental (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS) Calculado: C 47.03%, H 3.76%, N 10.45%, S 5.98%, Br 29.80%; Hallado: C 46.87%, H 3.90%, N 10.60%, S 5.87%, Br 29.49%.

35 *Hidrobromuro de 2-fenil-3-(4-metoxifenil)-5-pentilimino-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol (VP1.44)*: Tiourea de partida: VP1.38. Tiempo de reacción: 12 h. En este caso no se formó ningún precipitado. El disolvente se evaporó a presión reducida y se lavó el sólido con una mezcla (3:1) de pentano:acetato de etilo. El sólido se recrystalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O Rendimiento: 42%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 10.01 (s, 1H, NH), 7.72-7.45 (m, 7H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 3.76 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.49-1.27 (m, 4H CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.89 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO): δ 174.51(C-5), 164.48 (C-3), 162.57 (C<sub>ar</sub>-O), 134.88, 132.49, 130.70, 130.30, 127.59, 118.46, 114.16 (C-aromáticos), 55.60 (OMe), 44.65 (CH<sub>2</sub>), 28.31 (CH<sub>2</sub>), 27.97 (CH<sub>2</sub>), 21.64 (CH<sub>2</sub>), 13.82 (CH<sub>3</sub>). N NMR (DMSO): δ 245, 206, 133. P.f.=176-177°C. Análisis Elemental (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>3</sub>OS) Calculado: C 55.30%, H 5.57%, N 9.67%, S 7.38%, Br 18.39%; Hallado: C 55.08%, H 5.68%, N 9.72%, S 7.22%, Br 18.08%.

45 *Hidrobromuro de 2-fenil-3-(4-metoxifenil)-5-etoxicarbonilmetilimino-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol (VP1.65)*: Tiourea de partida: VP1.37. Tiempo de reacción: 2 h. Rendimiento: 31%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 9.89 (t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 7.71-7.56 (m, 5H), 7.45 (d, J=9.0 Hz, 2H, ar-metoxi), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H, ar-metoxi), 4.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-(N=)), 4.20 (c, J=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)), 3.77 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO): δ (C-5), 168.8 (C=O), 164.9 (C-3), 163.4 (C<sub>ar</sub>-O), 135.3, 133.2, 131.6, 131.1, 128.3, 118.9, 114.9 (C-aromáticos), 61.9 (OMe), 56.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 46.5 (CH<sub>2</sub>-N), 14.8 (CH<sub>3</sub>). P.f.=171-172°C. Análisis Elemental (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) Calculado: C 50.67%, H 4.48%, N 9.33%, S 7.12%, Br 17.74%; Hallado: C 50.55%, H 4.61%, N 9.32%, S 7.10%; Br 17.67%.

55 *Hidrobromuro de 2-(4-metoxifenil)-3-fenil-5-(3-piridinilmetilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol (VP1.60)*: Tiourea de partida: VP1.57. Tiempo de reacción: 3h. Rendimiento: 13%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 10.42 (t, J=5.9 Hz, 1H, NH), 9.08 (s, 1H, piridina), 8.92 (d, J=5.3 Hz, 1H, piridina), 8.68 (d, J=8.2 Hz, 1H, piridina), 8.13 (dd, J=7.9 Hz, 5.8 Hz, 1H, piridina), 7.76-7.24 (m, 7H, ar), 7.06 (d, J=8.9 Hz, 2H, ar-metoxi), 5.17 (d, J=5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OMe). <sup>13</sup>C NMR (DMSO): δ 176.6 (C5), 165.4 (C3), 161.2 (C<sub>ar</sub>-OMe), 144.5, 143.1, 136.3, 133.3, 130.9, 129.7, 129.3, 127.3, 127.2, 126.8, 115.9 (C-aromáticos), 56.3 (OMe), 45.5 (CH<sub>2</sub>). P.f.=192-193°C. Análisis Elemental (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS) Calculado: C 47.03%, H 3.76%, N 10.45%, S 5.98%, Br 29.80%; Hallado: C 46.75%, H 4.08%, N 10.2%, S 5.45%, Br 29.45%.

60 *Hidrobromuro de 2-(4-metoxifenil)-3-fenil-5-(2-hidroxi-etilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol (VP1.61)*: Tiourea de partida: VP1.58. Tiempo de reacción: 2 h. Rendimiento: 10%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 9.89 (t, J=5.3 Hz, 1H, NH), 7.58-7.49 (m, 5H), 7.43 (d, J=9.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.33 (sa, OH). <sup>13</sup>C NMR (DMSO): δ 175.9 (C5), 165.7 (C3), 160.9 (C<sub>ar</sub>-OMe), 132.8, 130.5, 129.5, 129.0, 127.0, 127.0, 115.6 (C-aromáticos), 59.2 (OMe), 56.0 (CH<sub>2</sub>), 47.7 (CH<sub>2</sub>). P.f.=195-196°C. Análisis Elemental (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) Calculado: C 50.67%, H 4.48%, N 9.33%, S 7.12%, Br 17.74%; Hallado: C 50.40%, H 4.61%, N 9.45%, S 6.98%, Br 17.65%.

## ES 2 360 783 A1

5 *Hidrobromuro de 2-(4-metoxifenil)-3-fenil-5-etoxicarbonilmetilimino-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol (VP1.62):* Tiourea de partida: VP1.59. Tiempo de reacción: 2 h. Rendimiento: 10%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 9.90 (t, *J*=5.5 Hz, 1H, NH), 7.79-7.24 (m, 7H, ar), 7.06 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, ar-metoxi), 4.58 (d, *J*=5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-(N=)), 4.20 (c, *J*=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)), 3.79 (s, 3H, OMe), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO): δ 176.0 (C5), 168.0 (CO<sub>2</sub>Et), 165.0 (C3), 160.6 (C<sub>ar</sub>-OMe), 132.6, 130.2, 129.1, 128.6, 126.4, 115.2 (C-aromáticos), 61.2 (OMe), 55.6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 45.7 (CH<sub>2</sub>-(N=)), 14.0 (CH<sub>3</sub>). P.f.=189-190°C. Análisis Elemental (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) Calculado: C 50.67%, H 4.48%, N 9.33%, S 7.12%, Br 17.74%; Hallado: C 50.40%, H 4.61%, N 9.45%, S 6.98%, Br 17.65%.

### 10 *Medida de la inhibición de PDE7*

La inhibición de la PDE-7 se llevó a cabo utilizando un kit comercial de medida de actividad fosfodiesterasa (GE Healthcare Life Sciences, cat# TRKQ7090).

15 Los compuestos a evaluar se incubaron (en un rango de concentraciones de 0.1 nM a 100 μM) en presencia de 0.02 U/pocillo de PDE7A1 (Calbiochem cat# 524751) y 0.05 μCi de [<sup>3</sup>H] cAMP, durante 20 min a 30°C en el buffer de ensayo suministrado con el kit (volumen total = 100 μl).

20 Transcurrido este tiempo se añadieron 50 μl de una suspensión de 20 mg/ml de microesferas de SPA de silicato de Yttrio y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se dejó reposar la placa durante 20 min y se detectó la radiactividad en un detector de centelleo (Microbeta Trilux).

En todos los ensayos se incluyeron dos puntos en ausencia de PDE7A1 (blanco) y dos puntos con PDE7A1 en ausencia de inhibidores (control).

25 Análisis de los datos: Todos los compuestos se evaluaron inicialmente a la concentración de 10 μM y se calculó el porcentaje de inhibición de la PDE7A1 de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ inhibición} = ((\text{cpm control} - \text{cpm muestra}) \times 100) / (\text{cpm control} - \text{cpm blanco})$$

30 Para aquellos compuestos con valores de % de inhibición superiores al 45% se calculó su potencia inhibitoria (CI<sub>50</sub>) construyendo una curva concentración-respuesta.

Los datos se ajustaron con el software Prism v 2.1 (GraphPad Software) utilizando un ajuste no lineal.

35 TABLA 1

*CI<sub>50</sub> de 1,2,4-tiadiazoles-5-imino sustituidos*

40	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	CI <sub>50</sub> (PDE7A)
	Ph	Ph	H	1.02 μM
	Ph	Ph	n-Pent	1.44 μM
45	Ph	Ph	Cy	1.64 μM
	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> Pyr	0.38 μM
	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	1.13 μM
50	Ph	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1.11 μM
	pOMePh	Ph	CH <sub>2</sub> Pyr	0.86 μM
55	pOMePh	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1.50 μM
	pOMePh	Ph	Ph	4.36 μM
	pOMePh	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	0.89 μM
60	pOMePh	Ph	n-Pent	0.81 μM
	Ph	pOMePh	CH <sub>2</sub> Pyr	0.85 μM
65	Ph	pOMePh	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1.18 μM
	Ph	pOMePh	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	0.78 μM

## ES 2 360 783 A1

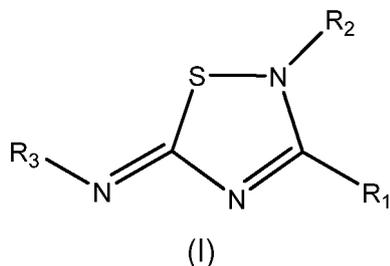
### *Medida del efecto neuroprotector de 1,2,4-tiadiazoles-5-imino por producción de nitritos en cultivos primarios de microglia*

Se utilizan cultivos primarios de microglia [Luna-Medina, R.; Cortes-Canteli, M.; Alonso, M.; Santos, A.; Martínez, A.; Perez-Castillo, A., Regulation of inflammatory response in neural cells *in vitro* by thiadiazolidinones derivatives through peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 21453-21462]. Los cultivos primarios de microglia se obtienen a partir de corteza e hipocampo de ratas de 2 días de edad post-natal. Tras diseccionar la corteza e hipocampo y limpiarlos de meninges se disgregan las células por trituración mecánica e incubación con 0.25% de tripsina/EDTA a 37°C durante 45 minutos. Se añade DMEM con 10% suero fetal para parar la digestión con tripsina y se termina de triturar el tejido mecánicamente. Se centrifuga a 800 xg/5 min y el precipitado se lava 3 veces en EBSS; finalmente se resuspenden las células en DMEM más 10% suero fetal y se siembran a una densidad de 0.5x10<sup>5</sup> células/cm<sup>2</sup>. Se incuban durante 10-12 días al cabo de los cuales se observa una monocapa de astrocitos sobre la que se adhieren ligeramente las células de microglia. Para aislar las células de microglia los frascos de cultivo se incuban en un agitador rotatorio a 37°C durante 4 horas a 250 rpm y el medio conteniendo la microglia se centrifuga a 1500 xg/5 min. Las células de microglia se resuspenden en DMEM/10% FBS y se siembran a una densidad de 2-4x10<sup>5</sup> células /cm<sup>2</sup>. Después de 1 hora de incubación, para permitir que se adhieran a la placa, se lavan con TD y se incuban en DMEM/10% FBS durante 24 horas a partir de las cuales se utilizan para los diversos experimentos. El grado de pureza de estos cultivos se determina por estudios de inmunocitoquímica con anticuerpos específicos para neuronas ( $\beta$ -tubulina y MAP2), astrocitos (GFAP), oligodendrocitos (CNPasa) y microglia (OX42).

Cultivos celulares de microglia se tratan con LPS (10  $\mu$ g/ ml) en ausencia y presencia de los diferentes compuestos. Los compuestos se añaden 1h antes que el estímulo inflamatorio. Posteriormente, se realizan las correspondientes medidas del efecto de los compuestos en la producción de NO (óxido nítrico) por la iNOS (sintasa del óxido nítrico inducible) como indicador de un daño neural debido a procesos inflamatorios [Kroncke K. D.; Fehsel K.; Kolb-Bachofen V., Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection-how, why, when, and where? *Nitric Oxide* **1997**, 1, 107-120]. Para ello, después de 24 h de incubación se determina la cantidad de nitritos, uno de los productos de oxidación del NO. Para ello, se utiliza el método basado en la reacción de Griess [Griess, P. Bemerkungen zu der abhandlung der H.H. Weselsky und Benedikt Ueber einige azoverbindungen. *Chem. Ber.* **1879**, 12, 426-428]: 100  $\mu$ l de sobrenadante de los cultivos se mezclan con 100  $\mu$ l de reactivo de Griess en una placa de 96 pocillos incubándose durante 15 min a temperatura ambiente. A continuación, se mide la absorbancia a 540 nm en un lector de microplacas. La cantidad de nitritos producido se determina utilizando una curva patrón de nitrito sódico (Figuras 1 a 3).

## REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula (I):



donde:

$R_1$  es H, CN,  $\text{NO}_2$ , F, Cl, Br, I, o un grupo  $X_1-R_1'$  donde  $X_1$  es un enlace sencillo o un grupo seleccionado entre C,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{10}$  heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; estando  $X_1$  opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{10}$  heterocicloalquilo, F, Cl, Br, I, -OH, =O, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2R_4$ ,  $-\text{OR}_4$ ,  $-\text{SR}_4$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_4R_5$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_4$  o  $-\text{NR}_4R_6$ ;

$R_1'$  es H,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino,  $C_3-C_7$  cicloalquil,  $C_1-C_6$  alcoxi, arilo, heteroarilo,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{10}$  heterocicloalquilo; estando  $R_1'$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $X_1'-R_8$  los cuales pueden ser iguales o diferentes; estando  $R_1'$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $X_1'-R_8$  los cuales pueden ser iguales o diferentes;

$X_1'$  es un enlace sencillo o un grupo seleccionado entre  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino, arilo, heteroarilo,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo y  $C_3-C_{10}$  heterocicloalquilo,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ , amino, -O-, -S- y  $-\text{SO}_2-$ ; estando  $X_1'$  opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H,  $C_1-C_3$  alquilo,  $C_2-C_5$  alqueno,  $C_2-C_5$  alquino,  $C_4-C_7$  cicloalquilo, F, Cl, Br, I, =O, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2R_4$ ,  $-\text{OR}_4$ ,  $-\text{SR}_4$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_6R_7$ ,  $=\text{NR}_4$  y  $-\text{NR}_6R_7$ , siendo  $R_6$  y  $R_7$  independientemente seleccionados entre  $R_4$  y  $R_5$ ;

$R_8$  es H, -OH, =O,  $-\text{NO}_2$ , CN, F, Cl, Br, I,  $C_1-C_4$  alquil,  $-\text{CO}_2R_{6a}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})R_{6a}$ ,  $\text{C}(=\text{S})R_{6a}$ ,  $\text{SO}_2R_{6a}$ ,  $\text{SOR}_{6a}$ ,  $\text{SO}_3R_{6a}$ ,  $\text{SR}_{6a}$ ,  $\text{OR}_{6a}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{6a}R_{7a}$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{6a}R_{7a}$ ,  $\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_{6a}R_{7a}$ ,  $\text{C}(=\text{N}-\text{SO}_2\text{NH}_2)\text{NR}_{6a}R_{7a}$ ,  $\text{C}(=\text{CH}-\text{NO}_2)\text{NR}_{6a}R_{7a}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_{6a}R_{7a}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}_{6a})\text{NHR}_{7a}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}_{6a})R_{7a}$  o  $\text{NR}_{6a}R_{7a}$ , siendo  $R_{6a}$  y  $R_{7a}$  independientemente seleccionados entre  $R_4$  y  $R_5$ ;

$R_2$  es H,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino, arilo, heteroarilo,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo y  $C_3-C_{10}$  heterocicloalquilo, CN o amino; estando  $R_2$  opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino, arilo, heteroarilo,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo y  $C_3-C_{10}$  heterocicloalquilo, =O,  $-\text{NO}_2$ , CN, F, Cl, Br, I,  $C_1-C_4$  alquil,  $-\text{CO}_2R_{6b}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})R_{6b}$ ,  $\text{SO}_2R_{6b}$ ,  $\text{SOR}_{6b}$ ,  $\text{SO}_3R_{6b}$ ,  $\text{SR}_{6b}$ ,  $\text{OR}_{6b}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{6b}R_{7b}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_{6b}R_{7b}$ , y  $\text{NR}_{6b}R_{7b}$ , siendo  $R_{6b}$  y  $R_{7b}$  independientemente seleccionados entre  $R_4$  y  $R_5$ ;

$R_3$  es H,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino, arilo, heteroarilo,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo y  $C_3-C_{10}$  heterocicloalquilo; estando  $R_3$  opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos  $X_3-R_9$  los cuales pueden ser iguales o diferentes;

$X_3$  es un enlace sencillo o un grupo seleccionado entre  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo, arilo, heteroarilo y  $C_3-C_{10}$  heterocicloalquilo,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ , amino, -O-, -S- y  $-\text{SO}_2-$ ; estando  $X_3$  opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino,  $C_4-C_{10}$  cicloalquilo, F, Cl, Br, I, =O, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2R_{6c}$ ,  $-\text{OR}_{6c}$ ,  $-\text{SR}_{6c}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_{6c}R_{7c}$ ,  $=\text{NR}_{6c}$  y  $-\text{NR}_{6c}R_{7c}$ , siendo  $R_{6c}$  y  $R_{7c}$  independientemente seleccionados entre  $R_4$  y  $R_5$ ;

$R_9$  es H, -OH, =O,  $-\text{NO}_2$ , CN, F, Cl, Br, I,  $C_1-C_4$  alquilo,  $-\text{CO}_2R_{6d}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})R_{6d}$ ,  $\text{C}(=\text{S})R_{6d}$ ,  $\text{SO}_2R_{6d}$ ,  $\text{SOR}_{6d}$ ,  $\text{SO}_3R_{6d}$ ,  $\text{SR}_{6d}$ ,  $\text{OR}_{6d}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{6d}R_{7d}$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{6d}R_{7d}$ ,  $\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_{6d}R_{7d}$ ,  $\text{C}(=\text{N}-\text{SO}_2\text{NH}_2)\text{NR}_{6d}R_{7d}$ ,  $\text{C}(=\text{CH}-\text{NO}_2)\text{NR}_{6d}R_{7d}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_{6d}R_{7d}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}_{6d})\text{NHR}_{7d}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}_{6d})R_{7d}$  o  $\text{NR}_{6d}R_{7d}$ , siendo  $R_{6d}$  y  $R_{7d}$  independientemente seleccionados entre  $R_4$  y  $R_5$ ;

$R_4$  y  $R_5$  son independientemente seleccionados entre: H,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino,  $C_3-C_7$   $X_4$ -cicloalquilo,  $X_4$ -ciclobutilo,  $X_4$ -ciclopentilo,  $X_4$ -ciclohexilo,  $X_4$ -cicloheptilo,  $X_4$ -bencilo,  $X_4$ -piridinilo,  $X_4$ -piperidinilo,  $X_4$ -piperidinilo,  $X_4$ -pirrolidinilo,  $X_4$ -pirrodilo,  $X_4$ -imidazolilo y  $X_4$ -piranilo saturado o insaturado; estando opcionalmente sustituido los grupos  $R_4$  y  $R_5$  con uno o varios grupos seleccionados entre =O,  $-\text{NO}_2$ , CN, F, Cl, Br, I,  $C_1-C_4$  alquilo,  $-\text{CO}_2R_{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})R_{10}$ ,  $\text{C}(=\text{S})R_{10}$ ,  $\text{SO}_2R_{10}$ ,  $\text{SOR}_{10}$ ,  $\text{SO}_3R_{10}$ ,  $\text{SR}_{10}$ ,  $\text{OR}_{10}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{10}R_{11}$ ,  $\text{C}(=\text{N}-\text{SO}_2\text{NH}_2)\text{NR}_{10}R_{11}$ ,  $\text{C}(=\text{CH}-\text{NO}_2)\text{NR}_{10}R_{11}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_{10}R_{11}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NHR}_{11}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}_{10})R_{11}$  y  $\text{NR}_{10}R_{11}$ ;

## ES 2 360 783 A1

$X_4$  es un enlace sencillo o un grupo  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueniilo; cada uno de los grupos opcionalmente sustituido con uno o varios grupos que pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan entre =O,  $-NO_2$ , CN, F, Cl, Br, I,  $C_1-C_4$  alquilo,  $-CO_2R_{10}$ ,  $-C(=O)R_{10}$ ,  $OR_{10}$ ,  $C(=O)NR_{10}R_{11}$ ,  $-SO_2NR_{10}R_{11}$  y  $NR_{10}R_{11}$ ;

5  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son independientemente seleccionados entre H y  $C_1-C_6$  alquilo;

para el tratamiento o la prevención de patologías inflamatorias, autoinmunes, neurodegenerativas y/o alteraciones del movimiento.

10

2. El uso de un compuesto según la reivindicación anterior para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología inflamatoria y/o autoinmune.

15 3. El uso de un compuesto según la reivindicación anterior para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología inflamatoria y/o autoinmune, **caracterizado** porque la patología inflamatoria o autoinmune es una patología seleccionada del siguiente del siguiente grupo que comprende enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomielitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central (esclerosis múltiple) o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación, reacciones de rechazo de huésped contra injerto, conjuntivitis y oculopatías inflamatorias, otitis y mucositis.

25 4. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de patologías neurodegenerativas.

5. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de patologías neurológicas.

30 6. El uso de un compuesto según la reivindicaciones 4 ó 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de patología neurodegenerativa o neurológica, **caracterizado** porque la patología neurodegenerativa o neurológica es una patología seleccionada del siguiente del siguiente grupo que comprende enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálico, distonias, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas y trastornos de déficit de atención con hiperactividad.

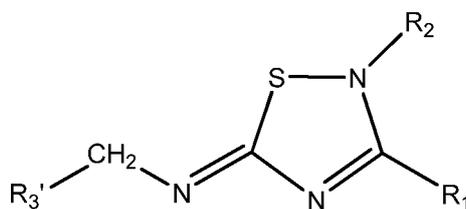
35

7. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de alteraciones del movimiento.

40 8. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (I) se encuentra en forma de sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en forma de bromhidrato o de clorhidrato.

9. Un compuesto de fórmula (II):

45



55

(II)

donde:

60  $R_1$  y  $R_2$  son como se han descrito anteriormente;

$R_3'$  se selecciona entre  $C_4-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueniilo,  $C_2-C_6$  alquinilo, heteroarilo,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo y  $C_3-C_{10}$  heterocicloalquilo,  $(CH_2)_n-CN$ ,  $(CH_2)_n-OR_{12}$ ,  $(CH_2)_n-C(O)OR_{12}$ , y  $(CH_2)_n-NR_{6f}R_{7f}$  siendo  $R_{6f}$  y  $R_{7f}$  independientemente seleccionados entre  $R_4$  y  $R_5$  y n es un entero de 0 a 20; estando  $R_3'$  opcionalmente sustituido con al menos uno o más grupos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueniilo,  $C_2-C_6$  alquinilo, arilo, heteroarilo,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo y  $C_3-C_{10}$  heterocicloalquilo, =O,  $-NO_2$ , CN, F, Cl, Br, I,  $C_1-C_4$  alquil,  $-CO_2R_{6e}$ ,  $-C(=O)R_{6e}$ ,  $SO_2R_{6e}$ ,  $SOR_{6e}$ ,  $SO_3R_{6e}$ ,  $SR_{6e}$ ,  $OR_{6e}$ ,  $C(=O)NR_{6e}R_{7e}$ ,  $SO_2NR_{6e}R_{7e}$ , y  $NR_{6e}R_{7e}$ , siendo  $R_{6e}$  y  $R_{7e}$  independientemente seleccionados entre  $R_4$  y  $R_5$ .

## ES 2 360 783 A1

$R_{12}$  se selecciona independientemente entre los de los grupos definidos para  $R_{10}$ ; y

$R_4$  y  $R_5$  se han definido anteriormente;

5

10. El compuesto según la reivindicación anterior **caracterizado** porque  $R_3'$  es heteroarilo.

11. El compuesto según la reivindicación anterior **caracterizado** porque se selecciona del grupo que comprende:

10

2,3-difenil-5-(3-piridinilmetilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol

2-fenil-3-(4-metoxifenil)-5-(3-piridinilmetilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol

2-(4-metoxifenil)-3-fenil-5-(3-piridinilmetilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol.

15

12. El compuesto según la reivindicación 9 **caracterizado** porque  $R_3'$  es  $-C(O)OR_{12}$ .

13. El compuesto según la reivindicación anterior **caracterizado** porque se selecciona del grupo que comprende:

20

2,3-difenil-5-etoxycarbonilmetilimino-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol

2-fenil-3-(4-metoxifenil)-5-etoxycarbonilmetilimino-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol

25

2-(4-metoxifenil)-3-fenil-5-etoxycarbonilmetilimino-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol.

14. El compuesto según la reivindicación 9 **caracterizado**  $R_3'$  es un grupo  $-(CH_2)_n-OR_{6e}$  siendo n entre 1 y 20, con la condición que  $R_3'$  no puede ser  $(CH_2)_2-OH$ .

30

15. El compuesto según la reivindicación anterior **caracterizado** porque se selecciona del grupo que comprende:

2,3-difenil-5-(2-hidroxietilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol

35

2-fenil-3-(4-metoxifenil)-5-(2-hidroxietilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol

2-(4-metoxifenil)-3-fenil-5-(2-hidroxietilimino)-2,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol.

40

16. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos como se definen en las reivindicaciones 9 a 15, preferiblemente en forma de clorhidrato o de bromhidrato.

17. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 para su uso como medicamento.

45

18. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de patologías inflamatorias, autoinmunes, neurodegenerativas, neurológicas y/o alteraciones del movimiento.

50

19. Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se definen en la reivindicación 1 o cualquiera de los que se definen en las reivindicaciones 9 a 14 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55

60

65

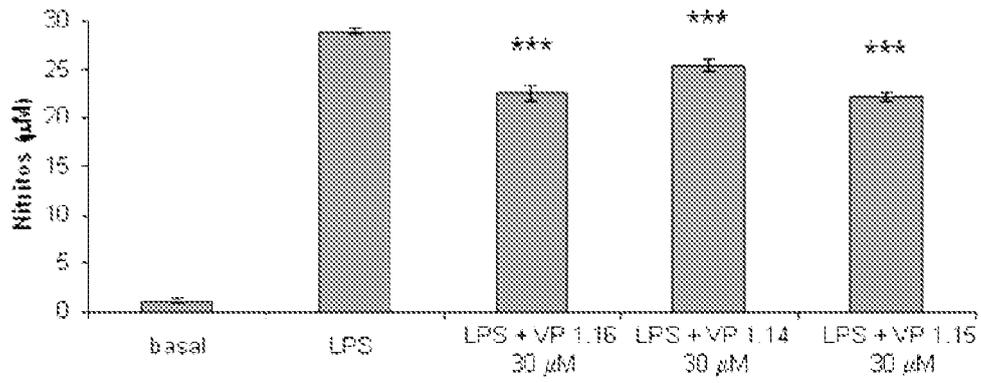


Fig. 1

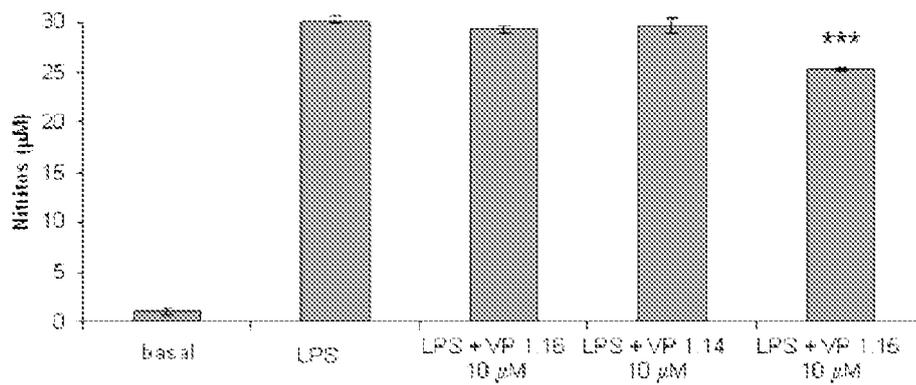


Fig. 2

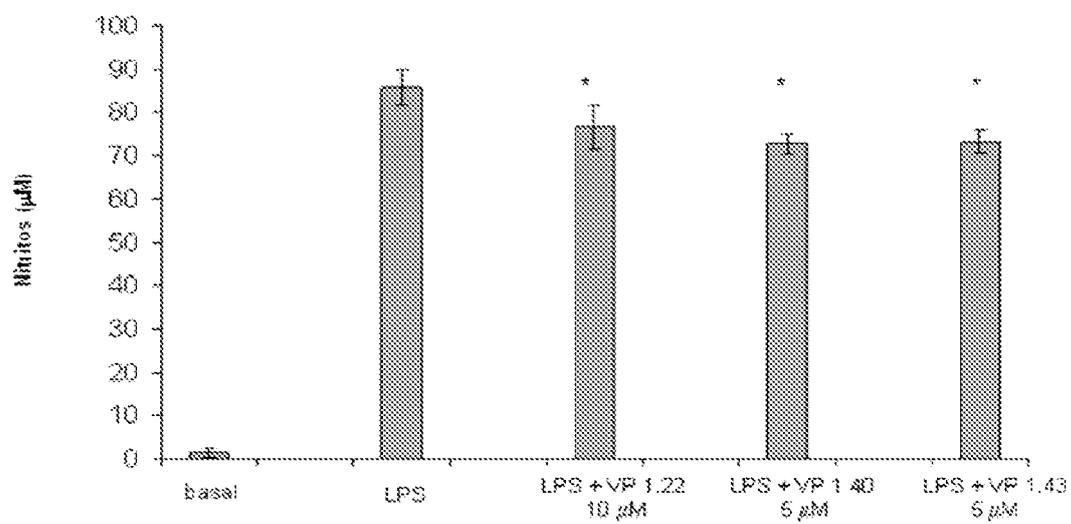


Fig. 3



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②<sup>1</sup> N.º solicitud: 200930787

②<sup>2</sup> Fecha de presentación de la solicitud: 02.10.2009

③<sup>2</sup> Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤<sup>1</sup> Int. Cl.: **C07D285/08** (01.01.2006)  
**A61K31/433** (01.01.2006)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2003040117 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL CORPORATION) 15.05.2003, página 5, línea 11 - página 6, línea 15; fórmula II; página 12, líneas 19-24; página 10, líneas 28-33; página 24, líneas 31-33; página 13, líneas 24-26; página 14, línea 32 - página 15, línea 13.	1-10,16-19
X	GÖBLYÖS, A. & IJZERMAN, A.P. "Allosteric Modulation of Adenosine Receptors". Purinergic Signalling 2009, Volumen 5, páginas 51-61. [Disponible en línea el 10.07.2008]. Ver página 51, resumen; página 55, columna 1, párrafo 4.	1,4-6,8
X	AMBITER (Chemical Library). RN: 1091776-25-8. N-[2-(4-metilfenil)-3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5(2H)-iliden-2-propen-1-amina. Disponible el 30.12.2008. Base de datos: REGISTRY [en línea] [recuperado el 21.10.2010]. Recuperado de STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.).	9,17
X	VAN DER NIEUWENDIJK, A.M.C.H. et al. "Synthesis and Biological Evaluation of 2,3,5-Substituted [1,2,4]Thiadiazoles as Allosteric Modulators of Adenosine Receptors". Journal of Medicinal Chemistry 2004, Volumen 47, páginas 664-672. [Disponible en línea el 06.01.2004]. Ver página 663, resumen; página 664, tabla 1.	1-8
A	GOERDELER, J. et al. "Über die Zerfallsprodukte von Imino- $\Delta^3$ -1,2,4-thiadiazolinen". Chemische Berichte 1979, Volumen 112, páginas 1288-1296. Ver página 1289, esquema 1, compuestos 2a, 2b, 2e y 2f.	9
A	BARNIKOW, G. y EBELING, H. "Über die oxidative Cyclisierung von Imidoyl-thio-harnstoff". Zeitschrift für Chemie 1972, Volumen 12, Número 4, página 130. Ver página 130, compuesto 2; tabla 1, entrada 4.	9

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
10.12.2010

Examinador  
G. Esteban García

Página  
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES,EPODOC,WPI,REGISTRY,CAPLUS,BIOSIS,MEDLINE,EMBASE,NPL,XPESP,GOOGLE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 10.12.2010

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 11-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-10,16-19	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 11-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-10,16-19	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2003/040117 A1	15.05.2003
D02	GÖBLYÖS, A. et al. Purinergic Signalling 2009, Vol. 5, pp. 51-61	10.07.2008
D03	AMBITER (Chemical Library). RN: 1091776-25-8. REGISTRY (STN Internacional)	30.12.2008
D04	VAN DER NIEUWENDIJK, A.M.C.H. et al. Journal of Medicinal Chemistry, 2004, Vol. 47, pp. 664-672	06.01.2004

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) con estructura de 1,2,4-tiadiazol-5-imino sustituido para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de patologías inflamatorias, autoinmunes, neurodegenerativas y/o alteraciones del movimiento; un compuesto de fórmula general (II) seleccionado dentro de la fórmula general (I); una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (II); el uso de (II) para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de patologías inflamatorias, autoinmunes, neurodegenerativas y/o alteraciones del movimiento; y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) ó (II).

**Novedad** (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes):

El documento D01 divulga una serie de derivados de 1,2,4-tiadiazol de fórmula general (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables, útiles como agonistas o antagonistas del receptor melanocortina que, cuando  $R^4$  (equivalente a  $CH_2R_1$  en las fórmulas (I) y (II) de la invención) es aralquilo o cicloalquilalquilo solapa con la fórmula general (I) de la invención), siendo  $R^1$  y  $R^2$  (equivalentes a  $R_1$  y  $R_2$  en las fórmulas (I) y (II) de la invención) arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o aralquilo (ver página 5, línea 11-página 6, línea 15; fórmula II). En una realización preferente  $R^4$  es un resto bencilo (ver página 12, líneas 19-24),  $R^1$  y  $R^2$  son un grupo fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un grupo metoxilo (ver página 10, líneas 28-33). El documento divulga también las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (II) (ver página 24, líneas 31-33) y su uso para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluidas las motoras (ver página 13, líneas 24-26) y diversas neuropatías inflamatorias e inmunes (página 14, línea 32-página 15, línea 13).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-10, 16-19** no es nuevo con respecto a lo divulgado en el documento D01.

El documento D02 divulga una revisión sobre el potencial terapéutico de los reguladores alostéricos de los receptores de adenosina, como es la actividad antiarrítmica y antilipolítica de los potenciadores del receptor  $A_1$  de adenosina y su posible aplicación como analgésicos y neuroprotectores, o la utilidad de los potenciadores alostéricos de  $A_3$  como agentes antitumorales y contra las condiciones isquémicas (ver página 51, resumen). Entre los compuestos recogidos como moduladores del receptor  $A_1$  se encuentra el SCH-202676 (*N*-2,3-difenil-[1,2,4]tiadiazol-5(2*H*)-iliden)metanamina, que modula la actividad de muchos receptores acoplados a proteína G (GPCRs), como los receptores opioides, muscarínicos, adrenérgicos y dopaminérgicos; y la sal de su análogo metoxilado **20**, que demostró ser un potenciador alostérico de 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina, antagonista de  $A_1$  (ver página 55, columna 1, párrafo 4).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1, 4-6, 8** no es nuevo con respecto a lo divulgado en el documento D02.

El documento D03 divulga el compuesto N-[2-(4-metilfenil)-3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5(2*H*)-iliden-2-propen-1-amina, que se incluye en las fórmulas generales (I) y (II) de la invención, siendo  $R_1$ =fenilo,  $R_2$ =*p*-metilfenilo y  $R_3$ = $CH_2CH=CH_2$ , que pertenece a una librería de compuestos químicos.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **9** y **17** no es nuevo con respecto a lo divulgado en el documento D03.

Hoja adicional

El documento D04 divulga dos series de [1,2,4]tiadiazoles 2,3,5-sustituidos análogos de SCH-202676 (*N*-2,3-difenil-[1,2,4]tiadiazol-5(2*H*)-iliden)metanamina, con actividad como moduladores alostéricos de receptores de adenosina (ver página 663, resumen). Los compuestos divulgados se incluyen en la fórmula general (I) de la invención, cuando en esta última  $R_1$  y  $R_2$  son dos grupos fenilo opcionalmente sustituidos, y el resto  $R_3$  de la fórmula general recogida en D02 (equivalente a  $CH_2R_1$  en la fórmula (I) de la invención) metilo, para los compuestos **7a-7n**, y etilo, para los compuestos **8a-8l** (ver página 664, tabla 1).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-8** carece de novedad según lo divulgado en el documento D04.

Sin embargo, no se ha encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones **11-15**, que se refieren a una serie de 1,2,4-tiazoles 5-imino sustituidos concretos, que se incluyen en la fórmula general (I) de la invención.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **11-15** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva exigidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.