

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Facoltà di Farmacia

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche

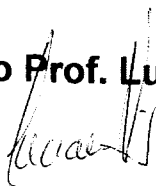
DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE DEL FARMACO – XIV – ciclo

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Luciano Vio

**PROGETTAZIONE, SINTESI E VALUTAZIONE
DELL'ATTIVITA' ANTIMICOBATTERICA ED
ANTIFUNGINA DI NUOVI DERIVATI ETEROCICLICI**

Docente guida:

Chiar.mo Prof. Luciano Vio



Dottorando:

Dott. Daniele Zampieri

40

CS

DOTTORATO 1998 – 2001 (XIV CICLO)

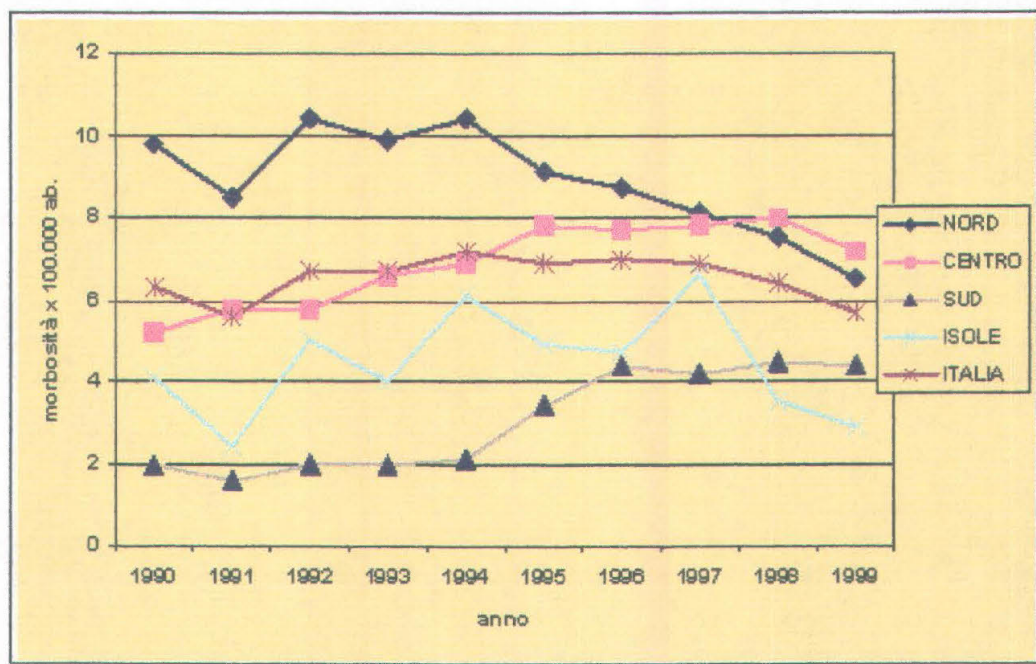
INTRODUZIONE

Capitolo 1

TUBERCOLOSI ED INFEZIONI FUNGINE

Nei Paesi Industrializzati il declino di morbilità e mortalità per tubercolosi (TB) si è accentuato nei primi anni del '900 come conseguenza delle migliorate condizioni socio-economiche della popolazione e del contemporaneo "isolamento" dei pazienti contagiosi nei Sanatori. Tale declino si è ulteriormente accentuato a partire dagli ultimi anni '50 con l'introduzione dei primi farmaci antitubercolari. Negli anni '70, con l'introduzione di razionali programmi di controllo e della moderna polichemioterapia di breve durata (in Inglese "short course chemotherapy", della durata totale di 6 mesi, con la potenzialità di guarire praticamente il 100% dei pazienti se correttamente applicata), la TB è stata considerata debellata. Nei Paesi in via di sviluppo, purtroppo, tale declino non si è verificato; anzi, in alcuni casi l'AIDS e lo sviluppo di resistenze ai farmaci antitubercolari hanno contribuito ad elevare sia la morbilità, sia la mortalità. In Europa ed in Italia, l'incremento dei flussi migratori dai Paesi in via di sviluppo e l'indebolimento/smantellamento dei programmi di controllo per una malattia considerata a torto debellata, hanno fatto riaccendere il campanello di allarme. Oggi, nonostante esista una terapia efficace, la TB è ancora una problematica di Sanità Pubblica di primaria importanza. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) già nel 1994 definì tale malattia una emergenza globale e dal 1990 al 1999 sono stati registrati almeno 30 milioni di casi di morte in tutto il mondo, inoltre, una stima recente prevede per il decennio 2000-2010 almeno 10 milioni di nuovi casi annui. Poco meno di 2 milioni di morti all'anno sono il triste tributo pagato alla malattia a livello globale e il 1995 è stato l'anno in cui si è registrato il numero più elevato di morti di TB. Si stima che dal 23% al 50% dei soggetti muoiano, nonostante esista una terapia efficace.

Andamento in Italia nel decennio 1990-2000 dei casi di TB:



Riassumendo, la recrudescenza della TB è dovuta ad una concomitanza di fattori tra i quali si possono ricordare:

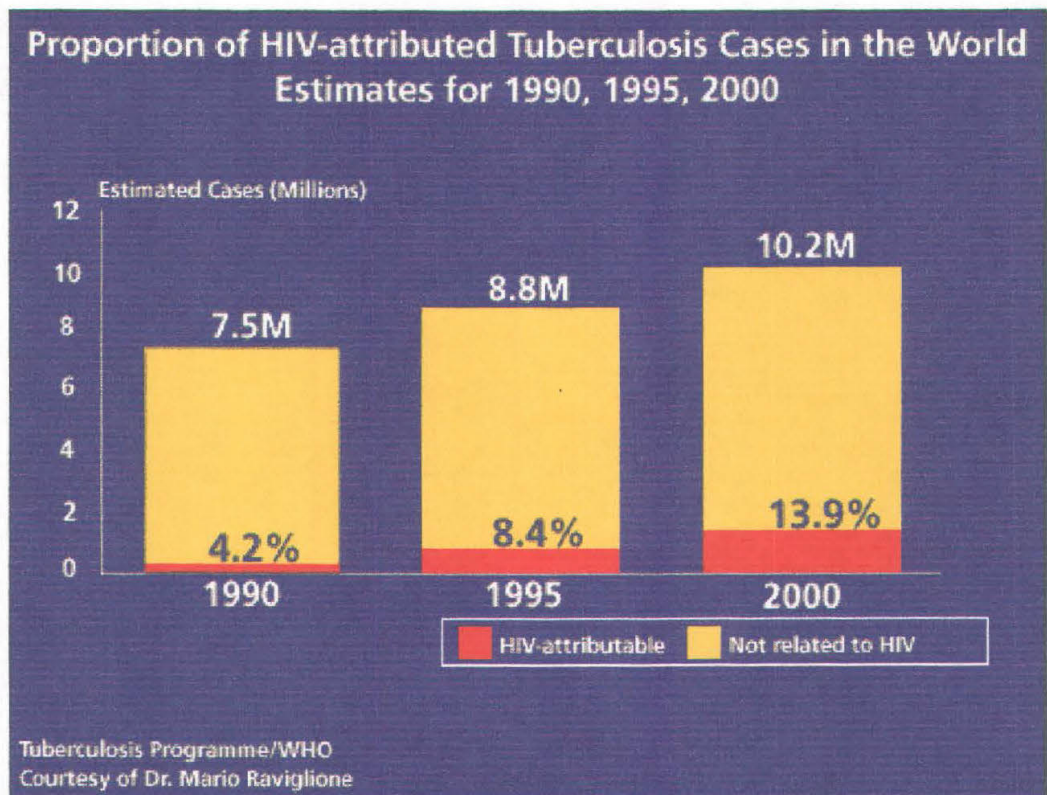
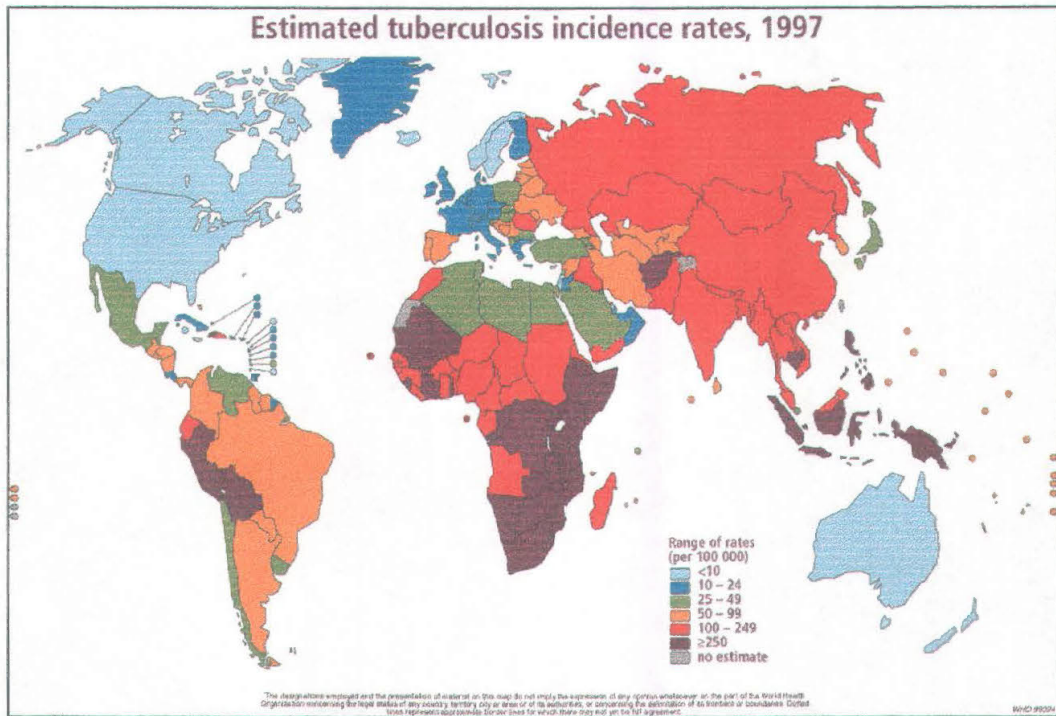
condizioni sociali precarie; dovute a immigrazioni, povertà, malnutrizione, etc...

resistenza acquisita verso le terapie polifarmacologiche da parte dei micobatteri

micobatteri "atipici", i cosiddetti MOTT (mycobacteria other than tuberculosis) che in passato raramente erano causa di infezioni

avvento dell'AIDS

E' proprio l'avvento dell'AIDS la causa principale di questi allarmanti dati statistici, infatti sono proprio i pazienti immunodepressi i principali target di forme "atipiche" di micobatteri, (cioè dei cosiddetti micobatteri differenti dal *Mycobacterium tuberculosis* che è l'agente eziologico della malattia) in particolare del *Mycobacterium avium complex* che raramente in passato era causa di infezioni tubercolari.



Da alcuni decenni la medicina microbiologica si trova ad affrontare non poche difficoltà nel trattamento delle infezioni micotiche. Queste difficoltà derivano innanzitutto dalle caratteristiche biologiche degli organismi fungini in quanto eucarioti e quindi biochimicamente simili all'ospite (uomo o animale) ed inoltre si è verificata la comparsa di diverse forme fungine resistenti a uno o più farmaci utilizzati comunemente in terapia.

A partire dagli anni '90, la resistenza ai farmaci si è rivelata un importante problema in diverse patologie, quali l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), la tubercolosi e altre che hanno un profondo effetto sulla salute umana. Contemporaneamente si è verificato un preoccupante aumento delle infezioni fungine (soprattutto dovute alle specie fungine *Candida albicans*, non-*albicans* e *Aspergillus*), probabilmente come risultato delle alterazioni nello stato immunitario associato alla massiccia diffusione di AIDS, alla chemioterapia anticancro e al trapianto di organi e di midollo osseo. L'aumento dell'incidenza di infezioni fungine ha accresciuto la necessità di nuove generazioni di agenti antifungini, poiché molti di quelli ora disponibili possiedono effetti indesiderati, risultano inefficaci contro nuovi funghi o inducono rapidamente lo sviluppo di resistenza ^[1].

Gli individui affetti da AIDS e i pazienti sottoposti a trattamento antitumorale non sono gli unici a rischio di contrazione di un'infezione fungina; si possono riconoscere come predisponenti a queste patologie i seguenti fattori:

- trattamento di infezioni batteriche con chemioterapici di varie categorie;
- trattamento immunosoppressivo con corticosteroidi;
- alimentazione ricca di zuccheri e povera di fibre che favorisce in particolare le micosi del tratto digerente in quanto rappresenta l'ideale rifornimento energetico per i funghi);
- stato di gravidanza o trattamento con farmaci che bloccano l'ovulazione (si è rilevato infatti che un terzo delle donne in gravidanza prima del parto manifesta un'infezione da lieviti ai genitali che in alcuni casi è asintomatica; inoltre il 68% delle donne infette trasmette i germi al neonato);
- affezione da malattie croniche che comportano un elevato rischio di infezioni fungine.

Capitolo 2

I MICOBATTERI

L'agente eziologico della tubercolosi è un batterio, il *Mycobacterium tuberculosis*, detto comunemente *bacillo di Koch*, la cui scoperta risale al 1882 ad opera del giovane medico Robert Koch, già noto per aver evidenziato nel 1873 il *Bacillus anthracis*, agente del carbonchio.

La morfologia dei micobatteri, pur presentando leggere differenze caratteristiche di certe specie particolari, è sostanzialmente omogenea. Si tratta, infatti, di bacilli sottili piuttosto allungati le cui dimensioni variano da 1 a 5 μm mentre il diametro trasverso è compreso fra 0.2 e 0.6 μm . La collocazione dei micobatteri in relazione alla colorazione di Gram è priva di interesse e non del tutto certa, in quanto sono difficilmente colorabili con gli ordinari coloranti. Questi microrganismi sono praticamente ubiquitari, avendo una diffusione nell'ambiente molto ampia: si possono infatti ritrovare nelle acque, nel suolo, negli alimenti, oltre che come ospiti di varie specie animali; sono aerobi stretti o microaerofili e ottengono l'energia loro necessaria dall'ossidazione di molti composti semplici del carbonio. Non sono né mobili né sporigeni e presentano, ad eccezione di poche specie, ritmi riproduttivi estremamente lenti. In questi ultimi anni si sono acquisite molte conoscenze sull'architettura della parete cellulare, le cui proprietà esclusive distinguono il genere *Mycobacterium* dagli altri batteri: il contenuto lipidico, già straordinariamente elevato nell'insieme della cellula micobatterica (25%, cioè superiore di 10-50 volte rispetto a quello degli altri batteri), raggiunge, a livello della parete, valori elevatissimi (oltre il 60% del peso secco). Ma le differenze di tipo quantitativo della composizione lipidica della parete cellulare, pur molto rilevanti, non sono le più significative. Del tutto inconsueta è infatti la presenza di alcuni grassi composti nei quali, alla parte lipidica, si associano zuccheri e glicoproteine dando luogo alla formazione di glicolipidi e glicopeptidolipidi noti con il nome di **micosidi**.

I cores della parete cellulare dei micobatteri sono costituiti da tre

macromolecole legate covalentemente: il **peptidoglicano**, l'**arabinogalattano** e gli **acidi micolici**.

Il peptidoglicano (o mureina) è costituito da una unità disaccaridica ripetuta, in cui la N-acetil-D-glucosamina è legata con legame 1-4 all'acido N-glicolil-D-muramico, legato a sua volta alla sequenza L-Ala-D-Glu-1-amide-acidodiaminopimelico-6-amide-D-Ala.

Il peptidoglicano è legato ad una unità polisaccaridica, l'arabinogalattano, tramite un ponte ramnosio-galattosio fosfato.

L'arabinogalattano è connesso con una regione glicolipidica costituita da esteri di acidi micolici.

Gli acidi micolici sono acidi grassi β -idrossilati caratterizzati da una lunga catena satura, ramificata in posizione α , di atomi di C, da 83 a 93, legati covalentemente al peptidoglicano della parete cellulare: tali acidi micolici, che non si ritrovano in altre specie batteriche, sono i costituenti base dei micosidi.

Altra peculiarità, comunque non esclusiva dei micobatteri, è la presenza anche di cere, esteri di acidi grassi (fra i quali gli acidi micolici) ed alcoli: risulta evidente che questa struttura è fortemente idrofoba, tanto da rendere i micobatteri resistenti all'essiccamento, quasi quanto le spore batteriche, proprietà che contribuisce notevolmente all'aumento del loro potenziale contagio. La copertura di cera non li aiuta, tuttavia, a resistere al calore: vengono infatti uccisi durante la pastorizzazione del latte (riscaldamento del latte a 60°C per 60 minuti).

Capitolo 3

I FUNGHI

I funghi sono organismi viventi eucarioti e aerobi che nella scala evolutiva possono essere collocati tra i batteri e i vegetali superiori; si differenziano dalle alghe in quanto caratterizzati dalla assenza di clorofilla che li rende necessariamente saprofiti poiché, non essendo in grado di sfruttare l'anidride carbonica, devono fruire dei composti organici metabolizzati dalla cellula ospite. Si differenziano inoltre dai protozoi per la mancanza di motilità a causa della membrana cellulare chitinososa, e dai batteri per le maggiori dimensioni (circa venti volte quelle dei procarioti) e per la presenza nel citoplasma di strutture intracellulari quali mitocondri, reticolo endoplasmatico rugoso e nucleo cellulare provvisto di membrana propria.

MICOSI:

E' possibile suddividere le micosi in 4 gruppi principali a seconda del tessuto di volta in volta interessato dall'infezione:

Micosi sistemiche o profonde che interessano prevalentemente gli organi interni e i visceri; spesso sono disseminate coinvolgendo tessuti differenti. Questa tipologia di micosi può essere a sua volta distinta in:

micosi sistemiche primarie

micosi sistemiche opportunistiche: la premessa per la comparsa di infezioni sistemiche è la notevole debolezza delle difese da parte dell'organismo e anche per questo sono più frequenti in pazienti affetti da diabete, neoplasie maligne o in soggetti trattati per lunghi periodi con antibiotici a largo spettro, con farmaci immunosoppressori o con corticosteroidi, in pazienti trapiantati, in terapia radiante o in soggetti immunodepressi (AIDS). Queste patologie possono riguardare l'apparato respiratorio (aspergillosi) o le mucose e la cute (candidiasi).

Micosi sottocutanee

Micosi cutanee (dermatofitosi o dermatomicosi)

Micosi superficiali

FARMACI ANTIMICOBATTERICI

La chemioterapia è il metodo più efficace e moderno per il trattamento della tubercolosi. Poiché i micobatteri si sviluppano lentamente e si localizzano all'interno delle cellule, la somministrazione dei farmaci deve avvenire per un periodo di tempo più lungo rispetto a quello di altre malattie infettive. Inoltre, per prevenire l'emergenza di ceppi resistenti, è indispensabile impiegare una terapia di associazione, utilizzando almeno due sostanze alle quali il bacillo risulti sensibile.

I farmaci antitubercolari sono classificati in due categorie: **farmaci di prima scelta e farmaci di seconda scelta** in base alla loro efficacia, all'attività e al rischio di effetti collaterali.

I farmaci di seconda scelta, in genere più tossici e, in alcuni casi, meno efficaci, sono impiegati in terapia solamente quando il *M. tuberculosis* è diventato resistente ai farmaci di prima scelta; attualmente il trattamento raccomandato per la tubercolosi consiste nella somministrazione di pirazinamide nei primi due mesi e nell'associazione isoniazide e rifampicina per i successivi dieci mesi. In caso di sospetta resistenza all'isoniazide, dovrebbe essere associato anche l'etambutolo ed un ciclo di terapia dovrebbe durare almeno dodici mesi^[2].

Caratteristiche dei principali farmaci antitubercolari

FARMACO	IMPORTANZA	TOSSICITA'
ISONIAZIDE	PRIMA SCELTA	EPATITE, NEUROPATIE
RIFAMPICINA	PRIMA SCELTA	EPATITE, FEBBRE, TROMBOCITOPENIA
ETAMBUTOLO	PRIMA SCELTA	NEURITE OTTICA
PIRAZINAMIDE	PRIMA SCELTA	EPATITE, IPERURICEMIA
STREPTOMICINA	SECONDA SCELTA	OTOTOSSICITA', NEFROTOSSICITA'
ETIONAMIDE	SECONDA SCELTA	GASTROINTESTINALE, NEUROPATIA
KANAMICINA	SECONDA SCELTA	OTOTOSSICITA', NEFROTOSSICITA'
VIOMICINA	SECONDA SCELTA	OTOTOSSICITA', NEFROTOSSICITA'

Capitolo 5

VACCINI PER LA PREVENZIONE DELLA TUBERCOLOSI

Il vaccino attuale per la prevenzione della tubercolosi, noto come BCG o bacillo di Calmette-Guerin, è un ceppo vivo attenuato del micobatterio utilizzato in numerose Nazioni per il controllo dell'infezione.

Nei Paesi industrializzati se ne sconsiglia però l'uso di massa sia per il rischio più basso d'infezione da *M. tuberculosis* sia perché è stata osservata un'efficacia non superiore a quella soglia del 70-80% che garantisce una soddisfacente protezione nella popolazione generale.

Inoltre il BCG è controindicato nei pazienti con compromissione del sistema immunitario quali, ad esempio, pazienti HIV positivi, affetti da tumori, trattati con farmaci immunosoppressivi, sottoposti a radioterapia e nelle donne in gravidanza.

Per questo motivo si stanno cercando nuovi vaccini ed è altresì fondamentale la ricerca di nuovi composti di sintesi.

Capitolo 6

FARMACI ANTIFUNGINI

Tra le varie classi di farmaci antifungini utilizzati in terapia, i più importanti sono le allilamine e gli azoli.

Tra le prime si possono ricordare la Naftifina, la Terbinafina e la Butenafina, per quanto riguarda i secondi, suddivisi in imidazoli e triazoli, ricordiamo il Miconazolo, il Chetoconazolo, l'Econazolo, il Fluconazolo. I dati raccolti da diversi ricercatori ^[3-4] permettono di concludere che il meccanismo d'azione primario degli azoli è la disorganizzazione della membrana plasmatica delle cellule fungine. Ciò avviene già a concentrazioni relativamente basse di imidazoli con il risultato di cambiamenti nella permeabilità e nelle funzioni di trasporto della membrana. Le conseguenze sono squilibri metabolici che portano all'inibizione della crescita o alla morte della cellula fungina. ^[5] Il danneggiamento della membrana da parte degli azoli avviene per inibizione della lanosterolo C₁₄ α-demetilasi fungina, enzima P-450 dipendente, che catalizza la 14α-demetilazione del lanosterolo interrompendo la via biosintetica che porta all'ergosterolo. L'atomo di azoto nella posizione 3 dell'anello azolico si lega allo ione ferro del gruppo prostetico (eme), prevenendo l'attivazione dell'ossigeno che è necessaria per la demetilazione del lanosterolo. L'efficienza degli azoli non è definita solamente dalla forza del legame al ferro emico, ma anche dall'affinità dei sostituenti sull'atomo di azoto in posizione 1 per l'apoproteina enzimatica. Fortunatamente gli enzimi citocromo P-450 dipendenti dei funghi sono circa 1000 volte più sensibili ai farmaci azolici rispetto agli analoghi delle cellule di mammifero. L'inibizione della C₁₄ α-demetilasi fungina causa l'accumulo di steroli 14α-metilati provocando la lisi della membrana, non bilanciata dalla sintesi di chitina, la disorganizzazione della cellula e la morte del patogeno ^[6]. Il meccanismo d'azione delle allilamine è basato sulla inibizione della squaleneepossidasi^[7], che non essendo correlata ad interazioni con il citocromo P-450, non determina gli effetti collaterali degli antifungini azolici ^[8].

PARTE SPERIMENTALE CHIMICA

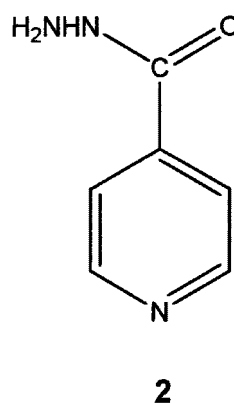
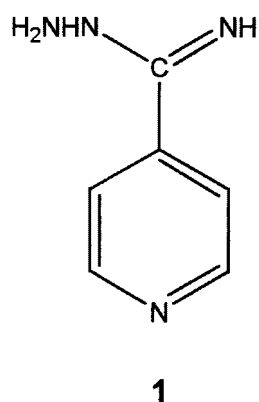
Durante i tre anni del dottorato di ricerca sono state sintetizzate numerose serie di nuovi composti a potenziale attività antimicobatterica ed antifungina.

E' stata fatta una classificazione di questi composti in base alla somiglianza strutturale con molecole esistenti:

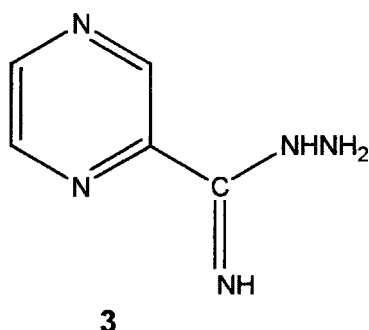
CLASSIFICAZIONE:
1. DERIVATI IN CUI IL 2-PIRIDINCARBOSSAMIDRAZONE (2-PCA) E' PARZIALMENTE INSERITO IN UN SISTEMA CICLICO
1a. ALTRI DERIVATI DEL 2-PCA
2. DERIVATI IN CUI L'ISONIAZIDE (INH) E' PARZIALMENTE INSERITA IN UN SISTEMA CICLICO
3. DERIVATI DELLA CIPROFLOXACINA
4. DERIVATI AZOLICI

1) DERIVATI DEL 2-PIRIDINCARBOSSAMIDRAZONE (2-PCA)

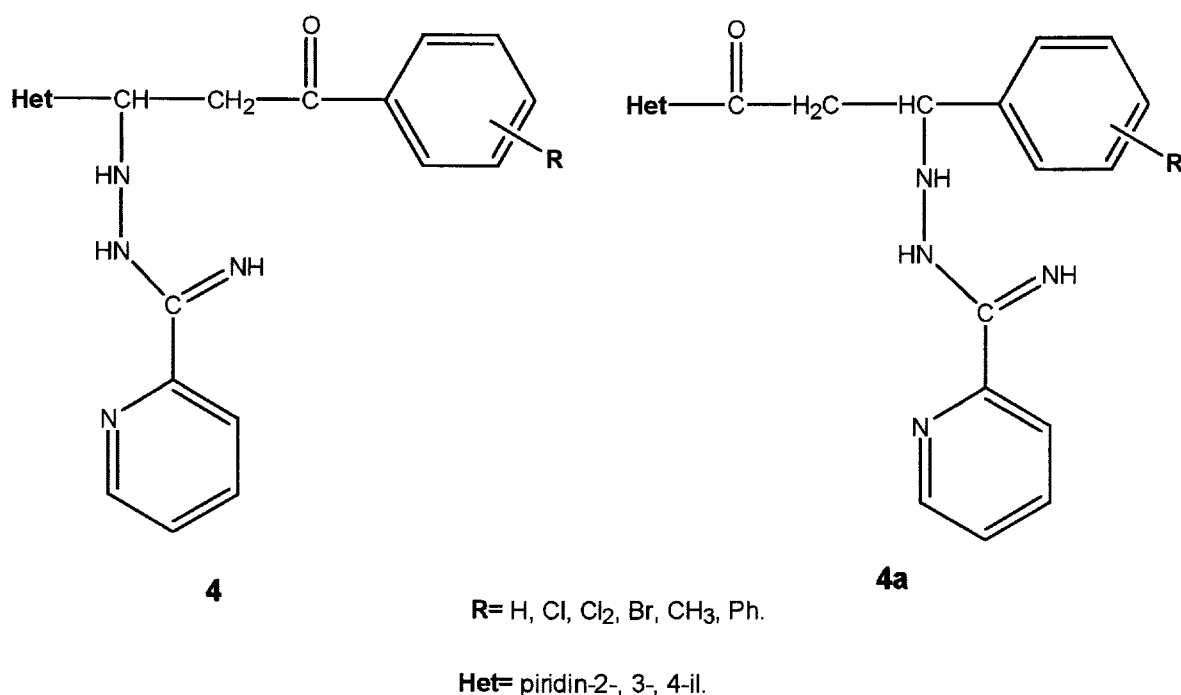
Derivati amidrazonici hanno dimostrato attività antimicobatterica *in vitro*^[9] ed il **4-piridincarbossamidrazone 1**, strutturalmente correlato all'isoniazide **2**, si era rivelato attivo nei confronti di ceppi di *M. tuberculosis* sensibili all'isoniazide^[10].



L'attività del 4-piridincarbossamidrazone non superava quella dell'isoniazide, ma la sua tossicità era notevolmente inferiore^[11]. Inoltre, prodotti di condensazione del **2-pirazincarbossamidrazone 3** con aldeidi e chetoni avevano rivelato proprietà antimicobatteriche interessanti^[11].

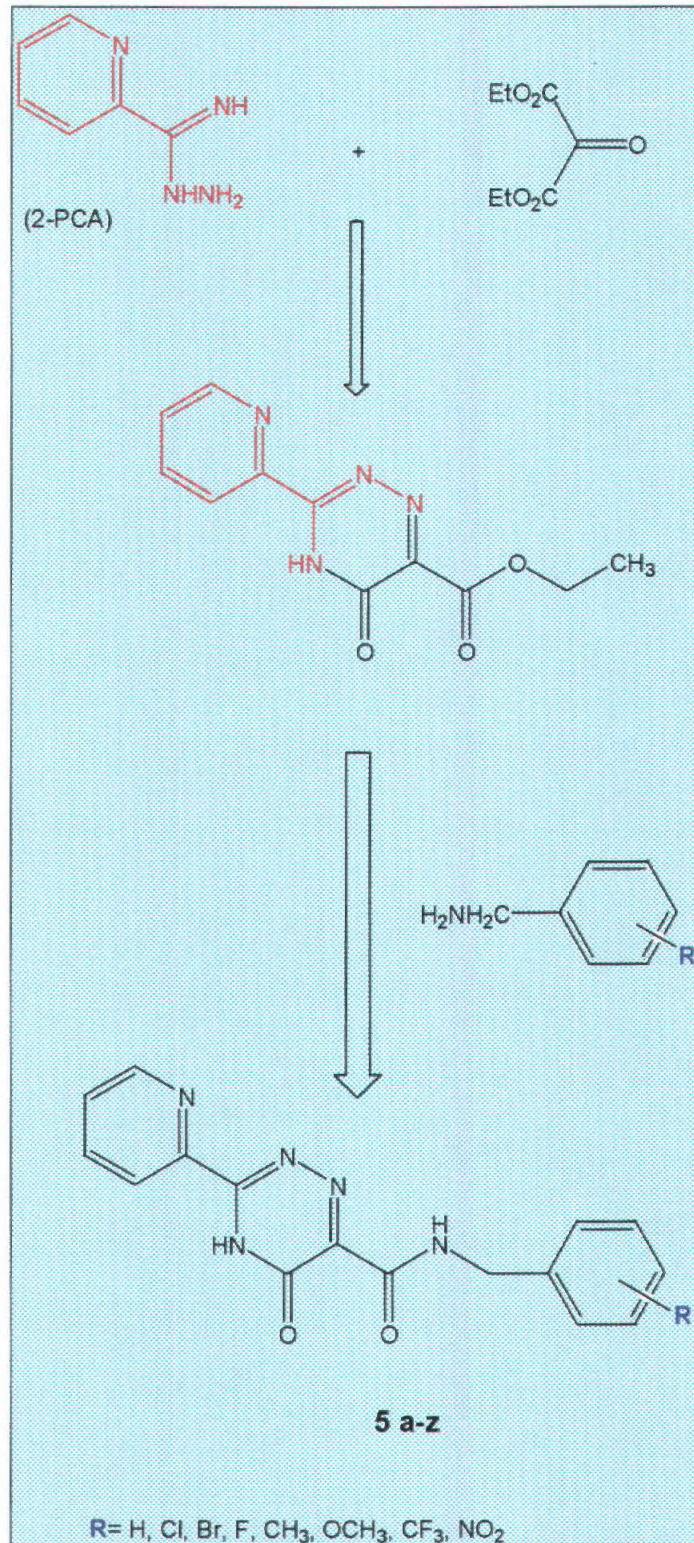


In base alle considerazioni precedenti, che evidenziano l'importanza del raggruppamento amidrazonico ai fini dell'attività antimicobatterica, è già stata sintetizzata^[12] una serie di composti con struttura generale **4** e **4a** ed è stata determinata la loro attività antimicotica ed antimicobatterica^[13] su più ceppi di *M. tuberculosis* H₃₇Rv e *M. avium*: i risultati ottenuti sono molto interessanti, in quanto alcuni composti, ed in particolare i para-sostituiti (4-Cl, 4-Br, 4-CH₃), manifestano una MIC inferiore a 1 µg/ml.



La prima serie (schema A) di composti sintetizzati durante il mio dottorato di ricerca, prevedeva la ciclizzazione del 2-piridincarbossamidrazone in un sistema ciclico triazinonico con formazione dei composti **5 a-z**^[14]. Anche queste molecole sono state testate su più ceppi di micobatteri ed hanno evidenziato una buona attività antimicobatterica, in particolare su ceppi di *M. tuberculosis* H₃₇Rv, con valori di MIC di 2 µg/ml (metil e cloro derivati).

SCHEMA - A -

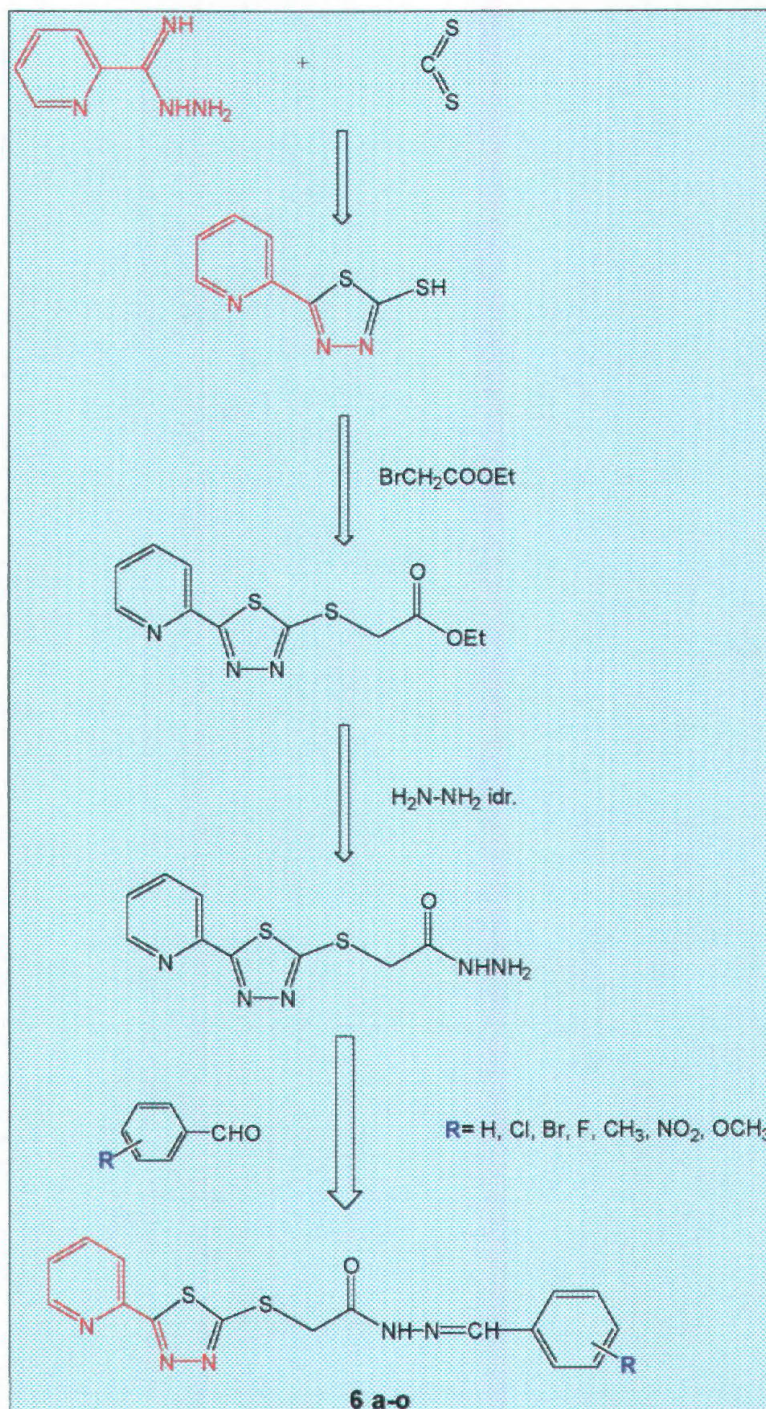


A partire dal 2-piridincarbosamidrazone è possibile ottenere il corrispondente derivato ciclico 1,3,4- tiadiazolico 5-sostituito (schema B), dal quale il progetto di ricerca ha l'obbiettivo di ottenere composti a potenziale attività antibatterica, antimicobatterica ed antifungina.

Lo schema evidenzia i passaggi che consentono di ottenere l'idrazide dell'acido 1,3,4- tiadiazol-2-il-mercaptoacetico 5-sostituito. In effetti, numerosi composti caratterizzati dalla presenza del raggruppamento carboidrazidico hanno attività antibatterica, ed è nota l'attività antibatterica di derivati 1,3,4-tiadiazolici 2,5-disostituiti ^[15].

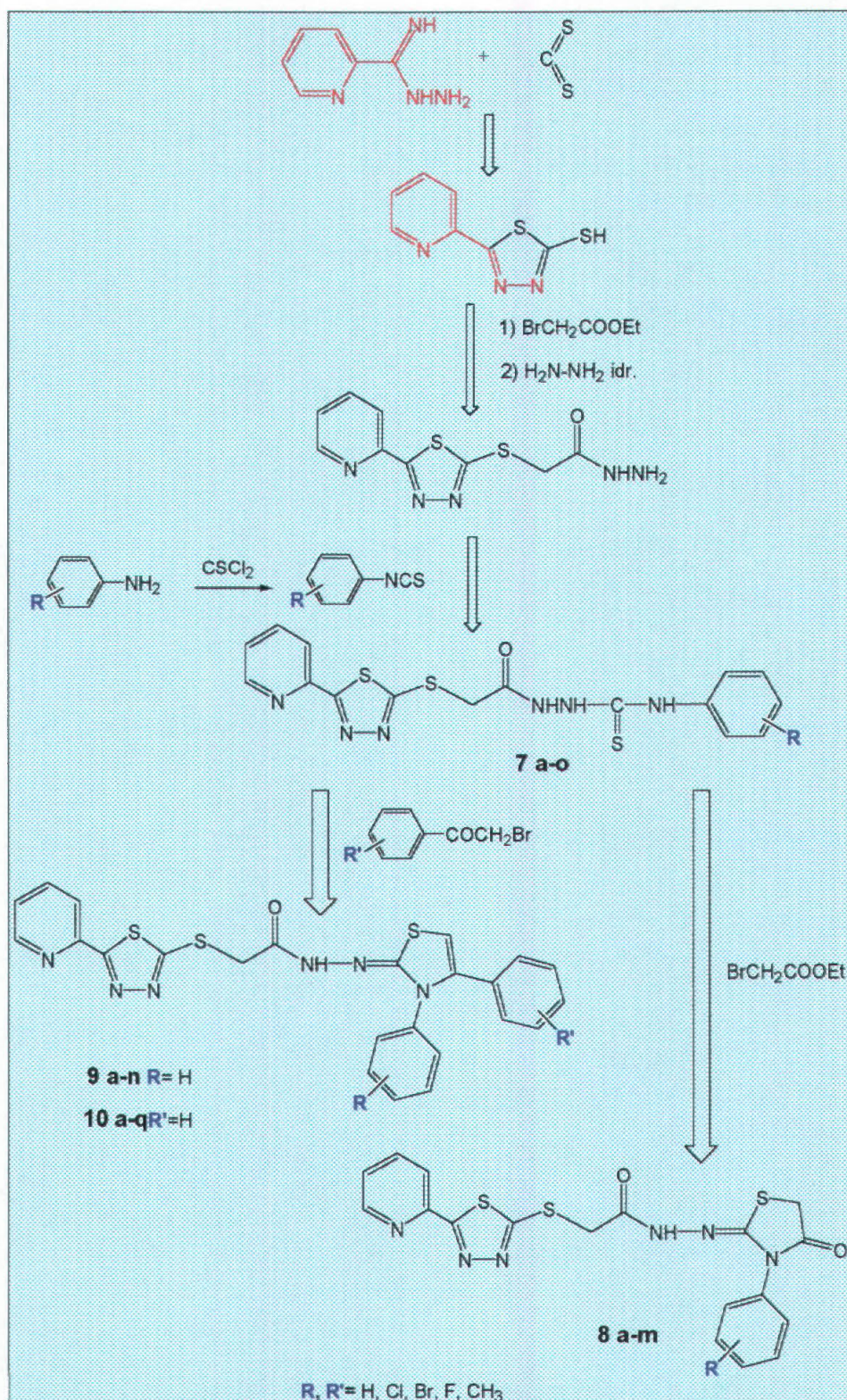
La condensazione dei derivati idrazidici (schema B) con aldeidi aromatiche ed eterocicliche produce i corrispondenti idrazoni **6** ^[16]. Idrazoni di 2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tioacetoidrazidi hanno evidenziato attività antifungina ^[17] ed in generale idrazidoidrazoni hanno attività antimicrobica ^[18].

SCHEMA - B -



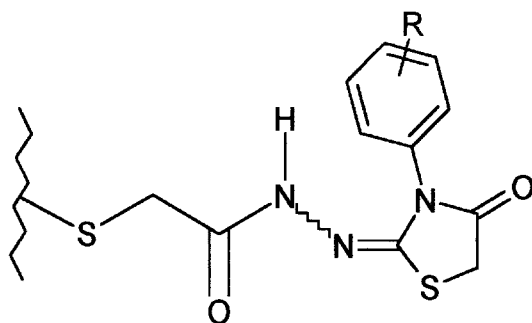
A partire dall'intermedio idrazidico dell'acido 1,3,4-tiadiazol-2-il-mercaptoacetico sostituito (schema B), è apparso interessante intraprendere una diversa via sintetica, che si è rivelata anche più versatile dal punto di vista chimico, in quanto porta a composti che, dai precursori tiosemicarbazidici variamente sostituiti, possono essere ciclizzati in almeno due modi differenti e di ottenere rispettivamente con bromoacetato di etile e con α -bromoacetofenoni sostituiti e non, i corrispondenti derivati **8 a-m**, **9 a-n** e **10 a-q** (schema C) caratterizzati dalla presenza dei sistemi ciclici 4-tiazolidinone **8 a-n** e 2,3-diidrotiazolo **9 a-n**, **10 a-q**. In questo modo si è voluto aumentare la lipofilia delle molecole.

SCHEMA - C -

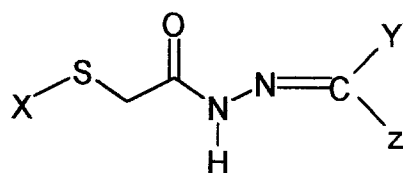


Nello spettro $^1\text{H-NMR}$ dei derivati tiosemicarbazidici **7 a-o** i segnali dei protoni $\text{N}^4\text{-H}$, $\text{N}^2\text{-H}$ e $\text{N}^1\text{-H}$ si osservano nelle regioni 9.31-9.61, 9.70-9.83 e 10.41-10.58 ppm rispettivamente. I protoni metilenici -S-CH_2 appaiono come un singoletto a 4.20-4.23 ppm. D'altro canto, lo spettro $^1\text{H-NMR}$ dei composti ciclizzati **8 a-m** rivela la presenza di due isomeri. I segnali dei protoni metilenici endociclici -S-CH_2 appaiono come singoletti a valori di δ intorno a 4.1 ppm ed i protoni metilenici esociclici -S-CH_2 risuonano come singoletti, sovrapposti più o meno ai precedenti, intorno a 4.1 ppm oppure a 4.3 ppm. Si evidenziano, rispettivamente, due segnali che corrispondono, sulla base dell'integrazione, a 4 protoni. In corrispondenza il gruppo -NH produce un segnale intorno a 10.6 e 11.3 ppm, la cui integrazione corrisponde ad 1H.

I composti **8 a-m** sono stati isolati nella forma di uno dei due possibili isomeri. Solamente nel caso del derivato tiazolidinonico **8a** è stato possibile separare entrambi gli isomeri, caratterizzati da andamento spettrale diverso, il cui spettro di massa, eseguito con la tecnica ESI POS-MS, produce un identico valore per lo ione molecolare. I due isomeri sono stati interpretati come isomeri geometrici E-Z, definibili genericamente con la formula:

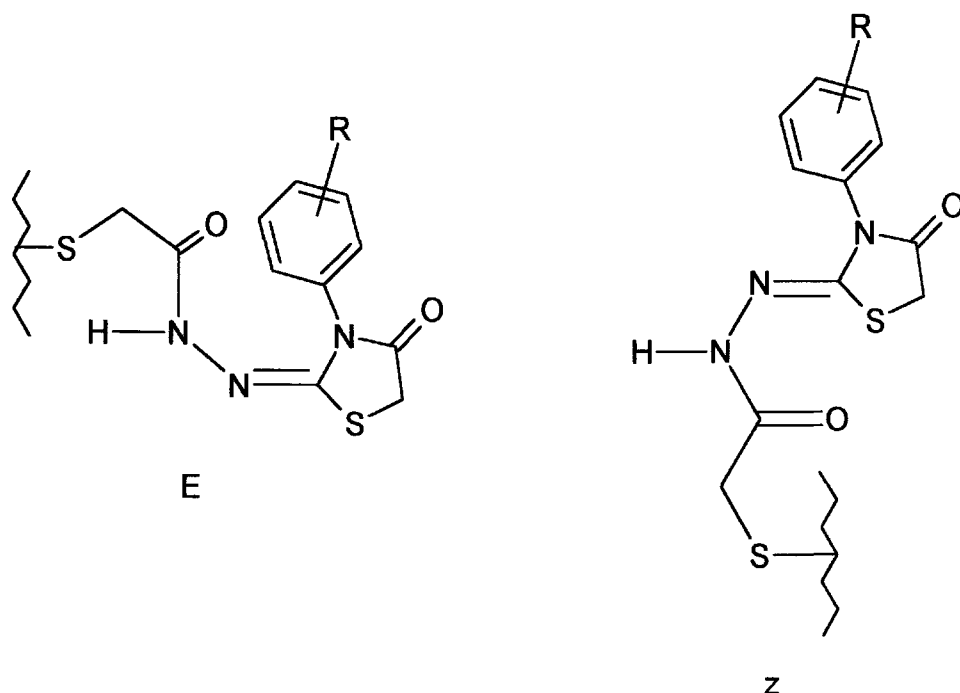


E' stata isolata, inoltre, la miscela delle due forme isomeriche. E' già stato descritto^[17,18] un comportamento analogo per altri composti caratterizzati dalla presenza del raggruppamento sulfanilacetilidrazonico, il cui spettro $^1\text{H-NMR}$ presenta due singoletti per i protoni -S-CH_2 e due singoletti per i protoni NH.



I segnali che appaiono a campi più bassi sono stati attribuiti alla capacità di questi composti di assumere in soluzione una conformazione preferenziale determinata dall'impedimento della libera rotazione attribuibile, oltre che al legame C=N ed all'ingombro sterico dei sostituenti X, Y, Z, alla formazione di un ponte idrogeno tra l'atomo di S della catena ed il gruppo NH amidico, che determina un effetto descherante sui protoni -NH e -S-CH₂. Sulla base di queste ipotesi sono state valutate le percentuali delle forme E/Z nelle miscele, senza peraltro isolare le due forme.

Nel caso dei composti **8 a-m**, l'isomero Z ha maggiore capacità di assumere conformazioni diverse rispetto all'isomero E, che presenta maggiori limitazioni alla libera rotazione.

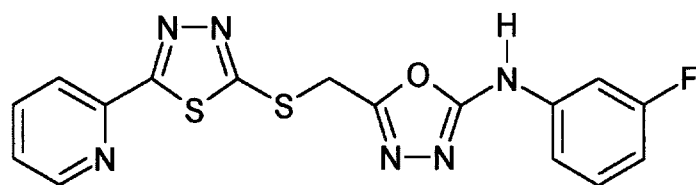


Riteniamo, su questa base, che agli isomeri Z corrispondano i composti per i quali nello spettro $^1\text{H-NMR}$ in DMSO/d_6 appare un segnale intorno a $\delta = 4.1$ ppm (2 s sovrapposti, 4 H, $\text{CH}_2\text{-S}$ esociclico e $\text{CH}_2\text{-S}$ endociclico) ed un singolo segnale intorno a $\delta = 10.6$ ppm (1 s, 1H, NH) e che negli isomeri E lo spettro $^1\text{H-NMR}$ evidenzi un segnale intorno a $\delta = 4.1$ ppm (1 s, 2H, S- CH_2 endociclico), e a campi più bassi rispetto agli isomeri Z, un segnale intorno a $\delta = 4.3$ ppm (1 s, 1H, S- CH_2 esociclico) ed un segnale intorno a $\delta = 11.3$ ppm (1 s, 1H, NH).

I composti **8 a-m** sono stati isolati o in forma di isomeri E o di isomeri Z. Non è stato possibile isolare entrambe le forme tranne che nel caso del composto **8 a**.

Dalla reazione tra il derivato tiosemicarbazidico **7 i** ed il bromoacetato di etile è stata ottenuta una miscela di prodotti da cui non è stato possibile isolare il corrispondente tiazolidinone **8 a-m**.

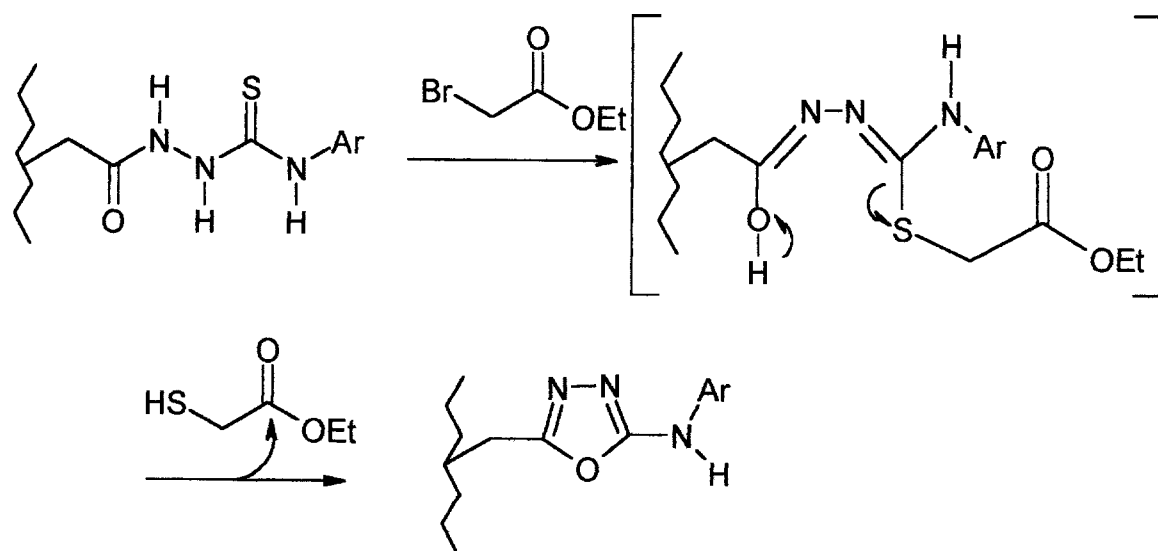
E' stato isolato, tuttavia, un composto che, sulla base dei dati analitici e spettrali è stato identificato come il 2-(3-fluorofenilamino)-5-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfanil]metil]-1,3,4-ossadiazolo **8***.



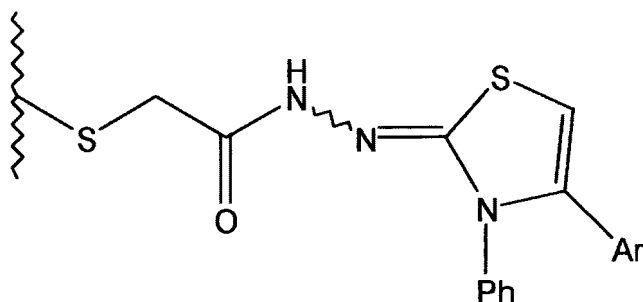
8*

per la cui formazione è stato proposto il meccanismo illustrato nello Schema C*. La formazione di derivati del 1,3,4-ossadiazolo è frequentemente causa di insuccessi nella sintesi di derivati tiazolidinonici. Dalla reazione tra la tiosemicarbazide **7 I** ed il bromoacetato di etile è stata ottenuta una miscela in cui sono identificabili i segnali $^1\text{H-NMR}$ del derivato tiazolidinonico (isomero E) e del derivato 1,3,4-ossadiazolico corrispondenti, che non sono stati isolati.

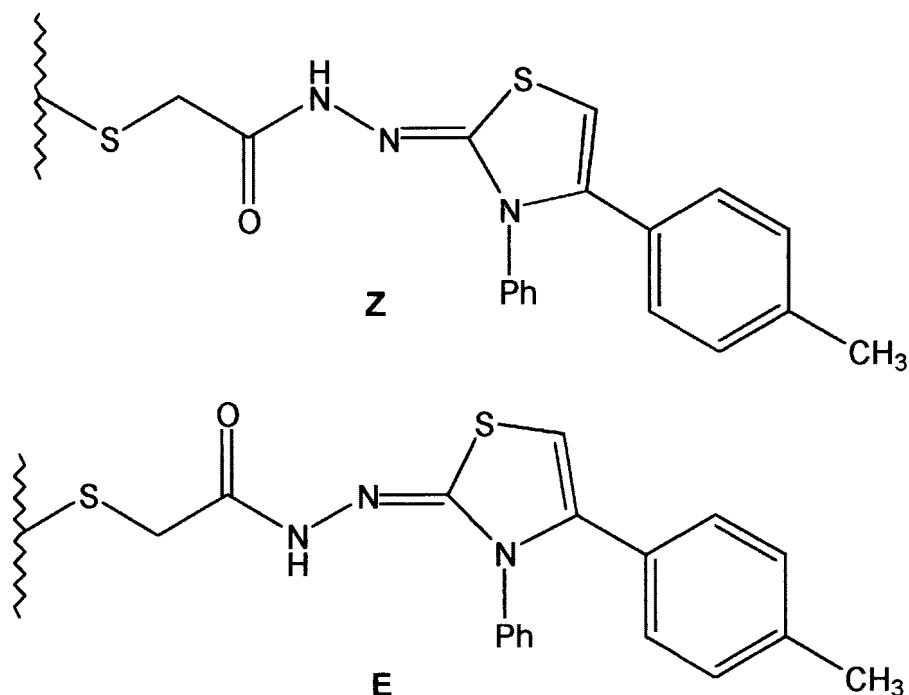
SCHEMA C*



I composti **9 a-n** sono stati isolati nella forma di uno dei due possibili isomeri geometrici E e Z, definibili genericamente con la formula

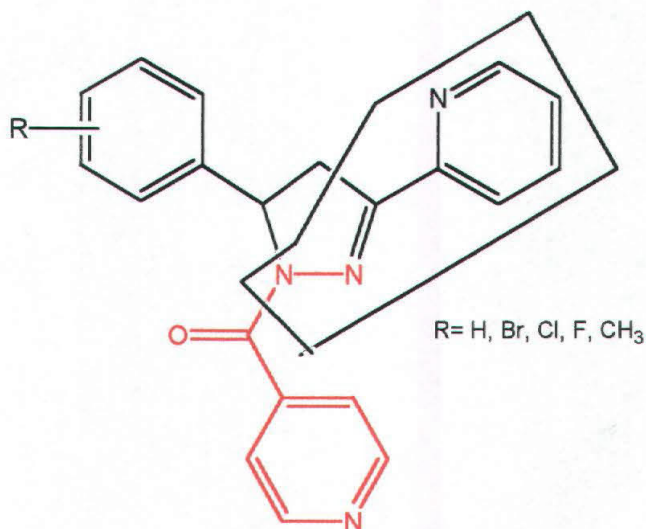


Solamente nel caso del composto **9 I** sono stati isolati entrambi gli isomeri



Riteniamo che i protoni NH, SCH₂, S-CH= dell'isomero Z, in grado di formare legame idrogeno tra l'atomo di S del ciclo tiazolinico ed il gruppo NH amidico, producano i corrispondenti segnali ¹H-NMR a 12.25, 4.32 e 7.06 ppm, e che i corrispondenti segnali che appaiono a 10.46, 4.19 e 6.50 ppm competano all'isomero E. A tutti gli altri derivati tiazolinici i cui segnali ¹H-NMR appaiono a campi più alti, è stata attribuita la configurazione E.

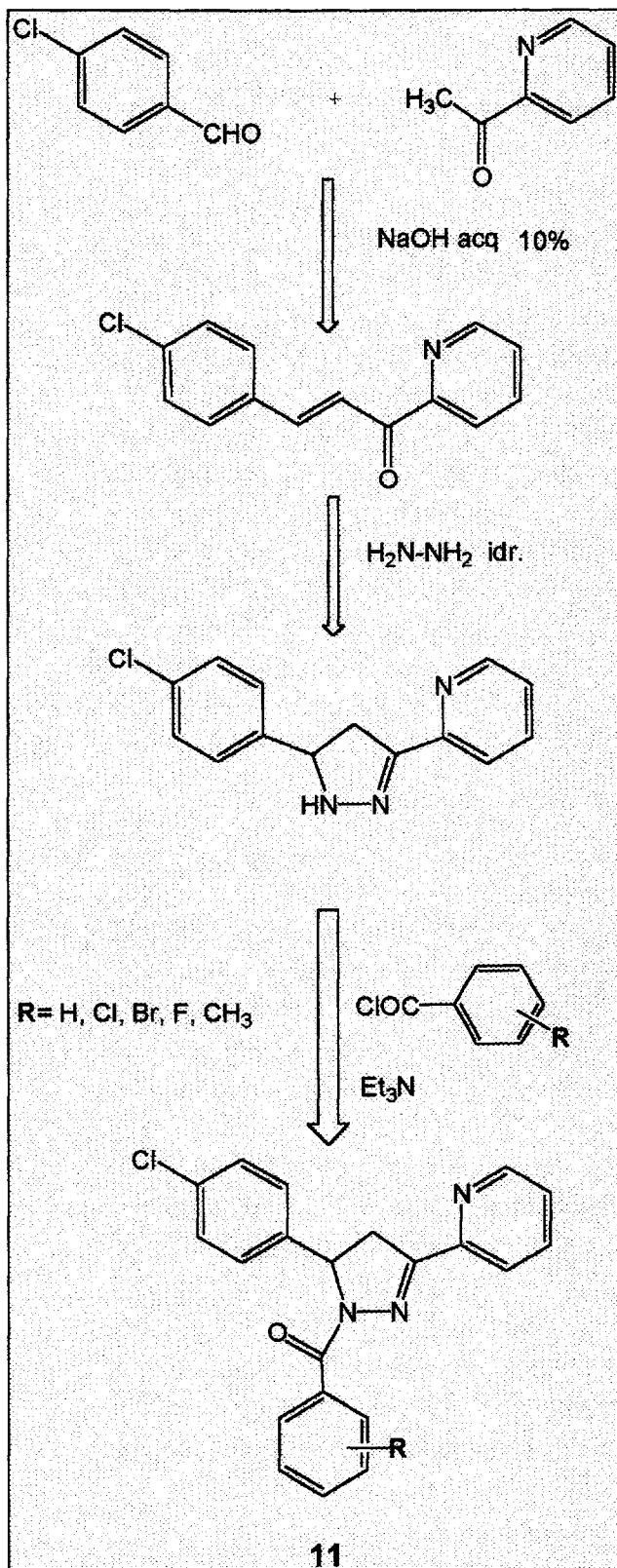
Nel nostro laboratorio è già stata sintetizzata una serie di composti ^[18] (vedi derivati dell'isoniazide) con la seguente formula di struttura:



In questo caso si trattava di derivati in cui l'isoniazide è parzialmente inserita in un sistema ciclico, ma è anche possibile notare la parziale sequenza del 2-piridincarbossamidrazone. I dati di attività antimicobatterica su ceppi di *M. tuberculosis* H₃₇R_v e H₄ (isolato clinico umano) sono compresi in un range di MIC tra 8 e 16 µg/ml (vedi tabelle). Questi valori piuttosto interessanti hanno spinto a progettare una serie, **11**, in cui il residuo 4-piridinil sia rimpiazzato da un anello fenilico variamente sostituito, legato alla posizione 1 del ciclo pirazolinico mantenendo costante la *para*-cloro sostituzione del fenile legato alla posizione 5, considerando che questa sostituzione produceva uno dei composti più attivi nella serie precedente, ed altre sostituzioni non modificavano in modo significativo l'attività.

Lo schema D mostra i passaggi di reazione e la sintesi è tuttora in fase di completamento.

SCHEMA - D -



1a) ALTRI DERIVATI DEL 2-PIRIDINCARBOSSAMIDRAZONE (2-PCA)

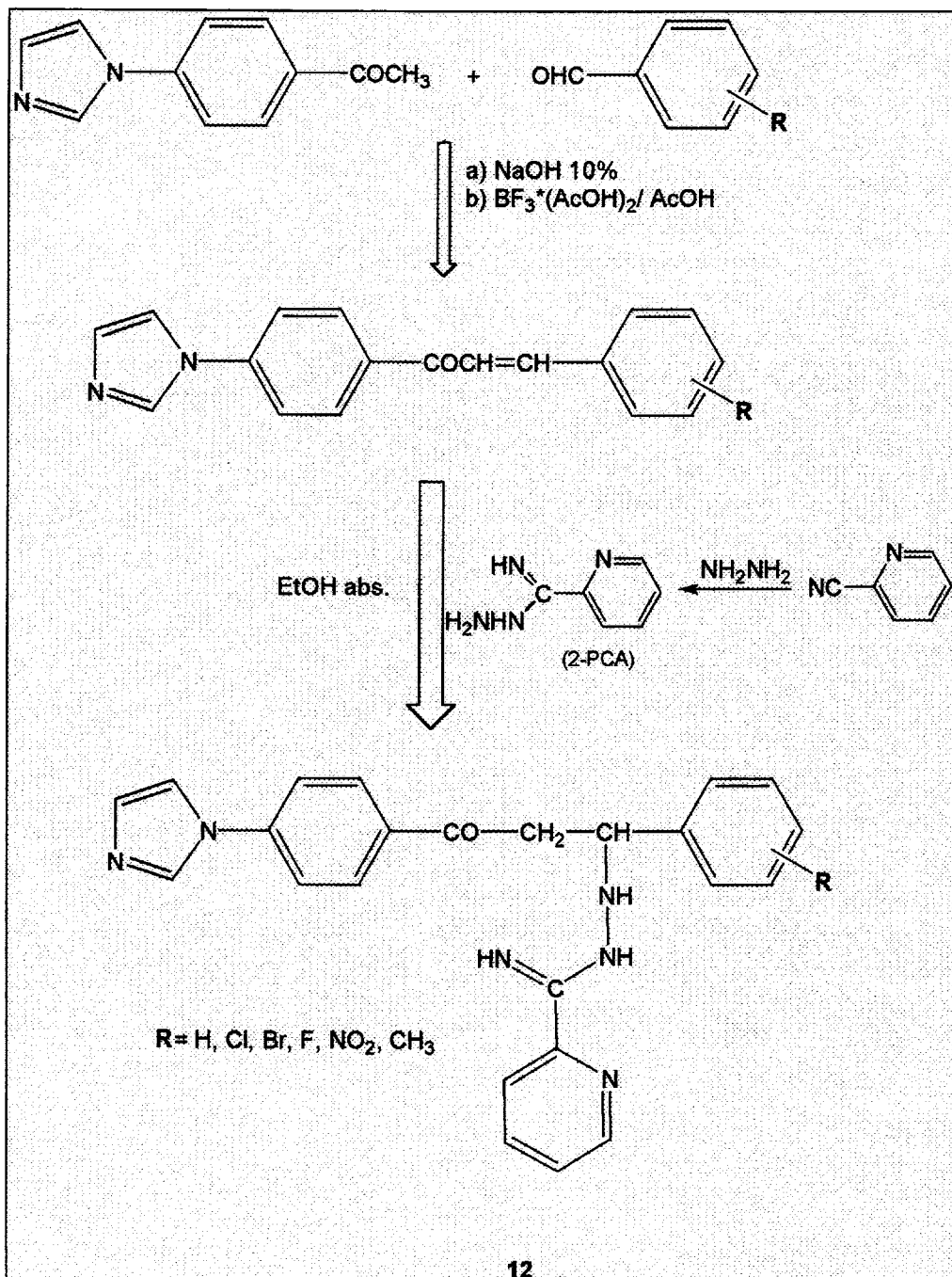
Sono state sviluppate, inoltre, altre due serie di composti in cui è presente il 2-piridincarbossamidrazone legato a strutture in cui si riscontra la presenza dell'imidazolo o del triazolo e, quindi, studiate per avere anche una attività come potenziali antimicotici.

Inoltre è nota l'attività di derivati 2-piridincarbossamidrazonici di aldeidi eterocicliche^[20] nei confronti di *Candida albicans* e *Tricophyton mentagrophites*. L'attività antifungina esplicita da questi derivati è stata attribuita, in parte, alla capacità del raggruppamento 2-piridincarbossamidrazonico di chelare il ferro, elemento indispensabile per la crescita dei funghi.

Lo schema E riporta i passaggi di sintesi della serie di composti **12** nei quali si riscontra la somiglianza strutturale con i composti della serie **4a**: il nucleo piridinico, viene sostituito dal raggruppamento 4-imidazolil-fenilico nell'ipotesi che i derivati corrispondenti possano esplicare attività antifungina.

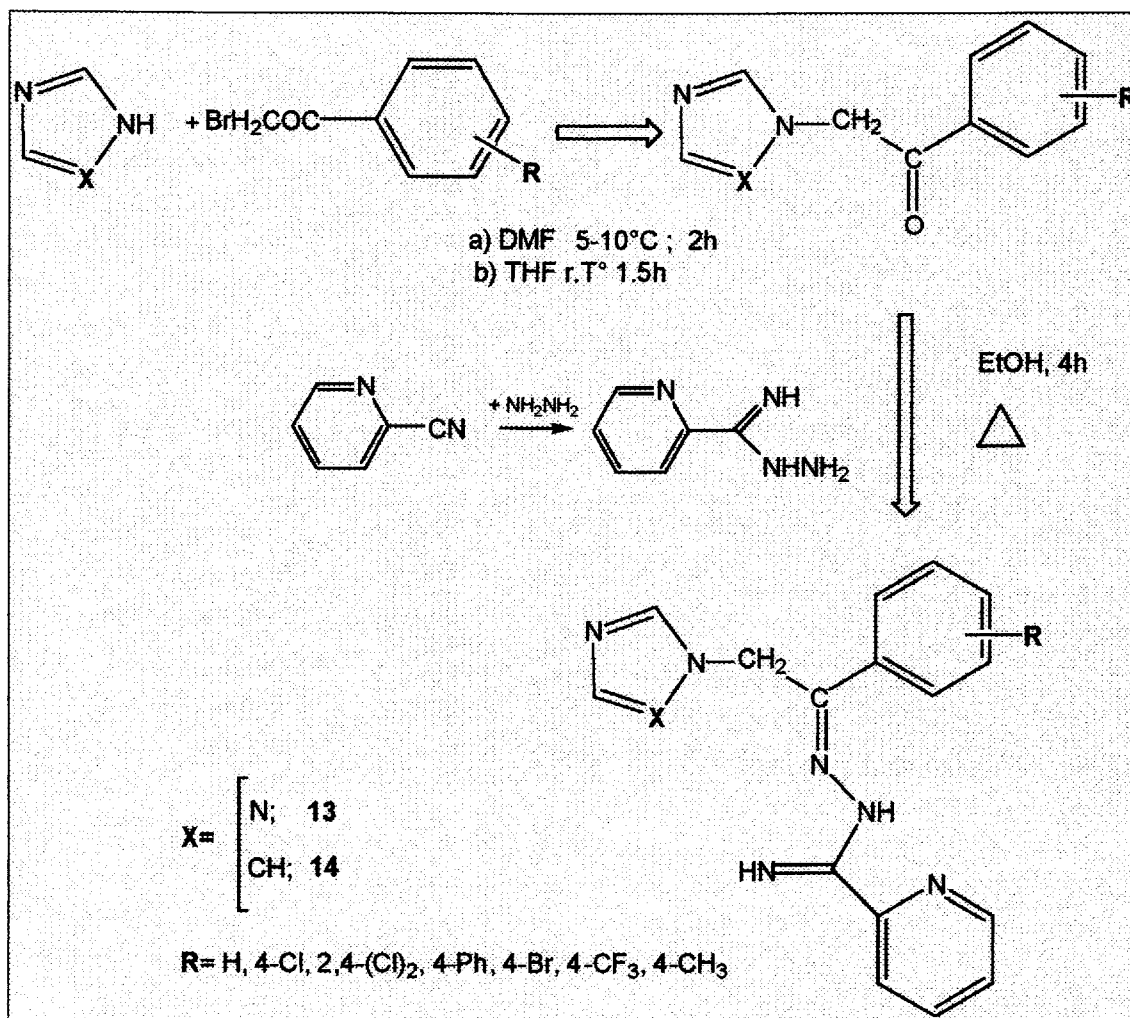
La serie è tuttora in fase di completamento.

SCHEMA - E -

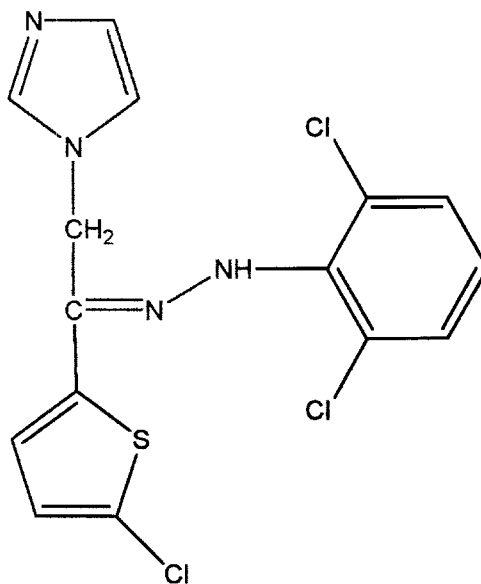


La seconda serie di composti, **13** e **14**, in cui si riscontra la presenza del 2-piridincarbossamidrazone e di un nucleo azolico (imidazolo o triazolo), è rappresentata nello schema F. In questo caso si è proceduto a sintetizzare l'intermedio fenacilimidazolico o fenaciltriazolico che sono stati condensati con il 2-piridincarbossamidrazone:

SCHEMA - F -

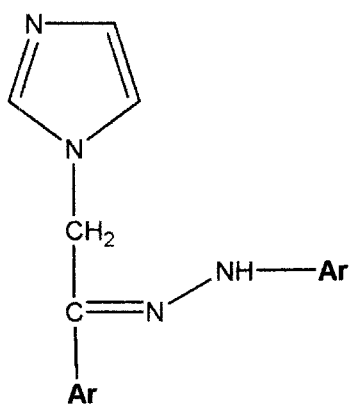


Si può notare la somiglianza dei composti **14** dello schema F con la struttura dello zinoconazolo, interessante farmaco antifungino,



zinoconazolo

e di altri composti a struttura generale **15** ^[21]:



15

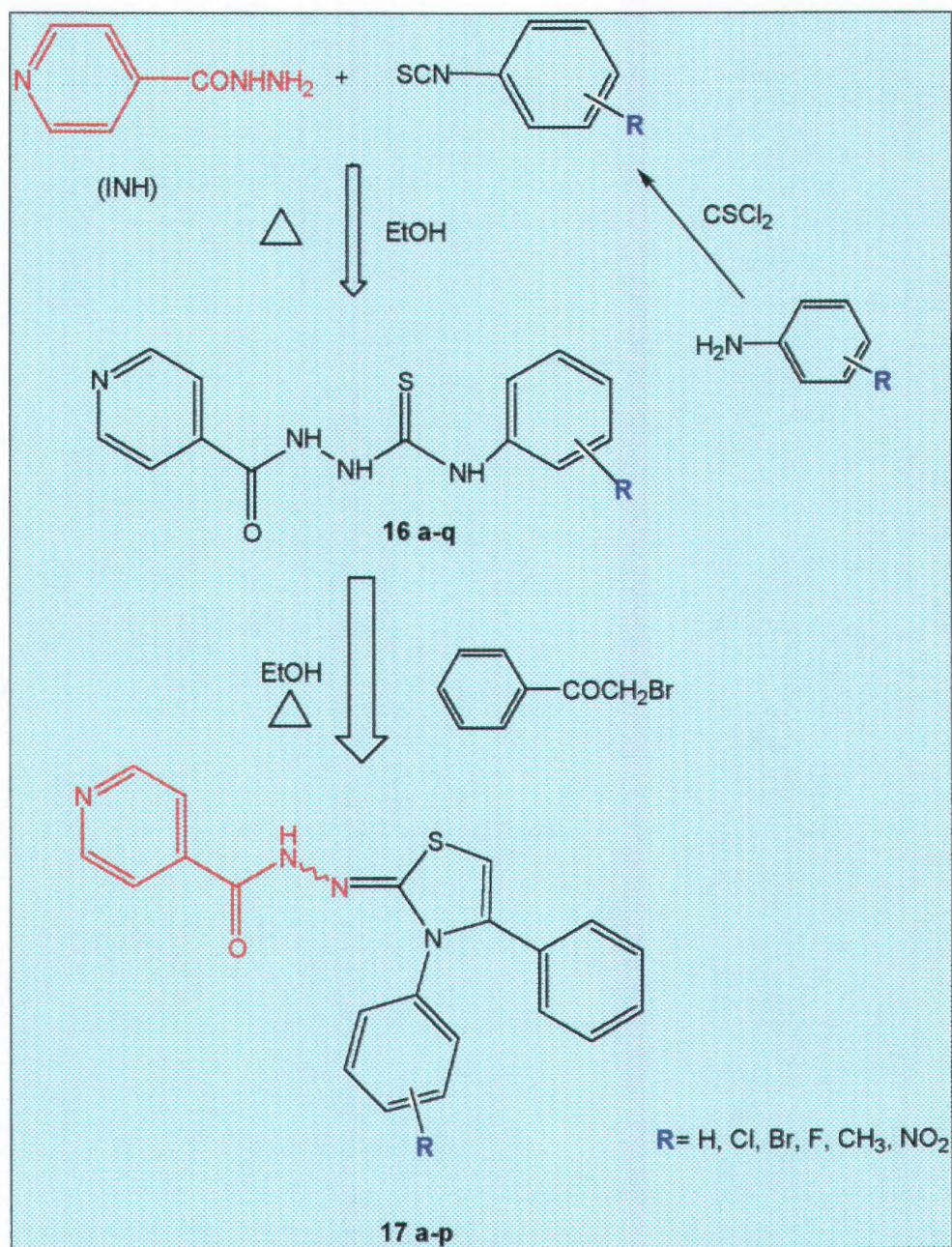
2) DERIVATI DELL'ISONIAZIDE (INH)

L'isoniazide è tuttora uno dei maggiori farmaci antitubercolari utilizzati in terapia, ma è nota anche la sua tossicità epatica e periferica. Essendo i farmaci antitubercolari utilizzati per lungo tempo durante la terapia, sorge la necessità di nuovi farmaci in grado di mantenere una certa attività antimicobatterica, ma di essere meno tossici per i pazienti. A questo proposito sono state sintetizzate due serie di composti che risultano strettamente correlate all'isoniazide.

La prima serie (schema G) è costituita da (3-aril-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene) idrazidi dell'acido piridin-4-carbossilico. Sostanzialmente si è voluto modificare una parte presente nei composti **9 a-n** con l'isoniazide stessa, in modo da confrontare così l'attività antimicobatterica.

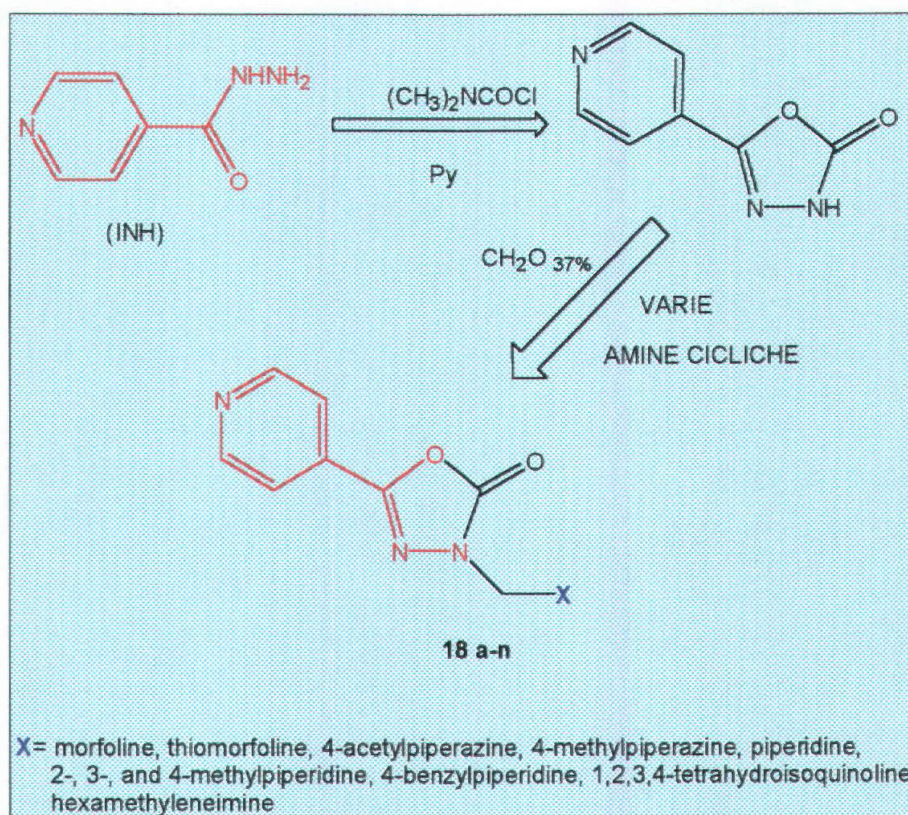
Lo schema G riporta la sintesi dei composti **17 a-p** a partire dai corrispondenti precursori tiosemicarbazidici **16 a-q**.

SCHEMA - G -



Nella seconda serie (schema H) di composti sintetizzati l'isoniazide viene parzialmente inserita in un sistema ciclico ossadiazolonico, già noto per la sua attività antimicobatterica^[22], trattato poi con formaldeide ed amine cicliche secondarie tramite la reazione di Mannich:

SCHEMA - H -

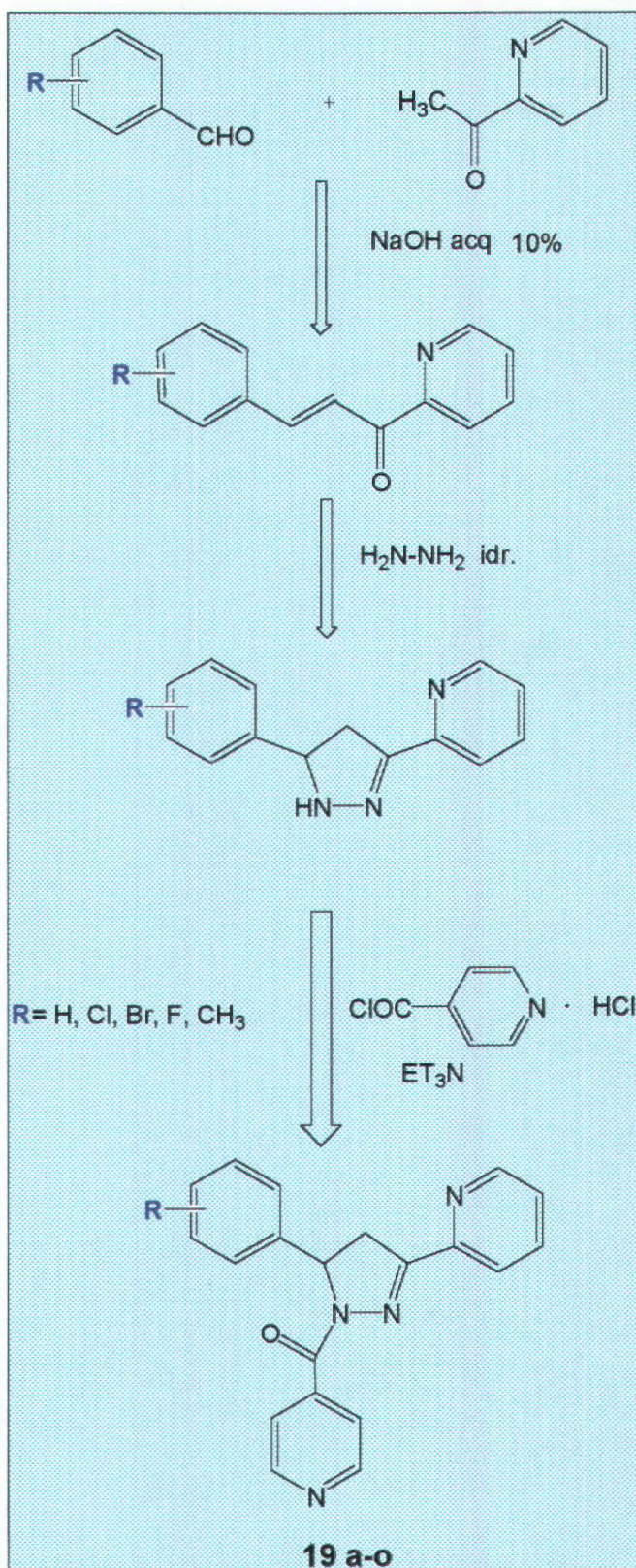


I composti sintetizzati hanno dato ottimi valori di MIC's per quanto riguarda l'attività antimicobatterica nei confronti di *M. tuberculosis H_{37R_v}* (vedi tab.), inoltre è ipotizzabile, sulla base della presenza nelle molecole di amine cicliche quali la morfolina (presente in certi composti antifungini noti, es. Amorolfina ed analoghi), una certa attività antifungina tuttora in corso di valutazione.

Infine si riporta la sintesi dei composti **19 a-o**^[19], già accennati in precedenza. Si tratta di derivati 4,5-diidro-1*H*-pirazoli-1,3,5-trisostituiti, nei quali si può notare la presenza contemporanea dell'isoniazide e di parte della sequenza amidrazonica entrambe inserite nel ciclo pirazolinico. Queste molecole hanno dimostrato avere un'ottima attività antimicobatterica anche nei confronti di un ceppo di isolato clinico umano con range di MIC di 8-16 µg/ml (vedi tabella).

Lo schema I riporta i passaggi di sintesi.

SHEMA - I -



3) DERIVATI DELLA CIPROFLOXACINA

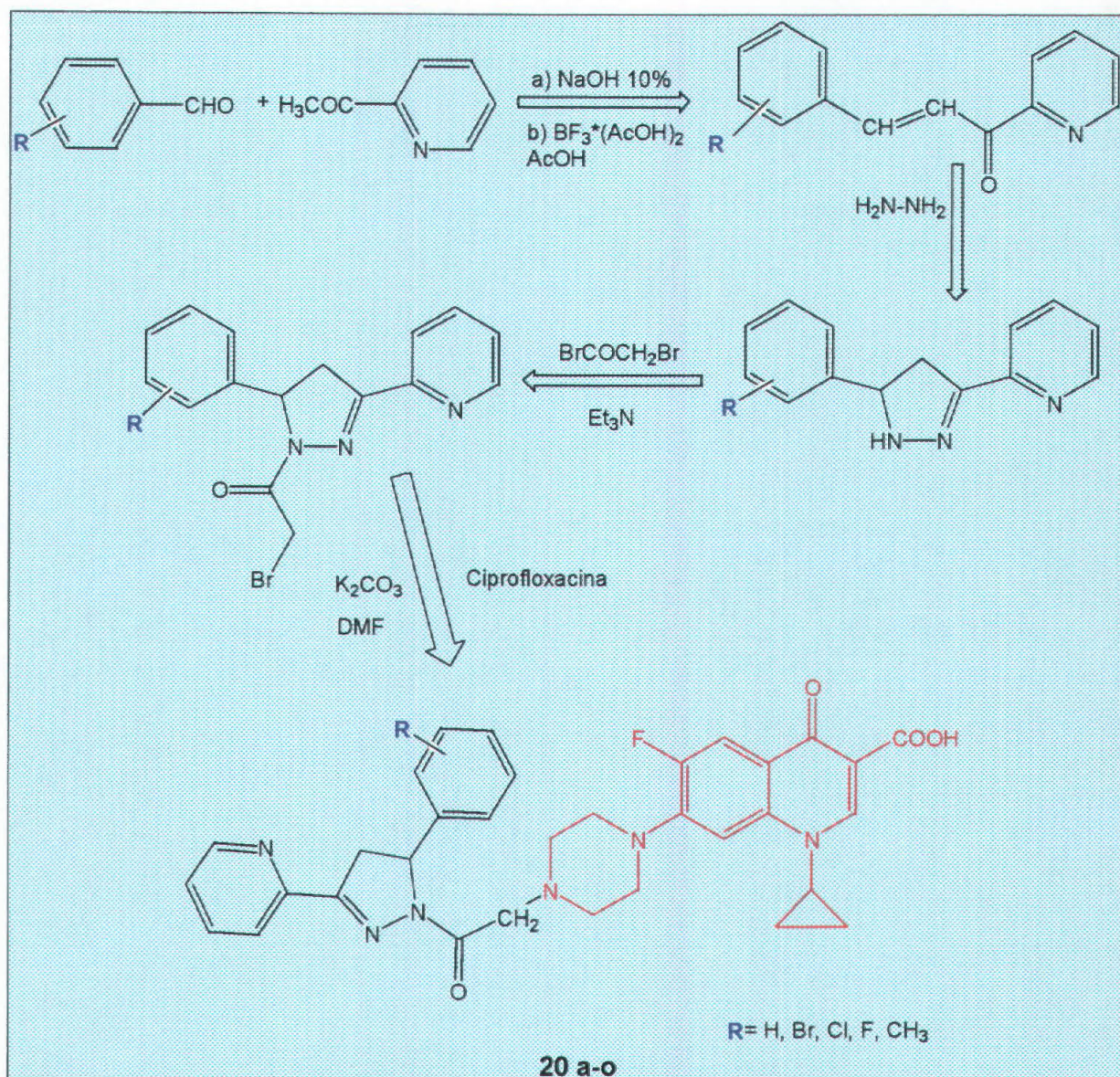
La ciprofloxacina è uno tra i più noti farmaci antibatterici. Appartiene alla categoria dei fluorochinoloni ed esplica anche una buona attività come antimicobatterico nei confronti del *M. tuberculosis* (MIC 0.5-1.0 µg/ml), ma una debole attività verso il *M. avium* (MIC 2.0-16.0 µg/ml). A questo proposito si è voluto sintetizzare una serie di derivati **20 a-o** in cui la ciprofloxacina è legata tramite un ponte etanonico ad un sistema 4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il 3,5-disostituito, già presente in alcune serie sintetizzate presso il nostro laboratorio^[19].

Inoltre risultava interessante verificare l'attività antibatterica sia su G positivi che su G negativi verso i quali la ciprofloxacina ha un'elevata attività.

La serie è già stata ultimata ed è tuttora in fase di valutazione per la determinazione dell'attività antimicrobica. È già stata valutata l'attività su un ceppo di *M. tuberculosis H₃₇Rv* ed anche su un ceppo sensibile (n°18) alla ciprofloxacina (vedi tabella 11); mancano i test sui ceppi batterici e su *M. avium*.

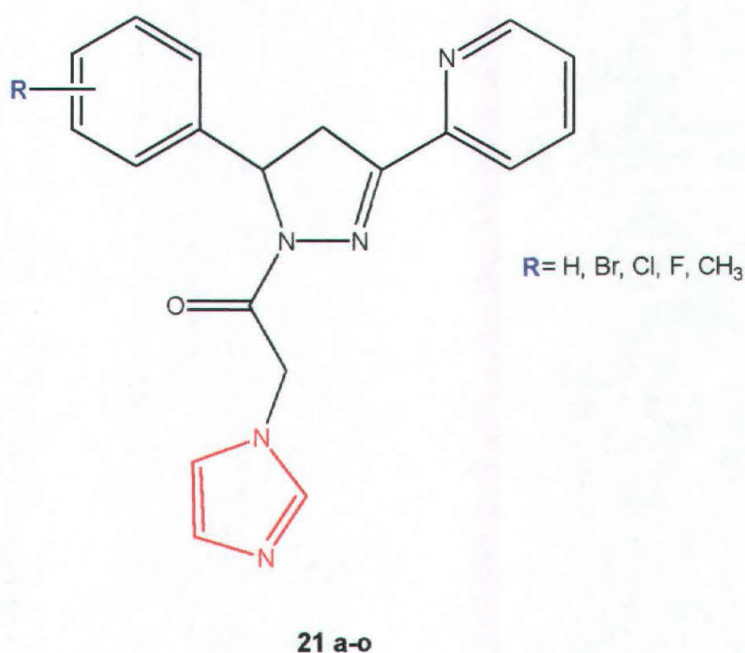
Lo schema L illustra la sintesi della serie **20 a-o**.

SCHEMA - L -



4) DERIVATI AZOLICI

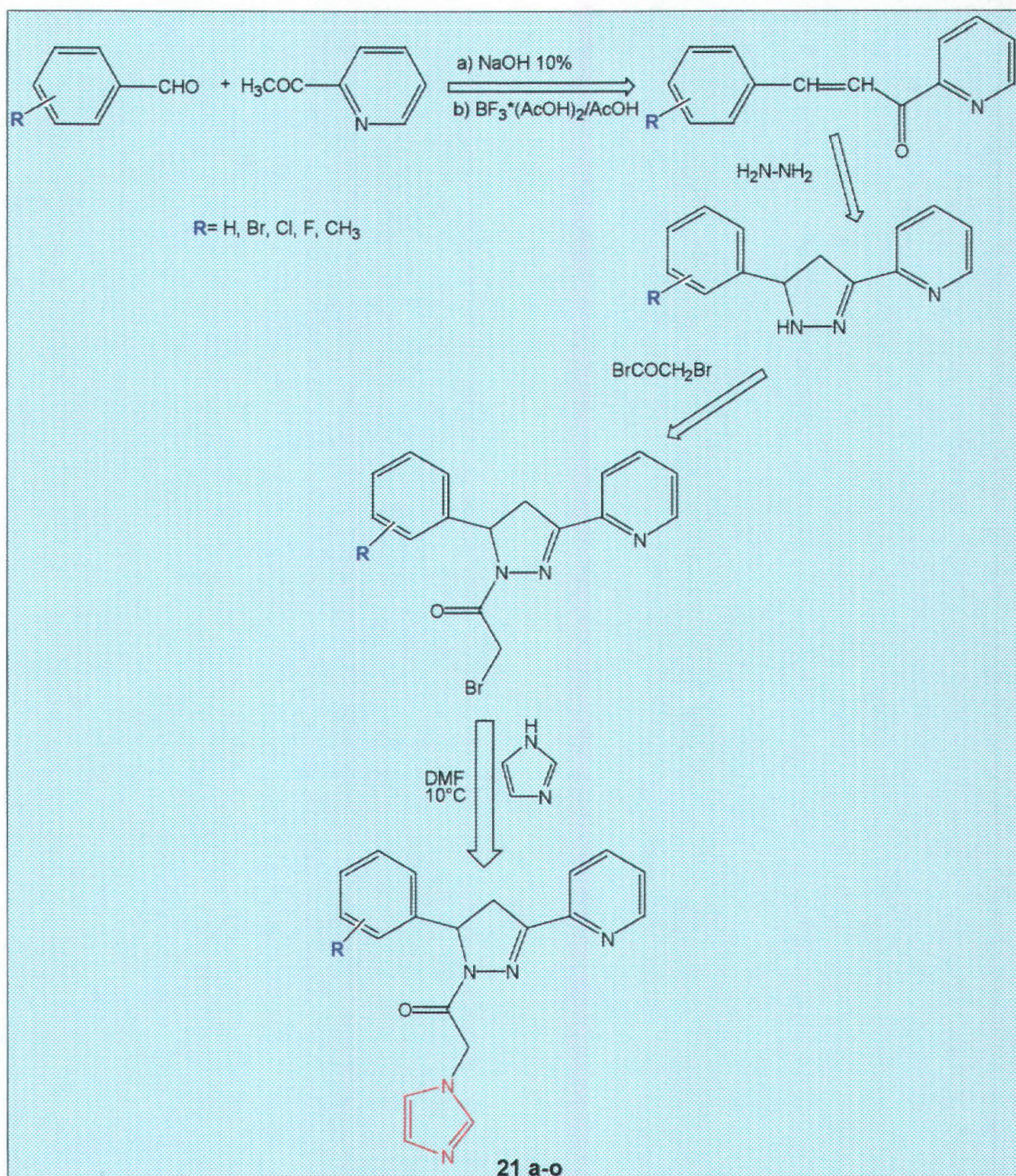
Derivati 4,5-diidro-1*H*-pirazolici sono stati descritti per la loro attività antibatterica ^[23-29], antifungina ^[23-29] ed antimicobatterica ^[30]. Nell'ambito della ricerca di nuovi composti antifungini, è stata sintetizzata una serie di nuovi 4,5-diidro-1*H*-pirazoli 1,3,5-trisostituiti **21 a-o**,



in cui l'atomo di azoto nella posizione 1 del ciclo pirazolinico è legato al residuo 1*H*-imidazol-1-il-acetil, con lo scopo di verificare se il residuo imidazolico, presente nei classici farmaci antifungini azolici, può contribuire all'attività antifungina dei nuovi composti. Inoltre alla posizione 3 del ciclo pirazolinico è legato il residuo 2-piridinilico che, insieme alla sequenza degli atomi di azoto endociclici, ricorda parzialmente il sistema 2-piridincarbossamidrazonico presente in composti caratterizzati da proprietà antimicobatteriche ^[29-36].

Lo schema M riporta la sintesi dei composti.

SCHEMA – M –



CARATTERIZZAZIONE DEI COMPOSTI

Tutti i composti sintetizzati sono stati caratterizzati mediante I.R., N.M.R., T.L.C., massa e analisi elementare (C,H,N).

I cromatogrammi (T.L.C.) sono stati eseguiti su lastre di gel di silice (0.25 mm), trattate con un indicatore di fluorescenza GF 254 e, quindi, visualizzate con UV.

Gli spettri infrarossi sono stati eseguiti con uno spettrofotometro Jasko, generalmente in nujol.

Gli spettri di risonanza magnetica nucleare del protone sono stati registrati a 200 Mhz, con uno spettrofotometro Varian Gemini 200.

Per ogni serie è stato registrato lo spettro di risonanza magnetica nucleare del ^{13}C , di un solo derivato, a 200 Mhz, con uno spettrofotometro Varian Gemini 200.

Le analisi elementari sono state registrate per C, H, N; i valori analitici sono entro lo $\pm 0.3\%$ dei valori calcolati teoricamente.

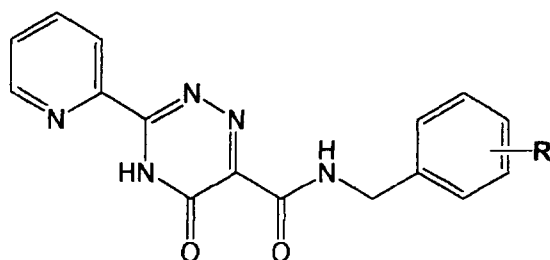
Gli spettri di massa sono stati registrati con uno spettrometro VG 7070 a 70 e 20 eV e sono risultati in accordo con le strutture assegnate.

Gli spettri di massa ESI POS-MS sono stati registrati con uno spettrometro API 1 (P-E) a 5.6 KV, skimmer 60 eV e solvente MeOH.

I punti di fusione sono stati determinati con un apparecchio Büchi e non sono stati corretti.

SERIE 5

Derivati TRIAZINONICI



5 a-z

COMP.	R=	RESA%	P.f. °C	FORMULA BRUTA
5 a	H	51.0	255	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂
5 b	2-Cl	78.0	257	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ O ₂ Cl
5 c	3-Cl	67.0	277	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ O ₂ Cl
5 d	4-Cl	61.0	224	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ O ₂ Cl
5 e	2-Br	19.0	247	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ O ₂ Br
5 f	3-Br	29.0	275	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ O ₂ Br
5 g	4-Br	33.0	279	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ O ₂ Br
5 h	2,4-(Cl) ₂	24.0	249	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₂ Cl ₂
5 i	3,4-(Cl) ₂	35.0	265	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₂ Cl ₂
5 l	2-CH ₃	32.0	233	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂
5 m	3-CH ₃	75.0	345	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂
5 n	4-CH ₃	61.0	257	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂
5 o	2-F	91.0	244	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ O ₂ F
5 p	3-F	68.0	276	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ O ₂ F
5 q	4-F	63.0	272	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ O ₂ F
5 r	2-OCH ₃	95.0	210	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₃
5 s	3-OCH ₃	81.0	237	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₃
5 t	4-OCH ₃	64.0	246	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₃
5 u	2-CF ₃	76.0	242	C ₁₇ H ₁₂ N ₅ O ₂ F ₃
5 v	3-CF ₃	58.0	274	C ₁₇ H ₁₂ N ₅ O ₂ F ₃
5 w	4-CF ₃	59.0	325	C ₁₇ H ₁₂ N ₅ O ₂ F ₃
5 z	3-NO ₂	26.0	306	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₄

6-[(Benzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 a**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3200, 3120, 3060, 1690, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): (δ) 4.5 (d, 2H, CH_2), 7.3-8.8 (m, 5H arom. and 4H pyr.), 9.7 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.8 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 307 [M^+]. *Anal.* ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$): C, H, N.

6-[(2-Clorobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 b**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3200, 3130, 3070, 1690, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 3.9 (d, 2H, CH_2), 6.5-7.9 (m, 4H arom. and 4H pyr), 8.9 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 13.9 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 341 [M^+], 343. *Anal.* ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$): C, H, N.

6-[(3-Clorobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 c**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3260, 3180, 3080, 1670, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 4.5 (d, 2H, CH_2), 7.2-8.8 (m, 4H arom. and 4H pyr), 9.6 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.8 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 341 [M^+], 343. *Anal.* ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$): C, H, N.

6-[(4-Clorobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 d**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3240, 3140, 3060, 1690, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 4.5 (d, 2H, CH_2), 7.1-8.8 (m, 4H arom. and 4H pyr), 9.6 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.9 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 341 [M^+], 343. *Anal.* ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$): C, H, N.

6-[(2-Bromobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 e**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3190, 3120, 3060, 1680, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 3.9 (d, 2H, CH_2), 6.4-8.1 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 9.0 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.2 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 385 [M^+], 387. *Anal.* ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{Br}$): C, H, N.

6-[(3-Bromobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 f**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3260, 3120, 3080, 1680, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 4.5 (d, 2H, CH_2), 7.2-8.8 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 9.7 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.8 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 385 [M^+], 387. *Anal.* ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{Br}$): C, H, N.

6-[(4-Bromobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 g**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3200, 3140, 3040, 1690, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 4.4 (d, 2H, CH_2), 7.2-8.8 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 9.7 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.8 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 385 [M^+], 387. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{Br}$): C, H, N.

6-[(2,4-Diclorobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 h**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3220, 3150, 3080, 1680, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 4.5 (d, 2H, CH_2), 7.4-8.8 (m, 3H arom. and 4H pyr.), 9.9 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.2 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 375 [M^+], 377, 379. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2$): C, H, N.

6-[(3,4-Diclorobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 i**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3220, 3140, 3070, 1690, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 4.8 (d, 2H, CH_2), 7.4-8.9 (m, 3H arom. and 4H pyr.), 9.8 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 13.9 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 375 [M^+], 377, 379. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2$): C, H, N.

6-[(2-Metilbenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 l**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3240, 3120, 3080, 1685, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 1.5 (s, 3H, CH_3), 3.8 (d, 2H, CH_2), 6.4-8.1 (m, 4H arom. and 4H pyr.) 8.8 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 13.9 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 321 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$): C, H, N.

6-[(3-Metilbenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 m**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3200, 3160, 3080, 1690, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 2.2 (s, 3H, CH_3), 4.5 (d, 2H, CH_2), 7.0-8.6 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 9.6 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.8 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 321 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$): C, H, N.

6-[(4-Metilbenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 n**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3200, 3160, 3060, 1690, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 2.2 (s, 3H, CH_3), 4.4 (d, 2H, CH_2), 7.1-8.8 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 9.6 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.8 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 321 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$): C, H, N.

6-[(2-Fluorobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 o**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3230, 3150, 3060, 1690, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 4.5 (d, 2H, CH_2), 7.1-8.8 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 9.7 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.8 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 325 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$): C, H, N.

6-[(3-Fluorobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 p**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3240, 3120, 3080, 1680, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 4.8 (d, 2H, CH_2), 6.9-8.8 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 9.6 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.7 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 325 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$): C, H, N.

6-[(4-Fluorobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 q**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3240, 3120, 3080, 1680, 1665. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 3.6 (d, 2H, CH_2), 6.3-8.0 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 8.9 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 13.9 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 325 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$): C, H, N.

6-[(2-Metossibenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 r**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3160, 3120, 3080, 1695, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 3.8 (s, 3H, CH_3), 4.4 (d, 2H, CH_2), 6.9-8.8 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 9.7 (t, 1H, NH scompare in D_2O), 14.9 (br. s., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 337 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$): C, H, N.

6-[(3-Metossibenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 s**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3280, 3120, 3060, 1680, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 3.7 (s, 3H, CH_3), 4.4 (d, 2H, CH_2), 6.0-8.8 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 8.9 (t, 1H, NH scompare in

D₂O), 13.9 (br. s., 1H, NH, sccompare in D₂O). MS: *m/z* 337 [*M*⁺]. *Anal.* (C₁₇H₁₅N₅O₃): C, H, N.

6-[(4-Metossibenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 t**).

IR (nujol, cm⁻¹): 3280, 3120, 3060, 1680, 1660. ¹H-NMR (DMSO/TMS): (δ) 3.7 (s, 3H, CH₃), 4.4 (d, 2H, CH₂), 6.0-8.2 (m, 4H arom. and 4H pyr), 8.8 (t, 1H, NH sccompare in D₂O), 13.9 (br. s., 1H, NH, sccompare in D₂O). MS: *m/z* 337 [*M*⁺]. *Anal.* (C₁₇H₁₅N₅O₃): C, H, N.

6-[(2-Trifluorometilbenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-yl)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 u**).

IR (nujol, cm⁻¹): 3200, 3120, 3060, 1680, 1670. ¹H-NMR (DMSO/TMS): (δ) 3.9 (d, 2H, CH₂), 6.6-8.0 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 9.0 (t, 1H, NH sccompare in D₂O), 14.0 (br. s., 1H, NH, sccompare in D₂O). MS: *m/z* 375 [*M*⁺]. *Anal.* (C₁₇H₁₂N₅O₂F₃): C, H, N.

6-[(3-Trifluorometilbenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-yl)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 v**).

IR (nujol, cm⁻¹): 3260, 3120, 3080, 1680, 1660. ¹H-NMR (DMSO/TMS): (δ) 3.8 (d, 2H, CH₂), 6.7-8.0 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 8.9 (t, 1H, NH sccompare in D₂O), 13.9 (br. s., 1H, NH, sccompare in D₂O). MS: *m/z* 375 [*M*⁺]. *Anal.* (C₁₇H₁₂N₅O₂F₃): C, H, N.

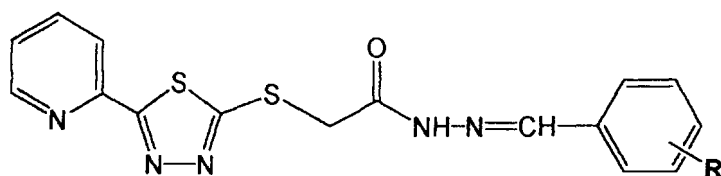
6-[(4-Trifluorometilbenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-yl)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 w**).

IR (nujol, cm⁻¹): 3260, 3120, 3080, 1680, 1660. ¹H-NMR (DMSO/TMS): (δ) 4.5 (d, 2H, CH₂), 7.5-8.9 (m, 4H arom. and 4H pyr.), 9.8 (t, 1H, NH sccompare in D₂O), 14.9 (br. s., 1H, NH, sccompare in D₂O). MS: *m/z* 375 [*M*⁺]. *Anal.* (C₁₇H₁₂N₅O₂F₃): C, H, N.

6-[(3-Nitrobenzilamino)carbonil]-3-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazin-5-one (**5 z**).

IR (nujol, cm⁻¹): 3240, 3150, 3070, 1680, 1665. ¹H-NMR (DMSO/TMS): (δ) 3.8 (d, 2H, CH₂), 6.8-7.9 (m, 4H arom. and 4H pyr), 9.0 (t, 1H, NH sccompare in D₂O), 14.0 (br. s., 1H, NH, sccompare in D₂O). MS: *m/z* 352 [*M*⁺]. *Anal.* (C₁₆H₁₂N₆O₄): C, H, N.

SERIE 6



6 a-o

COMP.	R=	RESA %	P.f °C	FORMULA BRUTA
6 a	H	80.0	219	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ S ₂ O
6 b1	2-Cl	81.0	206	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ S ₂ OCl
6 b2	3-Cl	93.0	223	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ S ₂ OCl
6 b3	4-Cl	68.0	190	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ S ₂ OCl
6 c1	2-Br	89.0	207	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ S ₂ OBr
6 c2	3-Br	95.0	225	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ S ₂ OBr
6 c3	4-Br	93.0	197	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ S ₂ OBr
6 d1	2-F	74.0	206	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ S ₂ OF
6 d2	3-F	34.0	186	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ S ₂ OF
6 d3	4-F	86.0	181	C ₁₆ H ₁₂ N ₅ S ₂ OF
6 e1	2,3-(Cl) ₂	84.0	205	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ S ₂ OCl ₂
6 e2	2,4-(Cl) ₂	86.0	202	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ S ₂ OCl ₂
6 e3	2,6-(Cl) ₂	69.0	222	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ S ₂ OCl ₂
6 e4	3,4-(Cl) ₂	95.0	235	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ S ₂ OCl ₂
6 f1	2-CH ₃	97.0	202	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ S ₂ O
6 f2	3-CH ₃	94.0	188	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ S ₂ O
6 f3	4-CH ₃	54.0	177	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ S ₂ O
6 g1	2,4-(CH ₃) ₂	83.0	185	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S ₂ O
6 g2	2,5-(CH ₃) ₂	96.0	212	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S ₂ O
6 h1	2-OCH ₃	95.0	176	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ S ₂ O ₂
6 h2	3-OCH ₃	97.0	200	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ S ₂ O ₂
6 h3	4-OCH ₃	96.0	196	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ S ₂ O ₂
6 i1	2,3-(OCH ₃) ₂	92.0	208	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S ₂ O ₃
6 i2	2,4-(OCH ₃) ₂	96.0	170	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S ₂ O ₃

COMP.	R=	RESA %	P.f °C	FORMULA BRUTA
6 i3	2,5-(OCH ₃) ₂	85.0	192	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S ₂ O ₃
6 i4	3,4-(OCH ₃) ₂	92.0	218	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S ₂ O ₃
6 i5	3,5-(OCH ₃) ₂	84.0	222	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S ₂ O ₃
6 l	3,4,5-(OCH ₃) ₃	87.0	210	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ S ₂ O ₄
6 m1	2-NO ₂	80.0	171	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ S ₂ O ₃
6 m2	3-NO ₂	98.0	260	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ S ₂ O ₃
6 m3	4-NO ₂	92.0	244	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ S ₂ O ₃
6 n1	2,4-(NO ₂) ₂	67.0	240	C ₁₆ H ₁₁ N ₇ S ₂ O ₅
6 n2	2,6-(NO ₂) ₂	32.0	206	C ₁₆ H ₁₁ N ₇ S ₂ O ₅
6 o	4-Cl,3-NO ₂	67.0	252	C ₁₆ H ₁₁ N ₆ S ₂ O ₃ Cl

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico benzilidene-idrazide (**6 a**).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.28 and 4.71 (2s, 2H, CH_2), 7.40-8.69 (m, 9H, arom. and pyr.), 8.08 and 8.18 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.78 and 11.85 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 355 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2-cloro-benzilidene)-idrazide (**6 b1**).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.22 and 4.75 (2s, 2H, CH_2), 7.15-8.80 (m, 9H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.4 and 12.0 (2s, br.sign., 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 389 [M^+], 391. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Cl}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-cloro-benzilidene)-idrazide (**6 b2**).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3200, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.30 and 4.75 (2s, 2H, CH_2), 7.40-8.70 (m, 8H, arom. and pyr.), 8.03 and 8.18 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.85 and 12.01 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 389 [M^+], 391. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Cl}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (4-cloro-benzilidene)-idrazide (**6 b3**).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.24 and 4.66 (2s, 2H, CH_2), 7.40-8.65 (m, 8H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.79 and 11.88 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 389 [M^+], 391. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Cl}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2-bromo-benzilidene)-idrazide (**6c1**).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3200, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.26 and 4.68 (2s, 2H, CH_2), 7.20-8.65 (m, 8H, arom. and pyr.), 8.35 and 8.53 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.93 and 12.09 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 433 [M^+], 435. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Br}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-bromo-benzilidene)-idrazide (6 c2).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3200, 1690. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.24 and 4.67 (2s, 2H, CH_2), 7.31-8.64 (m, 8H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.83 and 11.93 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 433 [M^+], 435. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Br}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (4-bromo-benzilidene)-idrazide (6 c3).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3160, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.29 and 4.71 (2s, 2H, CH_2), 7.55-8.70 (m, 8H, arom. and pyr.), 8.00 and 8.08 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.85 and 11.98 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 433 [M^+], 435. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Br}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2-fluoro-benzilidene)-idrazide (6 d1).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): (δ) 4.30 and 4.73 (2s, 2H, CH_2), 7.20-8.70 (m, 8H, arom. and pyr.), 8.27 and 8.46 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.90 and 12.03 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 373 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}_2\text{F}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-fluoro-benzilidene)-idrazide (6 d2).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3120, 1690. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.30 and 4.74 (2s, 2H, CH_2), 7.25-8.70 (m, 8H, arom. and pyr.), 8.00 and 8.18 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.50 and 12.00 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 373 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}_2\text{F}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (4-fluoro-benzilidene)-idrazide (6 d3).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3160, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.30 and 4.72 (2s, 2H, CH_2), 7.20-8.70 (m, 8H, arom. and pyr.), 7.99 and 8.18 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.80 and 11.89 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 373 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}_2\text{F}$).

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2,3-dicloro-benzilidene)-idrazide (6 e1).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3200, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.30 and 4.73 (2s, 2H, CH_2), 7.40-8.70 (m, 7H, arom. and pyr.), 8.45 and 8.64 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 12.04 and 12.20 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 423 [M^+], 425, 427. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Cl}_2$).

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2,4-dicloro-benzilidene)-idrazide (6 e2).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3190, 1675. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.29 and 4.70 (2s, 2H, CH_2), 7.38-8.72 (m, 7H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.80 and 12.12 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 423 [M^+], 425, 427. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Cl}_2$).

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2,6-dicloro-benzilidene)-idrazide (6 e3).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3200, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.32 and 4.65 (2s, 2H, CH_2), 7.40-8.70 (m, 7H, arom. and pyr.), 8.30 and 8.42 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 12.05 and 12.18 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 423 [M^+], 425, 427. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Cl}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3,4-dicloro-benzilidene)-idrazide (6 e4).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3190, 1685. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.30 and 4.73 (2s, 2H, CH_2), 7.55-8.80 (m, 7H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.98 and 12.10 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 423 [M^+], 425, 427. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Cl}_2$).

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2-metil-benzilidene)-idrazide (6 f1).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 2.10 (s, 3H, CH_3), 4.30 and 4.73 (2s, 2H, CH_2), 7.29-8.72 (m, 8H, arom. and pyr.), 8.34 and 8.51 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.74 and 11.88 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 369 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-metil-benzilidene)-idrazide (6 f2).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.29 and 4.71 (2s, 2H, CH_2), 7.20-8.70 (m, 8H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.76 and 11.86 (2s, 1H, NH, sccompare in D_2O). MS: m/z 369 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (4-metil-benzilidene)-idrazide (6 f3).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3200, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 2.30 (s, 3H, CH_3), 4.29 and 4.70 (2s, 2H, CH_2), 7.20-8.70 (m, 8H, arom. and pyr.), 8.02 and 8.18 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.67 and 11.82 (2s, 1H, NH, sccompare in D_2O). MS: m/z 369 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2,4-dimetil-benzilidene)-idrazide (6 g1).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 4.25 and 4.70 (2s, 2H, CH_2), 7.05-8.70 (m, 7H, arom. and pyr.), 8.19 and 8.44 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.65 and 11.79 (2s, 1H, NH, sccompare in D_2O). MS: m/z 383 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2,5-dimetil-benzilidene)-idrazide (6 g2).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.30 and 4.70 (2s, 2H, CH_2), 7.15-8.70 (m, 7H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.70 and 11.85 (2s, 1H, NH, sccompare in D_2O). MS: m/z 383 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2-metossi-benzilidene)-idrazide (6 h1).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.28 and 4.71 (2s, 2H, CH_2), 7.0-8.88 (m, 8H, arom. and pyr.), 8.40 and 8.58 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$),

11.75 and 11.84 (2s, 1H, NH, scompare in D₂O). MS: m/z 385 [M^+]. *Anal.* (C₁₇H₁₅N₅O₂S₂): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-metossi-benzilidene)-idrazide (6 h2).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3200, 1680. ¹H-NMR (DMSO/TMS): δ 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.29 and 4.72 (2s, 2H, CH₂), 6.99-8.70 (m, 8H, arom. and pyr. and 1H, CH=N), 11.81 and 11.88 (2s, 1H, NH, scompare in D₂O). MS: m/z 385 [M^+]. *Anal.* (C₁₇H₁₅N₅O₂S₂): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (4-metossi-benzilidene)-idrazide (6 h3).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3210, 1680. ¹H-NMR (DMSO/TMS): δ 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.26 and 4.69 (2s, 2H, CH₂), 7.0-8.70 (m, 8H, arom. and pyr.), 8.03 and 8.22 (2s, 1H, CH=N), 11.73 and 11.76 (2s, 1H, NH, scompare in D₂O). MS: m/z 385 [M^+]. *Anal.* (C₁₇H₁₅N₅O₂S₂): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2,3-dimetossi-benzilidene)-idrazide (6 i1).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3160, 1665. ¹H-NMR (DMSO/TMS): δ 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.27 and 4.70 (2s, 2H, CH₂), 7.12-8.71 (m, 7H, arom. and pyr.), 8.34 and 8.50 (2s, 1H, CH=N), 11.76 and 11.92 (2s, 1H, NH, scompare in D₂O). MS: m/z 415 [M^+]. *Anal.* (C₁₈H₁₇N₅O₃S₂): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2,4-dimetossi-benzilidene)-idrazide (6 i2).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3220, 1670. ¹H-NMR (DMSO/TMS): δ 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.23 and 4.68 (2s, 2H, CH₂), 6.6-8.70 (m, 7H, arom. and pyr.), 8.29 and 8.47 (2s, 1H, CH=N), 11.60 and 11.72 (2s, 1H, NH, scompare in D₂O). MS: m/z 415 [M^+]. *Anal.* (C₁₈H₁₇N₅O₃S₂): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2,5-dimetossi-benzilidene)-idrazide (6 i3).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.27 and 4.70 (2s, 2H, CH_2), 7.0-8.70 (m, 7H, arom. and pyr.), 8.34 and 8.49 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.75 and 11.91 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 415 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3,4-dimetossi-benzilidene)-idrazide (6 i4).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3200, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 3.80 and 3.82 (2s, 6H, 2OCH_3), 4.27 and 4.70 (2s, 2H, CH_2), 7.0-8.70 (m, 7H, arom. and pyr.), 7.97 and 8.2 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.69 and 11.75 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 415 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3,5-dimetossi-benzilidene)-idrazide (6 i5).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3200, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 3.80 (s, 6H, 2OCH_3), 4.29 and 4.71 (2s, 2H, CH_2), 6.8-8.70 (m, 7H, arom. and pyr.), 7.97 and 8.15 (2s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.80 and 11.90 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 415 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3,4,5-trimetossi-benzilidene)-idrazide (6 I).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 6H, 2OCH_3), 4.29 and 4.70 (2s, 2H, CH_2), 7.05-8.80 (m, 6H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.70 and 11.80 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 445 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2-nitro-benzilidene)-idrazide (**6 m1**).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3200, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.32 and 4.72 (2s, 2H, CH_2), 7.50-8.70 (m, 8H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 12.06 and 12.22 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 400 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-nitro-benzilidene)-idrazide (**6 m2**).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.33 and 4.76 (2s, 2H, CH_2), 7.60-8.70 (m, 8H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 12.02 and 12.13 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 400 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (4-nitro-benzilidene)-idrazide (**6 m3**).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3220, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.33 and 4.76 (2s, 2H, CH_2), 7.50-8.70 (m, 8H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 12.08 and 12.18 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 400 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2,4-dinitro-benzilidene)-idrazide (**6 n1**).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3220, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.30 and 4.7 (2s, 2H, CH_2), 7.40-8.80 (m, 7H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 12.24 and 12.40 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 445 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (2,6-dinitro-benzilidene)-idrazide (**6 n2**).

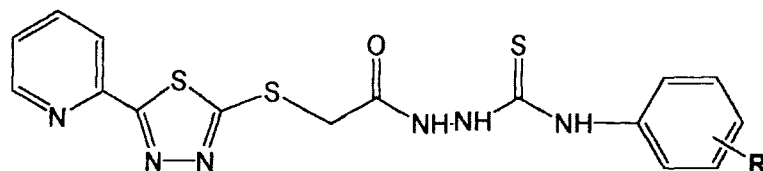
IR (Nujol, cm^{-1}): 3180, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.25 and 4.33 (2s, 2H, CH_2), 7.50-8.60 (m, 7H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 12.18 and 12.20 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 445 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-thiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (4-cloro-3-nitro-benzilidene)-idrazide (6 o).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3220, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/TMS): δ 4.29 and 4.71 (2s, 2H, CH_2), 7.55-8.65 (m, 7H, arom. and pyr. and 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 12.0 and 12.10 (2s, 1H, NH, scompare in D_2O). MS: m/z 434 [M^+], 436. *Anal.* ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}$): C, H, N.

SERIE 7

Precursori TIOSEMICARBAZIDICI



7 a-o

COMP.	R=	P.f. °C	Resa %	Anal.Elem. (C,H,N)
7 a	H	192-194	77.6	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ OS ₃
7 b	2-Cl	196-198	82.7	C ₁₆ H ₁₃ N ₆ OS ₃ Cl
7 c	3-Cl	181-183	73.5	C ₁₆ H ₁₃ N ₆ OS ₃ Cl
7 d	4-Cl	197-199	88.7	C ₁₆ H ₁₃ N ₆ OS ₃ Cl
7 e	2-Br	203-205	81.5	C ₁₆ H ₁₃ N ₆ OS ₃ Br
7 f	3-Br	176-178	57.7	C ₁₆ H ₁₃ N ₆ OS ₃ Br
7 g	4-Br	190-192	87.1	C ₁₆ H ₁₃ N ₆ OS ₃ Br
7 h	2-F	206-208	67.9	C ₁₆ H ₁₃ N ₆ OS ₃ F
7 i	3-F	188-190	54.3	C ₁₆ H ₁₃ N ₆ OS ₃ F
7 l	4-F	196-198	63.7	C ₁₆ H ₁₃ N ₆ OS ₃ F
7 m	2-CH ₃	203-205	74.8	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ OS ₃
7 n	3-CH ₃	177-179	57.7	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ OS ₃
7 o	4-CH ₃	177-179	77.7	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ OS ₃

4-Fenil-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 a).

IR (nujol, cm^{-1}): 3270, 3158, 1683. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ :4.23 (s, 2H, CH_2), 7.12-8.64 (m, 9H, arom. e pir.), 9.56 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^4H), 9.81 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^2H), 10.42 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^1H). MS: m/z 403 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}_3$): C, H, N.

4-(2-Clorofenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 b).

IR (nujol, cm^{-1}): 3305, 3280, 1671. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ :4.23 (s, 2H, CH_2), 7.26-8.61 (m, 8H, arom. e pir.), 9.44 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^4H), 9.97 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^2H), 10.61 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^1H). MS: m/z 437 [MH^+], 439 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{OS}_3\text{Cl}$): C, H, N.

4-(3-Clorofenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 c).

IR (nujol, cm^{-1}): 3257, 3150, 1682. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.22 (s, 2H, CH_2), 7.16-8.64 (m, 8H, arom. e pir.), 9.60 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^4H), 9.96 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^2H), 10.51 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^1H). MS: m/z 437 [MH^+], 439 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{OS}_3\text{Cl}$): C, H, N.

4-(4-Clorofenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 d).

IR (nujol, cm^{-1}): 3297, 3140, 1698. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.21 (s, 2H, CH_2), 7.36-8.64 (m, 8H, arom. e pir.), 9.58 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^4H), 9.87 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^2H), 10.46 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^1H). MS: m/z 437 [MH^+], 439 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{OS}_3\text{Cl}$): C, H, N.

4-(2-Bromofenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 e).

IR (nujol, cm^{-1}): 3330, 3230, 1702. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.22 (s, 2H, CH_2), 7.16-8.62 (m, 8H, arom. e pir.), 9.42 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, N^4H), 9.93 (segn. all. che

scompare in D₂O, 1H, N²H), 10.58 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N¹H). MS: *m/z* 481 [MH⁺], 483 [MH⁺+2]. *Anal.* (C₁₆H₁₃N₆OS₃Br): C, H, N.

4-(3-Bromofenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 f).

IR (nujol, cm⁻¹): 3300, 3160, 1680. ¹H-NMR (DMSO): δ: 4.22 (s, 2H, CH₂), 7.26-8.63 (m, 8H, arom. e pir.), 9.60 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N⁴H), 9.96 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N²H), 10.50 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N¹H). MS: *m/z* 481 [MH⁺], 483 [MH⁺+2]. *Anal.* (C₁₆H₁₃N₆OS₃Br): C, H, N.

4-(4-Bromofenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 g).

IR (nujol, cm⁻¹): 3320, 3233, 1699. ¹H-NMR (DMSO): δ: 4.22 (s, 2H, CH₂), 7.26-8.63 (m, 8H, arom. e pir.), 9.59 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N⁴H), 9.92 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N²H), 10.50 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N¹H). MS: *m/z* 481 [MH⁺], 483 [MH⁺+2]. *Anal.* (C₁₆H₁₃N₆OS₃Br): C, H, N.

4-(2-Fluorofenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 h).

IR (nujol, cm⁻¹): 3340, 3240, 1680. ¹H-NMR (DMSO): δ: 4.21 (s, 2H, CH₂), 7.10-8.64 (m, 8H, arom. e pir.), 9.41 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N⁴H), 9.96 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N²H), 10.57 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N¹H). MS: *m/z* 421 [MH⁺]. *Anal.* (C₁₆H₁₃N₆OS₃F): C, H, N.

4-(3-Fluorofenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 i).

IR (nujol, cm⁻¹): 3295, 3160, 1681. ¹H-NMR (DMSO): δ: 4.23 (s, 2H, CH₂), 6.92-8.64 (m, 8H, arom. e pir.), 9.61 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N⁴H), 9.94 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N²H), 10.50 (segn. all. che scompare in D₂O, 1H, N¹H). MS: *m/z* 421 [MH⁺]. *Anal.* (C₁₆H₁₃N₆OS₃F): C, H, N.

4-(4-Fluorofenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 l).

IR (nujol, cm^{-1}): 3277, 3178, 1685. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.22 (s, 2H, CH_2), 7.00-8.65 (m, 8H, arom. e pir.), 9.56 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^4H), 9.83 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^2H), 10.47 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^1H). MS: m/z 421 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{OS}_3\text{F}$): C, H, N.

4-(2-Metilfenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 m).

IR (nujol, cm^{-1}): 3278, 3165, 1682. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 2.08 (s, 3H, CH_3), 4.20 (s, 2H, CH_2), 7.13-8.64 (m, 8H, arom.e pir.), 9.31 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^4H), 9.68 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^2H), 10.47 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^1H). MS: m/z 417 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}_3$): C, H, N.

4-(3-Metilfenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 n).

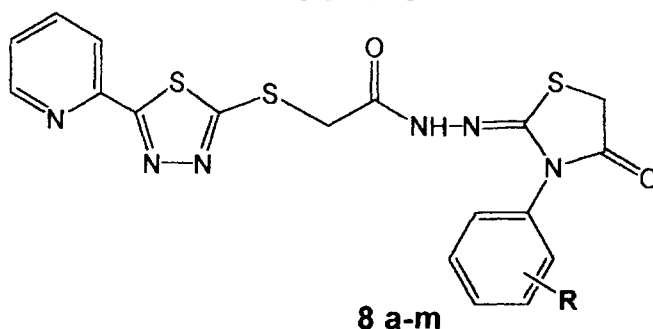
IR (nujol, cm^{-1}): 3280, 3130, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 2.20 (s, 3H, CH_3), 4.23 (s, 2H, CH_2), 6.92-8.60 (m, 8H, arom.e pir.), 9.47 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^4H), 9.77 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^2H), 10.47 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^1H). MS: m/z 417 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}_3$): C, H, N.

4-(4-Metilfenil)-1-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetil]-tiosemicarbazide (7 o).

IR (nujol, cm^{-1}): 3350, 3250, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 2.24 (s, 3H, CH_3), 4.21 (s, 2H, CH_2), 7.07-8.66 (m, 8H, arom.e pir.), 9.46 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^4H), 9.70 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^2H), 10.43 (segn. all. che scompaie in D_2O , 1H, N^1H). MS: m/z 417 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}_3$): C, H, N.

SERIE 8

4-TIAZOLIDINONI



COMP.	R=	P.f. °C	Resa %	Anal.Elem. (C,H,N)
8 a	H	245	25.0	C ₁₈ H ₁₄ N ₆ O ₂ S ₃
8 a1	Isomero E	255-256		
8 a2	Isomero Z	140-143		
8 b	2-Cl	216-218	62.9	C ₁₈ H ₁₃ N ₆ O ₂ S ₃ Cl
8 c	3-Cl	215-217	82.0	C ₁₈ H ₁₃ N ₆ O ₂ S ₃ Cl
8 d	4-Cl	215-217	82.0	C ₁₈ H ₁₃ N ₆ O ₂ S ₃ Cl
8 e	2-Br	205-207	73.3	C ₁₈ H ₁₃ N ₆ O ₂ S ₃ Br
8 f	3-Br	188-190	33.1	C ₁₈ H ₁₃ N ₆ O ₂ S ₃ Br
8 g	4-Br	225-227	88.5	C ₁₈ H ₁₃ N ₆ O ₂ S ₃ Br
8 h	2-F	210-212	22.5	C ₁₈ H ₁₃ N ₆ O ₂ S ₃ F
8 i	2-CH₃	108-110	41.4	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₂ S ₃
8 l	3-CH₃	158-160	73.0	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₂ S ₃
8 m	4-CH₃	218-220	68.7	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₂ S ₃

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-Fenil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene)-idrazide (8 a).

IR (nujol, cm^{-1}): 3200, 1730, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.15-4.35 (d, 4H, CH_2), 6.82-8.61 (m, 8H, arom. e pyr.), 11.18 (segn. all., 1H, NH). MS: m/z 443 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$): C, H, N.

(8 a1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): isomero E: δ : 4.11 (s, 2H, CH_2 tiazol.), 4.36 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6.78-8.61 (m, 8H, arom. e pir.), 11.21 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, NH).

(8 a2). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): isomero Z: δ : 4.14 (s, 4H, CH_2 tiazol., $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.26-8.64 (m, 8H, arom. e pir.), 10.57 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, NH).

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-(2-Clorofenil)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene)-idrazide (8 b).

IR (nujol, cm^{-1}): 3160, 1760, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.17 (s, 2H, CH_2 tiazol.), 4.36 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6.85-8.55 (m, 8H, arom. e pir.), 11.28 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 477 [MH^+], 479 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3\text{Cl}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-(3-Clorofenil)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene)-idrazide (8 c).

IR (nujol, cm^{-1}): 3165, 1740, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.15 (s, 2H, CH_2 tiazol.), 4.35 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6.78-8.63 (m, 8H, arom. e pir.), 11.23 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 477 [MH^+], 479 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3\text{Cl}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-(4-Clorofenil)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene)-idrazide (8 d).

IR (nujol, cm^{-1}): 3160, 1740, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.13 (2s, 4H, CH_2 tiazol., $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.30-8.63 (m, 8H, arom. e pir.), 10.61-10.71 (2 segn. all. che scompaiono in D_2O , 1H, NH-C=O). MS: m/z 477 [MH^+], 479 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3\text{Cl}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-(2-Bromofenil)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene)-idrazide (**8 e**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3160, 1760, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.19 (s, 2H, CH_2 tiazol.), 4.38 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6.86-8.58 (m, 8H, arom. e pir.), 11.30 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, NH) MS: m/z 521 [MH^+], 523 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3\text{Br}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-(3-Bromofenil)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene)-idrazide (**8 f**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3170, 1720, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.13 e 4.15 (2s, 4H, CH_2 tiazol., $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.43-8.65 (m, 8H, arom.e pir.), 10.61-10.71 (2 segn. all. che scompaiono in D_2O , 1H, NH-C=O). MS: m/z 521 [MH^+], 523 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3\text{Br}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-(4-Bromofenil)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene)-idrazide (**8 g**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3160, 1740, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.15 e 4.19 (2s, 4H, CH_2 tiazol., $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.20-8.80 (m, 8H, arom.e pir.), 10.60-10.70 (2 segn. all. che scompaiono in D_2O , 1H, NH-C=O). MS: m/z 521 [MH^+], 523 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3\text{Br}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-(2-Fluorofenil)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene)-idrazide (**8 h**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3160, 1760, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.17 (s, 2H, CH_2 tiazol.), 4.36 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6.80-8.58 (m, 8H, arom. e pir.), 11.29 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, NH) MS: m/z 462 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3\text{F}$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-(2-Metilfenil)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene)-idrazide (**8 i**).

IR (nujol, cm^{-1}): 3160, 1740, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 1.94 (s, 3H, CH_3), 4.13 (s, 2H, CH_2 tiazol.), 4.38 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6.71-8.59 (m, 8H, arom.e pir.), 11.22 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, NH) MS: m/z 458 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-(3-Metilfenil)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene)-idrazide (8 l).

IR (nujol, cm^{-1}): 3170, 1750, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 2.10 (s, 3H, CH_3), 4.11 (s, 2H, CH_2 tiazol.), 4.38 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6.50-8.60 (m, 8H, arom.e pir.), 11.18 (segn. all. che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 458 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$): C, H, N.

Acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (3-(4-Metilfenil)-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene)-idrazide (8 m).

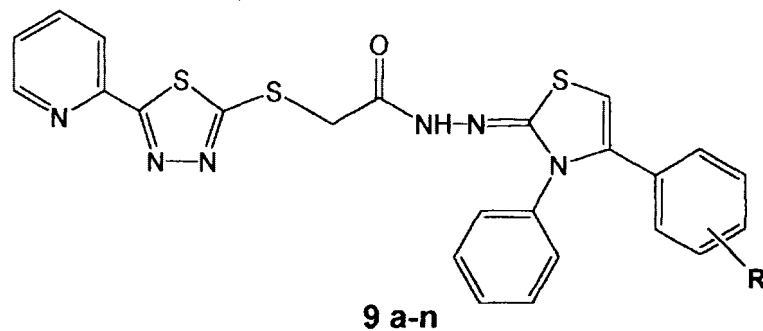
IR (nujol, cm^{-1}): 3170, 1740, 1680. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 2.31 (s, 3H, CH_3), 4.13 e 4.15 (2s, 4H, CH_2 tiazol., $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.11-8.64 (m, 8H, arom.e pir.), 10.56-10.72 (2 segn. all. che scompaiono in D_2O , 1H, NH-C=O). $^{13}\text{C-NMR}$: 26.08, 38.60, 42.20, 125.43, 131.26, 133.19, 134.77, 137.48, 143.32, 143.45, 153.10, 155.44, 164.44, 167.96, 176.42. MS: m/z 458 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$): C, H, N.

2-(3-Fluorofenilamino)-5-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]metil]-1,3,4-ossadiazolo (8).*

mp: 132°-134°C. IR (nujol, cm^{-1}): 3190. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ : 4.83 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6.76-8.65 (m, 8H, arom.e pir.), 10.82 (s, che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 387 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{OS}_2\text{F}$): C, H, N.

SERIE 9

2,3-DIIDROTIAZOLICI



COMP.	R=	P. f. °C	RESA %	ANAL.(C,H,N)
9 a	H	238	51.4	C ₂₄ H ₁₈ ON ₆ S ₃
9 b	2-Cl	210	50.3	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Cl
9 c	3-Cl	226	45.3	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Cl
9 d	4-Cl	235	43.0	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Cl
9 e	2-Br	290	41.0	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Br
9 f	3-Br	220	61.7	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Br
9 g	4-Br	245	55.5	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Br
9 h	2-CH ₃	215	46.4	C ₂₅ H ₂₀ ON ₆ S ₃
9 i	3-CH ₃	178	58.2	C ₂₅ H ₂₀ ON ₆ S ₃
9 l	4-CH ₃	255	39.3	C ₂₅ H ₂₀ ON ₆ S ₃
9 m	3-NO ₂	162	42.0	C ₂₄ H ₁₇ O ₃ N ₇ S ₃ · HBr
9 n	4-NO ₂	210	40.0	C ₂₄ H ₁₇ O ₃ N ₇ S ₃

3,4-Difenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (9 a).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3361, 1712. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.28 (s, 2H, CH_2), 7.14 (s, 1H, CH tiaz.), 7.18-8.66 (m, 14H, arom. e pir.), 11.28 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 503 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ON}_6\text{S}_3$): C, H, N.

[4-(2-Clorofenil)-3fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (9 b).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3378, 1664. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.12 (s, 2H, CH_2), 6.50 (s, 1H, CH tiaz.), 7.18-8.65 (m, 13H, arom. e pir.), 10.41 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 537 [MH^+], 539 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ON}_6\text{S}_3\text{Cl}$): C, H, N.

[4-(3-Clorofenil)-3fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (9 c).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3471, 1721. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.15 (s, 2H, CH_2), 6.63 (s, 1H, CH tiaz.), 6.99-8.65 (m, 13H, arom. e pir.), 10.41 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 537 [MH^+], 539 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ON}_6\text{S}_3\text{Cl}$): C, H, N.

[4-(4-Clorofenil)-3fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (9 d).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3342, 1678. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.24 (s, 2H, CH_2), 6.94 (s, 1H, CH tiaz.), 7.12-8.61 (m, 13H, arom. e pir.), 11.00 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 537 [MH^+], 539 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ON}_6\text{S}_3\text{Cl}$): C, H, N.

[4-(2-Bromofenil)-3fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (9 e).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3342, 1663. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.13 (s, 2H, CH_2), 6.46 (s, 1H, CH tiaz.), 7.20-8.63 (m, 13H, arom. e pir.), 10.39 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 581 [MH^+], 583 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ON}_6\text{S}_3\text{Br}$): C, H, N.

[4-(3-Bromofenil)-3fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (9 f).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3390, 1674. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.11 (s, 2H, CH_2), 6.62 (s, 1H, CH tiaz.), 7.06-8.64 (m, 13H, arom. e pir.), 10.42 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 581 [MH^+], 583 [MH^++2]. *Anal.* ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ON}_6\text{S}_3\text{Br}$) : C, H, N.

[4-(4-Bromofenil)-3fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (9 g).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3279, 1651. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.15 (s, 2H, CH_2), 6.65 (s, 1H, CH tiaz.), 7.04-8.66 (m, 13H, arom. e pir.), 10.53 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 581 [MH^+], 583 [MH^++2]. *Anal.* ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ON}_6\text{S}_3\text{Br}$) : C, H, N.

[4-(2-Metilfenil)-3fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (9 h).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3393, 1657. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 2.08 (s, 3H, CH_3), 4.18 (s, 2H, CH_2), 6.35 (s, 1H, CH tiaz.), 7.03-8.65 (m, 13H, arom. e pir.), 10.32 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 517 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ON}_6\text{S}_3$) : C, H, N.

[4-(3-Metilfenil)-3fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (9 i).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3389, 1677. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 2.11 (s, 3H, CH_3), 4.15 (s, 2H, CH_2), 6.61 (s, 1H, CH tiaz.), 6.82-8.65 (m, 13H, arom. e pir.), 10.57 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 517 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ON}_6\text{S}_3$) : C, H, N.

[4-(4-Metilfenil)-3-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (9 l).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3382, 1692. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 2.16 (s, 3H, CH_3), 4.22 (s, 2H, CH_2), 6.87 (s, 1H, CH tiaz.), 7.01-8.65 (m, 13H, arom. e pir.), 10.98 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): (δ) 21.49, 36.80, 99.81, 120.86, 123.72, 126.69, 128.27, 128.73, 128.82, 129.30, 129.52, 129.68, 137.77, 138.74, 140.50, 148.57, 150.89, 162.95, 167.94, 168.58. MS: m/z 517 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ON}_6\text{S}_3$): C, H, N.

[4-(3-Nitrofenil)-3-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (9 m).

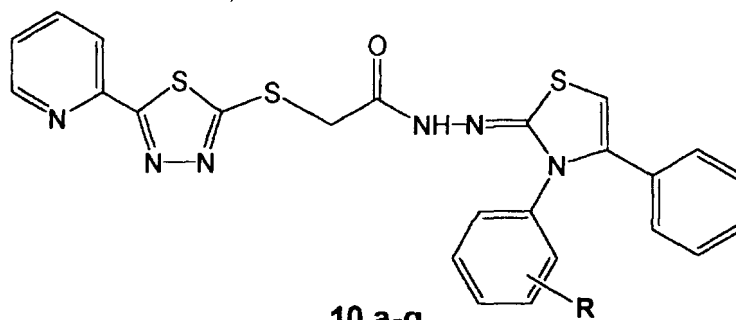
I.R. (nujol, cm^{-1}): 3421, 1718. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.19 (s, 2H, CH_2), 5.73 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH^+), 7.05 (s, 1H, CH tiaz.), 7.35-8.63 (m, 13H, arom. e pir.), 10.83 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 548 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_7\text{S}_3\text{Br}$): C, H, N.

[4-(4-Nitrofenil)-3-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (9 n).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3445, 1638. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.13 (s, 2H, CH_2), 6.82 (s, 1H, CH tiaz.), 7.20-8.66 (m, 13H, arom. e pir.), 10.48 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 548 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_7\text{S}_3$): C, H, N.

SERIE 10

2,3-DIIDROTHIAZOLICI



10 a-q

COMP.	R=	P. f. °C	RESA %	ANAL.(C,H,N)
10 a	H	190-192	43.7	C ₂₄ H ₁₈ ON ₆ S ₃
10 b	2-Cl	250-252	38.7	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Cl · HBr
10 c	3-Cl	248-250	37.3	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Cl · HBr
10 d	4-Cl	274-276	52.6	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Cl · HBr
10 e	2-Br	242-244	41.2	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Br · HBr
10 f	3-Br	276-277	35.3	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Br · HBr
10 g	4-Br	170-182	54.2	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ Br · HBr
10 h	2-F	170-172	47.4	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ F
10 i	3-F	194-196	66.4	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ F
10 l	4-F	253-255	57.8	C ₂₄ H ₁₇ ON ₆ S ₃ F
10 m	2-CH ₃	215°248	38.0	C ₂₅ H ₂₀ ON ₆ S ₃ · HBr
10 n	3-CH ₃	248-250	32.2	C ₂₅ H ₂₀ ON ₆ S ₃ · HBr
10 o	4-CH ₃	280-281	41.4	C ₂₅ H ₂₀ ON ₆ S ₃ · HBr
10 p	3-NO ₂	238-240	56.2	C ₂₄ H ₁₇ O ₃ N ₇ S ₃ · HBr
10 q	4-NO ₂	218-220	44.8	C ₂₄ H ₁₇ O ₃ N ₇ S ₃ · HBr

3,4-Difenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (10 a).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3361, 1712. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.27 (s, 2H, CH_2), 6.82 (s, 1H, CH tiaz.), 7.27-8.68 (m, 14H, arom. e pir.), 11.92 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 503 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ON}_6\text{S}_3$): C, H, N.

[3-(2-Clorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (10 b).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3378, 1664. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.26 (s, 2H, CH_2), 6.79 (s, 1H, CH tiaz.), 7.28-8.64 (m, 13H, arom. e pir.), 8.46 41 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, N^+H), 10.41 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 537 [MH^+], 539 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ON}_6\text{S}_3\text{ClBr}$): C, H, N.

[3-(3-Clorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (10 c).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3471, 1721. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.32 (s, 2H, CH_2), 6.89 (s, 1H, CH tiaz.), 7.29-8.64 (m, 13H, arom., pir., 1H, N^+H , segnale allargato che scompare in D_2O), 12.17 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 537 [MH^+], 539 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ON}_6\text{S}_3\text{ClBr}$): C, H, N.

[3-(4-Clorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (10 d).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3342, 1678. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.29 (s, 2H, CH_2), 6.89 (s, 1H, CH tiaz.), 7.31-8.64 (m, 13H, arom. e pir., 1H, N^+H , segnale allargato che scompare in D_2O), 12.10 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 537 [MH^+], 539 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ON}_6\text{S}_3\text{ClBr}$): C, H, N.

[3-(2-Bromofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (10 e).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3342, 1663. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.26 (s, 2H, CH_2), 6.79 (s, 1H, CH tiaz.), 7.22-8.64 (m, 13H, arom. e pir.), 10.07 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, N^+H), 11.98 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 581 [MH^+], 583 [MH^++2]. *Anal.* ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ON}_6\text{S}_3\text{Br}_2$) : C, H, N.

[3-(3-Bromofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (10 f).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3390, 1674. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.29 (s, 2H, CH_2), 6.90 (s, 1H, CH tiaz.), 7.18-8.65 (m, 13H, arom. e pir.), 9.02 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, N^+H), 12.04 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 581 [MH^+], 583 [MH^++2]. *Anal.* ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ON}_6\text{S}_3\text{Br}_2$) : C, H, N.

[3-(4-Bromofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (10 g).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3279, 1651. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.25 (s, 2H, CH_2), 6.81 (s, 1H, CH tiaz.), 7.14-8.66 (m, 13H, arom. e pir., 1H, N^+H , segnale allargato che scompare in D_2O), 11.86 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 581 [MH^+], 583 [MH^++2]. *Anal.* ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ON}_6\text{S}_3\text{Br}_2$) : C, H, N.

[3-(2-Fluorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (10 h).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3342, 1663. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.19 (s, 2H, CH_2), 6.37 (s, 1H, CH tiaz.), 7.0-8.62 (m, 13H, arom. e pir.), 11.39 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 581 [MH^+], 583 [MH^++2]. *Anal.* ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ON}_6\text{S}_3\text{F}$) : C, H, N.

[3-(3-Fluorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (10 i).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3342, 1663. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.28 (s, 2H, CH_2), 6.83 (s, 1H, CH tiaz.), 7.08-8.64 (m, 13H, arom. e pir.), 10.36 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 581 [MH^+], 583 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ON}_6\text{S}_3\text{F}$) : C, H, N.

[3-(4-Fluorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico (10 l).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3342, 1663. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 4.33 (s, 2H, CH_2), 7.06 (s, 1H, CH tiaz.), 7.31-8.66 (m, 13H, arom. e pir.), 12.30 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 581 [MH^+], 583 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ON}_6\text{S}_3\text{F}$) : C, H, N.

[3-(2-Metilfenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (10 m).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3393, 1657. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 2.18 (s, 3H, CH_3), 4.28 (s, 2H, CH_2), 7.0 (s, 1H, CH tiaz.), 7.20-8.64 (m, 13H, arom. e pir., 1H, N^+H , segnale allargato che scompare in D_2O), 12.30 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 517 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ON}_6\text{S}_3\text{Br}$) : C, H, N.

[3-(3-Metilfenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (10 n).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3389, 1677. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 2.31 (s, 3H, CH_3), 4.35 (s, 2H, CH_2), 7.11 (s, 1H, CH tiaz.), 7.23-8.66 (m, 13H, arom. e pir., 1H, N^+H , segnale allargato che scompare in D_2O), 12.39 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 517 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ON}_6\text{S}_3\text{Br}$) : C, H, N.

[3-(4-Metilfenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (10 o).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3382, 1692. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 2.31 (s, 3H, CH_3), 4.28 (s, 2H, CH_2),

6.98 (s, 1H, CH tiaz.), 7.29-8.68 (m, 13H, arom. e pir., 1H, N⁺H, segnale allargato che scompare in D₂O), 12.15 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO): (δ) 21.45, 38.95, 101.79, 120.88, 124.19, 126.80, 127.77, 129.09, 129.35, 130.72, 131.46, 138.16, 138.81, 141.11, 148.45, 150.91, 162.12, 166.98, 167.20, 170.92. MS: *m/z* 517 [MH⁺]. *Anal.* (C₂₅H₂₁ON₆S₃Br) : C, H, N.

[3-(3-Nitrofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (10 p).

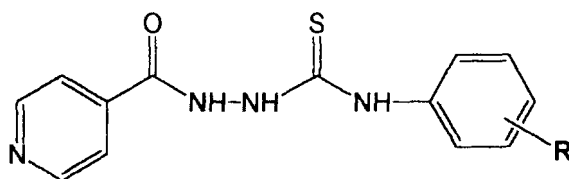
I.R. (nujol, cm⁻¹): 3421, 1718. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 4.30 (s, 2H, CH₂), 6.83 (s, 1H, CH tiaz.), 7.29-8.60 (m, 13H, arom. e pir.), 9.47 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, NH⁺), 11.95 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, NH). MS: *m/z* 548 [MH⁺]. *Anal.* (C₂₄H₁₈O₃N₇S₃Br) : C, H, N.

[3-(4-Nitrofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil]-acetico bromidrato (10 q).

I.R. (nujol, cm⁻¹): 3445, 1638. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 4.20 (s, 2H, CH₂), 6.79 (s, 1H, CH tiaz.), 7.29-8.61 (m, 13H, arom. e pir.), 9.68 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, NH⁺), 11.90 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, NH). MS: *m/z* 548 [MH⁺]. *Anal.* (C₂₄H₁₈O₃N₇S₃Br) : C, H, N.

SERIE 16

TIOSEMICARBAZIDI (DER. DELL'ISONIAZIDE)



16 a-q

COMP.	R=	P.f. °C	RESA %	ANAL.(C,H,N)
16 a	H	194-196	92.3	C ₁₃ H ₁₂ ON ₄ S
16 b	2-Cl	192-194	77.8	C ₁₃ H ₁₁ ON ₄ SCl
16 c	3-Cl	194-196	76.9	C ₁₃ H ₁₁ ON ₄ SCl
16 d	4-Cl	192-194	92.8	C ₁₃ H ₁₁ ON ₄ SCl
16 e	2-Br	196-198	87.5	C ₁₃ H ₁₁ ON ₄ SBr
16 f	3-Br	198-200	82.4	C ₁₃ H ₁₁ ON ₄ SBr
16 g	4-Br	190-192	94.3	C ₁₃ H ₁₁ ON ₄ SBr
16 h	2-F	196-198	70,9	C ₁₃ H ₁₁ ON ₄ SF
16 l	3-F	187-189	63.3	C ₁₃ H ₁₁ ON ₄ SF
16 l	4-F	200-202	58.6	C ₁₃ H ₁₁ ON ₄ SF
16 m	2-CH ₃	194-196	72.6	C ₁₄ H ₁₄ ON ₄ S
16 n	3-CH ₃	197-199	74.8	C ₁₄ H ₁₄ ON ₄ S
16 o	4-CH ₃	196-198	92.2	C ₁₄ H ₁₄ ON ₄ S
16 p	3-NO ₂	208-210	91.2	C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₅ S
16 q	4-NO ₂	210-212	94.4	C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₅ S

4-Fenil-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 a).

I.R. (nujol, cm⁻¹): 3222, 3115, 1682. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 7.12-7.36 (m, 5H, arom.), 7.81 (d, 2H, H₃-H₅ pir), 8.73 (d, 2H, H₂-H₆ pir.), 9.79 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N⁴-H), 9.84 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N²-H), 10.83 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N¹-H). MS: m/z 273 [MH⁺]. Anal. (C₁₃H₁₂ON₄S): C, H, N.

4-(2-Clorofenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 b).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3298, 3150, 1682. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 7.17-7.58 (m, 4H, arom.), 7.83 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir), 8.75 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 9.93 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^4\text{-H}$), 10.00 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 10.90 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^1\text{-H}$). MS: m/z 307 [MH^+], 309 [MH^++2].
Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}_4\text{SCI}$): C, H, N.

4-(3-Clorofenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 c).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3298, 3130, 1683. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 7.19-7.56 (m, 4H, arom.), 7.81 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir), 8.73 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 9.90 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^4\text{-H}$), 9.97 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 10.87 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^1\text{-H}$). MS: m/z 307 [MH^+], 309 [MH^++2].
Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}_4\text{SCI}$): C, H, N.

4-(4-Clorofenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 d).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3225, 3091, 1673. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 7.33-7.49 (m, 4H, arom), 7.82 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.), 8.74 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 9.91 (segnale allargato che scompare in D_2O , s, 2H, $\text{N}^2\text{-H -CS-N}^4\text{-H}$), 10.87 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^1\text{-H}$). MS: m/z 307 [MH^+], 309 [MH^++2]. *Anal.* ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}_4\text{SCI}$): C, H, N.

4-(2-Bromofenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 e).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3258, 3110, 1683. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 7.25-7.66 (m, 4H, arom), 7.81 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.),. 8.74 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 9.89 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^4\text{-H}$), 9.98 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 10.87 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^1\text{-H}$). MS: m/z 351 [MH^+], 353 [MH^++2].
Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}_4\text{SBr}$): C, H, N.

4-(3-Bromofenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 f).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3350, 3150, 1683. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 7.25-7.66 (m, 4H, arom), 7.81 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.),. 8.74 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 9.89 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^4\text{-H}$), 9.98 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 10.87

(segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N¹-H). MS: *m/z* 351 [MH⁺], 353 [MH⁺+2].
Anal. (C₁₃H₁₁ON₄SBr): C, H, N.

4-(4-Bromofenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 g).

I.R. (nujol, cm⁻¹); 3350, 3115, 1671. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 7.36-7.51 (m, 4H, arom), 7.81 (d, 2H, H₃-H₅ pir.), 8.74 (d, 2H, H₂-H₆ pir.), 9.88 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N⁴-H), 9.92 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N²-H), 10.86 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N¹-H). MS: *m/z* 351 [MH⁺], 353 [MH⁺+2].
Anal. (C₁₃H₁₁ON₄SBr): C, H, N.

4-(2-Fluorofenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 h).

I.R. (nujol, cm⁻¹); 3261, 3130, 1681. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 7.18-7.24 (m, 4H, arom), 7.81 (d, 2H, H₃-H₅ pir.), 8.72 (d, 2H, H₂-H₆ pir.), 9.66 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N⁴-H), 9.96 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N²-H), 10.90 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N¹-H). MS: *m/z* 291 [MH⁺].
Anal. (C₁₃H₁₁ON₄SF): C, H, N.

4-(3-Fluorofenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 i).

I.R. (nujol, cm⁻¹); 3259, 3120, 1673. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 7.00-7.39 (m, 4H, arom), 7.82 (d, 2H, H₃-H₅ pir.), 8.75 (d, 2H, H₂-H₆ pir.), 9.96 (segnale allargato che scompare in D₂O, 2H, N⁴-H -CS- N²-H), 10.88 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N¹-H). MS: *m/z* 291 [MH⁺].
Anal. (C₁₃H₁₁ON₄SF): C, H, N.

4-(4-Fluorofenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 l).

I.R. (nujol, cm⁻¹); 3270, 3130, 1682. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 7.08-7.36 (m, 4H, arom), 7.80 (d, 2H, H₃-H₅ pir.), 8.73 (d, 2H, H₂-H₆ pir.), 9.84 (segnale allargato che scompare in D₂O, 2H, N⁴-H -CS- N²-H), 10.84 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N¹-H). MS: *m/z* 291 [MH⁺].
Anal. (C₁₃H₁₁ON₄SF): C, H, N.

4-(2-Metilfenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 m).

I.R. (nujol, cm⁻¹); 3334, 3120, 1681. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 2.14 (s, 3H, CH₃), 7.08-7.36 (m, 4H, arom), 7.80 (d, 2H, H₃-H₅ pir.), 8.73 (d, 2H, H₂-H₆ pir.), 9.84 (segnale allargato

che scompare in D₂O, 2H, N⁴-H -CS- N²-H), 10.84 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N¹-H). MS: *m/z* 287 [MH⁺]. *Anal.* (C₁₄H₁₃ON₄S): C, H, N.

4-(3-Metilfenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 n).

I.R. (nujol, cm⁻¹); 3294, 3115, 1678. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 2.25 (s, 3H, CH₃), 6.93-7.20 (m, 4H, arom), 7.81 (d, 2H, H₃-H₅ pir.), 8.74 (d, 2H, H₂-H₆ pir), 9.75 (segnale allargato che scompare in D₂O, 2H, N⁴-H -CS- N²-H), 10.81 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N¹-H). MS: *m/z* 287 [MH⁺]. *Anal.* (C₁₄H₁₃ON₄S): C, H, N.

4-(4-Metilfenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 o).

I.R. (nujol, cm⁻¹); 3290, 3120, 1673. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 2.25 (s, 3H, CH₃), 7.09-7.30 (m, 4H, arom), 7.83 (d, 2H, H₃-H₅ pir.), 8.75 (d, 2H, H₂-H₆ pir), 9.75 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N⁴-H), 9.84 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N²-H), 10.84 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N¹-H). MS: *m/z* 287 [MH⁺]. *Anal.* (C₁₄H₁₃ON₄S): C, H, N.

4-(3-Nitrofenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 p).

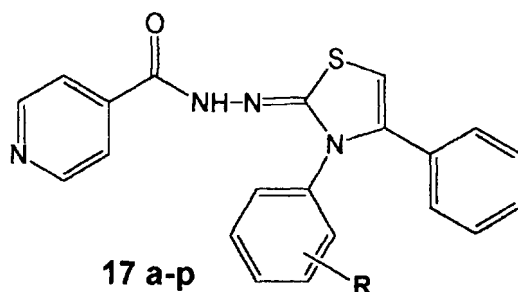
I.R. (nujol, cm⁻¹); 3280, 3110, 1671. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 7.55-7.85 (m, 4H, arom), 7.96 (d, 2H, H₃-H₅ pir.), 8.76 (d, 2H, H₂-H₆ pir.), 10.16 (segnale allargato che scompare in D₂O, 2H, N⁴-H -CS-N²-H), 10.95 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N¹-H). MS: *m/z* 318 [MH⁺]. *Anal.* (C₁₃H₁₃O₃N₅S): C, H, N.

4-(4-Nitrofenil)-1-isonicotinoil-tiosemicarbazide (16 q).

I.R. (nujol, cm⁻¹); 3270, 3200, 1680. ¹H-NMR (DMSO): (δ) 7.81-7.88 (m, 4H, arom), 8.19 (d, 2H, H₃-H₅ pir.), 8.76 (d, 2H, H₂-H₆ pir), 10.15 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N⁴-H), 10.24 (segnale allargato che scompare D₂O, 1H, N²-H), 10.97 (segnale allargato che scompare in D₂O, 1H, N¹-H)MS: *m/z* 318 [MH⁺]. *Anal.* (C₁₃H₁₃O₃N₅S): C, H, N.

SERIE 17

2,3-DIIDROTHIAZOLICI (DER. DELL'ISONIAZIDE)



COMP.	R=	P.f. °C	RESA %	ANAL.(C,H,N)
17 a	H	186-188	23.8	C ₂₁ H ₁₆ O ₄ S
17 b	2-Cl	155-157	6.3	C ₂₁ H ₁₅ O ₄ SCl
17 c	3-Cl	163-165	11.5	C ₂₁ H ₁₅ O ₄ SCl
17 d	4-Cl	170-172	11.3	C ₂₁ H ₁₅ O ₄ SCl
17 e	2-Br	200-202	12.5	C ₂₁ H ₁₅ O ₄ SBr
17 f	3-Br	194-196	7.8	C ₂₁ H ₁₅ O ₄ SBr
17 g	4-Br	170-172	12.8	C ₂₁ H ₁₅ O ₄ SBr
17 h	2-F	198-200	31.9	C ₂₁ H ₁₅ O ₄ SF
17 i	3-F	172-174	12.3	C ₂₁ H ₁₅ O ₄ SF
17 l	4-F	142-144	10.4	C ₂₁ H ₁₅ O ₄ SF
17 m	2-CH ₃	178-180	14.8	C ₂₂ H ₁₈ O ₄ S
17 n	3-CH ₃	239-241	33.4	C ₂₂ H ₁₈ O ₄ S
17 o	4-CH ₃	164-166	14.5	C ₂₂ H ₁₈ O ₄ S
17 p	3-NO ₂	116-118	28.1	C ₂₁ H ₁₅ O ₃ N ₅ S

(3,4-Difenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene)-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 a).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3445, 1654. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 6.54 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.16-7.34 (m, 10H, arom.), 7.68 (d, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir.), 8.68 (d, 2H, H_2-H_6 pir.), 10.98 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 373 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$): C, H, N.

[3-(2-Clorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 b).

I.R.(nujol, cm^{-1}): 3450, 1649. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 6.56 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.21-7.43 (m, 9H, arom.), 7.68 (d, 2H, H_3-H_5 pir), 8.67 (d, 2H, H_2-H_6 pir), 11.03 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 407 [MH^+], 409 [MH^++2]. *Anal.* ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OSCl}$): C, H, N.

[3-(3-Clorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 c).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3445, 1650. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 6.56 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.11-7.43 (m, 9H, arom.), 7.68 (d, 2H, H_3-H_5 pir.), 8.68 (d, 2H, H_2-H_6 pir.), 11.04 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 407 [MH^+], 409 [MH^++2]. *Anal.* ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OSCl}$): C, H, N.

[3-(4-Clorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 d).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3394, 1650. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 6.55 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.18-7.42 (m, 9H, arom.), 7.70 (d, 2H, H_3-H_5 pir.), 8.69 (d, 2H, H_2-H_6 pir.), 11.02 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 407 [MH^+], 409 [MH^++2]. *Anal.* ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OSCl}$): C, H, N.

[3-(2-Bromofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 e).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3450, 1645. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 6.54 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.21-7.64 (m, 9H, arom.), 7.69 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.), 8.67 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 11.02 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 451 [MH^+], 453 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OSBr}$): C, H, N.

[3-(3-Bromofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 f).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3430, 1653. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 6.55 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.17-7.55 (m, 9H, arom.), 7.68 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.), 8.68 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 11.02 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 451 [MH^+], 453 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OSBr}$): C, H, N.

[3-(4-Bromofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 g).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3403, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 6.56 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.16-7.59 (m, 9H, arom.), 7.70 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.), 8.69 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 11.01 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 451 [MH^+], 453 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OSBr}$): C, H, N.

[3-(2-Fluorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 h).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3503, 1645. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 6.56 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.19-7.46 (m, 9H, arom.), 7.69 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.), 8.68 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 11.04 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 391 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OSF}$): C, H, N.

[3-(3-Fluorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 i).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3427, 1648. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 6.57 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.00-7.38 (m, 9H, arom.), 7.70 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.), 8.69 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 11.03 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 391 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OSF}$): C, H, N.

[3-(4-Fluorofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 l).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3384, 1651. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 6.54 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.13-7.32 (m, 9H, arom.), 7.69 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.), 8.68 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 11.00 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 391 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OSF}$): C, H, N.

[3-(2-Metilfenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 m).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3441, 1638. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 2.21 (s, 3H, CH_3), 6.54 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.14-7.19 (m, 9H, arom.), 7.68 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.), 8.67 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 10.98 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 387 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$): C, H, N.

[3-(3-Metilfenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 n).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3446, 1669. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 2.21 (s, 3H, CH_3), 6.52 (s, 1H, CH, tiazol.), 6.94-7.20 (m, 9H, arom.), 7.69 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.), 8.68 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 10.98 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 387 [MH^+] (calcolato per $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ON}_4\text{S}$)

[3-(4-Metilfenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 o).

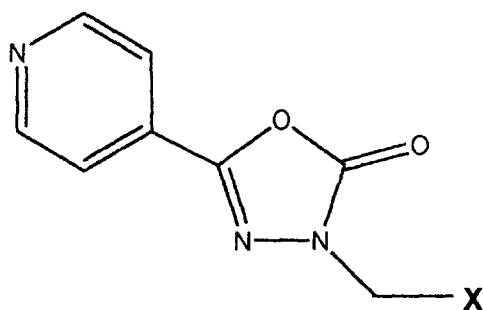
I.R. (nujol, cm^{-1}): 3408, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 2.23 (s, 3H, CH_3), 6.51 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.10-7.21 (m, 9H, arom.), 7.69 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.), 8.69 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 10.95 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): (δ) 21.43, 99.71, 121.85, 128.87, 129.01, 129.08, 129.19, 130.09, 131.4, 135.6, 137.95, 140.26, 141.53, 150.91, 161.12, 169.67. MS: m/z 387 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$): C, H, N.

[3-(3-Nitrofenil)-4-fenil-2,3-diidro-tiazol-2-ilidene]-idrazide dell'acido piridin-4-carbossilico (17 p).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 3177, 1686, 1564, 1348. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): (δ) 6.58 (s, 1H, CH, tiazol.), 7.39-7.70 (m, 9H, arom.), 7.87 (d, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$ pir.), 8.75 (d, 2H, $\text{H}_2\text{-H}_6$ pir.), 11.91 (segnale allargato che scompare in D_2O , 1H, NH). MS: m/z 418 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$): C, H, N.

SERIE 18

5-(PIRIDIN-4-IL)-3H-1,3,4-OSSADIAZOL-2-ONI-3-SOSTITUITI (DER.
DELL'ISONIAZIDE)



18 a-n

COMP.	X=	P.f. °C	RESA %	ANAL.(C,H,N)
18 a	4-ACETILPIPERAZINA	174-176	64.3	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N ₅
18 b	TIOMORFOLINA	150-154	35.3	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₄ S
18 c	4-METILPIPERIDINA	144-146	32.3	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₄
18 d	MORFOLINA	168-170	81.2	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ N ₄
18 e	3-METILPIPERIDINA	85-86	34.6	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₄
18 f	4-BENZILPIPERIDINA	140-141	25.2	C ₂₀ H ₂₂ O ₂ N ₄
18 g	ESAMETILENINAMINA	65-66	21.5	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₄
18 h	2-METILPIPERIDINA	87-90	59.7	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₄
18 i	PIPERIDINA	168-170	29.6	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N ₄
18 l	4-METILPIPERAZINA	138-140	12.5	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₅
18 m	1,2,3,4- TETRAIDROISOCINOLINA	154-155	36.2	C ₁₇ H ₁₆ O ₂ N ₄
18 n	4-BENZILPIPERAZINA	173-175	34.5	C ₁₉ H ₂₁ O ₂ N ₅

3-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 a).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 1770, 1647. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 1.99 (s, 3H, CH_3), 2.66 (d, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ piperaz., $J_{2,3} = 5.49$; $J_{2,2} = J_{6,6} = 10.43$), 2.70 (d, 2H, $\text{H}_2' - \text{H}_6'$ piperaz., $J_{2',3'} = 5.49$; $J_{2,2'} = J_{6,6'} = 10.43$), 3.36-3.47 (t, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ piperaz., $J_{3,2} = J_{5,6} = 5.49$; $J_{3,3} = J_{5,5} = 9.88$), 3.51-3.63 (t, 2H, $\text{H}_3' - \text{H}_5'$ piperaz., $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 5.49$; $J_{3,3'} = J_{5,5'} = 9.88$), 4.70 (s, 2H, CH_2 esocicl.), 7.62 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.39$; $J_{3,5} = 1.64$) 8.71 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.39$; $J_{2,6} = 1.64$). MS: m/z 304 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$): C, H, N.

3-Tiomorfolin-4-ilmetil-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 b).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 1767. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 2.66 (t, 4H, $\text{H}_{2,2'} - \text{H}_{6,6'}$ tiom., $J_{2,3} = J_{2',3'} = J_{5,6} = J_{5',6'} = 4.94$; $J_{2,2'} = J_{6,6'} = 10.43$), 3.0 (t, 4H, $\text{H}_{3,3'} - \text{H}_{5,5'}$ tiom., $J_{3,2} = J_{3',2'} = J_{6,5} = J_{6',5'} = 4.94$; $J_{3,3'} = J_{5,5'} = 9.88$), 4.70 (s, 2H, CH_2 esocicl.), 7.67 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.39$; $J_{3,5} = 1.64$), 8.75 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.39$; $J_{2,6} = 1.64$). MS: m/z 279 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$): C, H, N.

3-(4-Metil-piperidin-1-ilmetil)-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 c).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 1782. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 0.89 (d, 3H, CH_3), 1.14-1.25 (m, 3H, $\text{H}_3 - \text{H}_4$, H_5 metilpip.), 1.62 (d, 2H, $\text{H}_3' - \text{H}_5'$ metilpip.), 2.38 (t, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ metilpip.), 2.94-3.0 (d, 2H, $\text{H}_2' - \text{H}_6'$ metilpip.), 4.70 (s, 2H, CH_2 esocicl.), 7.65 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.39$; $J_{3,5} = 1.64$), 8.74 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.39$; $J_{2,6} = 1.64$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 22.0, 30.2, 34.2, 50.72, 68.58, 119.17, 131.15, 150.75, 150.98, 153.97. MS: m/z 275 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$): C, H, N.

3-Morfolin-4-ilmetil-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 d).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 1770. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 2.71 (d, 4H, morf. $\text{H}_{3,3'} - \text{H}_{5,5'}$, $J_{3,2} = J_{3',2'} = J_{5,6} = J_{5',6'} = 4.39$; $J_{3,3'} = J_{5,5'} = 9.27$), 3.67 (d, 4H, $\text{H}_{2,2'} - \text{H}_{6,6'}$ morf., $J_{2,3} = J_{2',3'} = J_{6,5} = J_{6',5'} = 4.39$; $J_{2,2'} = J_{6,6'} = 9.27$), 4.69 (s, 2H, CH_2 esocicl.), 7.65 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.39$; $J_{3,5} = 1.64$), 8.75 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.39$; $J_{2,6} = 1.64$). MS: m/z 263 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$): C, H, N.

3-(3-Metilpiperidin-1-ilmetil)-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 e).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 1790. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 0.81 (d, 4H, CH_3 e H_4 , $J_{\text{Met},3} = 6.59$), 1.5 - 1.7 (m, 4H, $\text{H}_3 - \text{H}_4' - \text{H}_{5,5'}$ metilpip.), 1.95 (t, 1H, H_2 , metilpip.), 2.11 (t, 1H, H_6 , metilpip.), 2.88 (dd, 2H, $\text{H}_{2,6}$ metilpip.), 4.67 (s, 2H, CH_2 esocicl.), 7.67 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.39$; $J_{3,5} = 1.64$), 8.75 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.39$; $J_{2,6} = 1.64$). MS: m/z 275 [MH^+].
Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$): C, H, N.

3-(4-Benzilpiperidin-1-ilmetil)-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 f).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 1778. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 1.19 - 1.28 (m, 2H, pip. $\text{H}_3 - \text{H}_5$), 1.57 - 1.76 (m, 3H, $\text{H}_{3'} - \text{H}_{5'}$ e H_4), 2.36 (t, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pip.), 2.51 (d, 2H, $\text{H}_{2'} - \text{H}_{6'}$), 3.0 (d, 2H, CH_2 benzilpip. $J_{a,a} = 12.20$), 4.71 (s, 2H, CH_2 esocicl.), 7.0-7.30 (m, 5H, arom. Benzilpip.), 7.65 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.39$; $J_{3,5} = 1.64$), 8.70 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.39$; $J_{2,6} = 1.64$). MS: m/z 352 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$): C, H, N.

3-Azepan-1-ilmetil-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 g).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 1818. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 1.54 (m. all., 8H, esametil. $\text{H}_{3,3'} \rightarrow \text{H}_{6,6'}$), 2.89 (m. all., 4H, $\text{H}_{2,2'} - \text{H}_{7,7'}$ esametil.), 4.78 (s, 2H, CH_2 esocicl.), 7.66 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.60$; $J_{3,5} = 1.64$), 8.72 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.60$; $J_{2,6} = 1.64$). MS: m/z 275 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$): C, H, N.

3-(2-Metilpiperidin-1-ilmetil)-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 h).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 1780. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 1.20 - 1.81 (m, 6H, CH_3 e $\text{H}_3 - \text{H}_4 - \text{H}_5$), 1.5 - 1.7 (m, 3H, $\text{H}_{3'} - \text{H}_{4'} - \text{H}_{5'}$ metilpip.), 2.47 (m, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$, metilpip.), 3.04 (dd, 1H, H_6 , metilpip.), 4.70 (d, 1H, H_a CH_2 esocicl., $J_{a,a} = 14.3$), 5.04 (d, 1H, $\text{H}_{a'}$ CH_2 esocicl., $J_{a',a} = 14.3$), 7.68 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.57$; $J_{3,5} = 1.46$), 8.75 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.57$; $J_{2,6} = 1.46$). MS: m/z 275 [MH^+]. *Anal.* ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$): C, H, N.

3-Piperidin-1-ilmetil-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 i).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 1753. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 1.38 (dd all., 2H, $\text{H}_{4,4'}$ pip., $J_{4,3} = J_{4,3'} = J_{4,5} = J_{4,5'} = 4.39$; $J_{4,4'} = 10.98$), 1.56 (dd all., 4H, $\text{H}_{3,3'} - \text{H}_{5,5'}$ pip., $J_{3,2} = J_{3,2'} = J_{5,6} = J_{5,6'} = 5.12$; $J_{3,3'} = J_{5,5'} = 10.25$), 2.68 (t, 4H, $\text{H}_{2,2'} - \text{H}_{6,6'}$ pip., $J_{2,3} = J_{2,3'} = J_{6,5} = J_{6,5'} = 5.12$; $J_{2,2'} = J_{6,6'} = 10.25$), 4.70 (s, 2H, CH_2 esocicl.), 7.68 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.39$; $J_{3,5} = 1.46$), 8.75 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.39$; $J_{2,6} = 1.46$). MS: m/z 261 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$): C, H, N.

3-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 l).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 1783. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.42 (d all., 4H, $\text{H}_{3,3'} - \text{H}_{5,5'}$ metilpiperaz., $J_{3,2} = J_{3,2'} = 4.88$), 2.77 (d all., 4H, $\text{H}_{2,2'} - \text{H}_{6,6'}$ metilpiperaz., $J_{2,3} = J_{2,3'} = 4.88$), 4.72 (s, 2H, CH_2 esocicl.), 7.65 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.27$; $J_{3,5} = 1.83$), 8.73 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.27$; $J_{2,6} = 1.83$). MS: m/z 276 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$): C, H, N.

3-(3,4-Diidro-1H-isochinolin-2-ilmetil)-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 m).

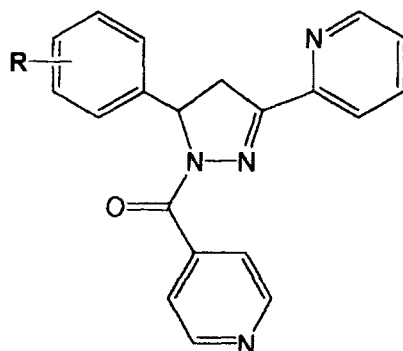
I.R. (nujol, cm^{-1}): 1771. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 2.93 (d, 2H, $\text{H}_{4,4'}$ tetraidroisoch., $J_{4,3} = J_{4,3'} = 5.49$; $J_{4,4'} = 11.59$), 3.05 (d, 2H, $\text{H}_{3,3'}$ tetraidroisoch., $J_{3,4} = J_{3,4'} = 5.49$; $J_{3,3'} = 12.20$), 3.95 (segn. all., 2H, $\text{H}_{1,1'}$ tetraidroisoch.), 4.92 (s, 2H, CH_2 esocicl.), 7.02-7.24 (m, 4H, arom. Tetraidroisoch.), 7.69 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.27$; $J_{3,5} = 1.83$), 8.75 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.27$; $J_{2,6} = 1.83$). MS: m/z 309 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$): C, H, N.

3-(4-Benzilpiperazin-1-ilmetil)-5-piridin-4-il-3H-[1,3,4]ossadiazol-2-one (18 n).

I.R. (nujol, cm^{-1}): 1771. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (δ) 2.46 (segn. all., 4H, $\text{H}_{3,3'} - \text{H}_{5,5'}$ benzilpip.), 2.76 (segn. all., 4H, $\text{H}_{2,2'} - \text{H}_{6,6'}$ benzilpip.), 4.72 (s, 2H, CH_2 esocicl.), 7.25 (m, 5H, arom. Benzilpip.) 7.65 (dd, 2H, $\text{H}_3 - \text{H}_5$ pir., $J_{3,2} = 4.42$; $J_{3,5} = 1.65$), 8.74 (dd, 2H, $\text{H}_2 - \text{H}_6$ pir., $J_{2,3} = 4.42$; $J_{2,6} = 1.65$). MS: m/z 352 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$): C, H, N.

SERIE 19

4,5-DIIDROPIRAZOLI-1,3,5-TRISOSTITUITI



19 a-o

COMP.	R=	RESA%	P.f.°C	FORMULA BRUTA
19 a	H	52.0	186-189	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O
19 b	2-Cl	69.0	181-183	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ OCl
19 c	3-Cl	35.0	126-129	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ OCl
19 d	4-Cl	65.0	218-220	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ OCl
19 e	2-Br	60.0	162-164	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ OBr
19 f	3-Br	33.0	115-117	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ OBr
19 g	4-Br	62.0	234-236	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ OBr
19 h	2-F	40.0	174-177	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ OF
19 i	3-F	38.0	178-181	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ OF
19 l	4-F	69.0	194-197	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ OF
19 m	2-CH ₃	42.0	156-158	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O
19 n	3-CH ₃	40.0	171-173	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O
19 o	4-CH ₃	41.0	213-216	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O

1-Isonicotinoil-5-Fenil-3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 a).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1647. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 3.46 (dd, 1H, H_A , upfield H of CH_2 ; $J_{\text{AB}} = 18.68$, $J_{\text{AX}} = 5.13$ Hz), 3.92 (dd, 1H, H_B , downfield H of CH_2 ; $J_{\text{BA}} = 18.68$, $J_{\text{BX}} = 11.72$ Hz), 5.80 (dd, 1H, H_X , CH; $J_{\text{XA}} = 5.13$, $J_{\text{XB}} = 11.72$ Hz), 7.25-8.75 (m, 13H, arom. and pyr). MS: m/z 328 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$): C, H, N.

5-(2-Clorofenil)-1-isonicotinoil -3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 b).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1623. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 3.30 (dd, 1H, H_A ; $J_{\text{AB}} = 18.68$, $J_{\text{AX}} = 5.13$ Hz), 3.95 (dd, 1H, H_B ; $J_{\text{BA}} = 18.68$, $J_{\text{BX}} = 11.62$ Hz), 6.04 (dd, 1H, H_X ; $J_{\text{XA}} = 5.13$, $J_{\text{XB}} = 11.62$ Hz), 7.13-8.69 (m, 12H, arom. and pyr). MS: m/z 362, [M^+], 364. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OCl}$): C, H, N.

5-(3-Clorofenil)-1-isonicotinoil -3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 c).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1650. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 3.40 (dd, 1H, H_A ; $J_{\text{AB}} = 18.62$, $J_{\text{AX}} = 5.19$ Hz), 3.93 (dd, 1H, H_B ; $J_{\text{BA}} = 18.62$, $J_{\text{BX}} = 11.60$ Hz), 5.74 (dd, 1H, H_X ; $J_{\text{XA}} = 5.19$, $J_{\text{XB}} = 11.60$ Hz), 7.0-8.8 (m, 12H, arom. and pyr). MS: m/z 362 [M^+], 364. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OCl}$): C, H, N.

5-(4-Clorofenil)-1-isonicotinoil -3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 d).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1637. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 3.40 (dd, 1H, H_A ; $J_{\text{AB}} = 18.62$, $J_{\text{AX}} = 5.19$ Hz), 3.90 (dd, 1H, H_B ; $J_{\text{BA}} = 18.62$, $J_{\text{BX}} = 11.60$ Hz), 5.75 (dd, 1H, H_X ; $J_{\text{XA}} = 5.19$, $J_{\text{XB}} = 11.60$ Hz), 7.05-8.8 (m, 13H, arom. and pyr). MS: m/z 362 [M^+], 364. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OCl}$): C, H, N.

5-(2-Bromofenil)-1-isonicotinoil -3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 e).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1650. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 3.30 (dd, 1H, H_A ; $J_{\text{AB}} = 18.31$, $J_{\text{AX}} = 4.39$ Hz), 4.00 (dd, 1H, H_B ; $J_{\text{BA}} = 18.31$, $J_{\text{BX}} = 11.72$ Hz), 6.10 (dd, 1H, H_X ; $J_{\text{XA}} = 4.39$, $J_{\text{XB}} = 11.72$ Hz), 6.85-8.85 (m, 12H, arom. and pyr). MS: m/z 406 [M^+], 408. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OBr}$): C, H, N.

5-(3-Bromofenil)-1-isonicotinoil -3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 f).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1649. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 3.46 (dd, 1H, H_A ; $J_{AB} = 18.68$, $J_{AX} = 4.76$ Hz), 3.95 (dd, 1H, H_B ; $J_{BA} = 18.68$, $J_{BX} = 11.72$ Hz), 5.75 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA} = 4.76$, $J_{XB} = 11.72$ Hz), 7.10-8.8 (m, 12H, arom. and pyr). MS: m/z 406 [M^+], 408. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OBr}$): C, H, N.

5-(4-Bromofenil)-1-isonicotinoil -3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 g).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1668. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 3.44 (dd, 1H, H_A ; $J_{AB} = 18.68$, $J_{AX} = 5.13$ Hz), 3.94 (dd, 1H, H_B ; $J_{BA} = 18.68$, $J_{BX} = 11.72$ Hz), 5.75 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA} = 5.13$, $J_{XB} = 11.72$ Hz), 7.15-8.80 (m, 12H, arom. and pyr). MS: m/z 406 [M^+], 408. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OBr}$): C, H, N.

5-(2-Fluorofenil)-1-isonicotinoil -3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 h).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1644. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 3.47 (dd, 1H, H_A ; $J_{AB} = 18.68$, $J_{AX} = 5.49$ Hz), 3.96 (dd, 1H, H_B ; $J_{BA} = 18.68$, $J_{BX} = 12.09$ Hz), 5.98 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA} = 5.49$, $J_{XB} = 12.09$ Hz), 7.15-8.8 (m, 12H, arom. and pyr). MS: m/z 346 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OF}$): C, H, N.

5-(3-Fluorofenil)-1-isonicotinoil -3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 i).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1646. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 3.45 (dd, 1H, H_A ; $J_{AB} = 18.68$, $J_{AX} = 5.13$ Hz), 3.93 (dd, 1H, H_B ; $J_{BA} = 18.68$, $J_{BX} = 12.09$ Hz), 5.77 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA} = 5.13$, $J_{XB} = 12.09$ Hz), 7.0-8.8 (m, 12H, arom. and pyr). MS: m/z 346 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OF}$): C, H, N.

5-(4-Fluorofenil)-1-isonicotinoil -3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 l).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1638. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 3.42 (dd, 1H, H_A ; $J_{AB} = 18.68$, $J_{AX} = 4.76$ Hz), 3.90 (dd, 1H, H_B ; $J_{BA} = 18.68$, $J_{BX} = 11.72$ Hz), 5.75 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA} = 4.76$, $J_{XB} = 11.72$ Hz), 6.90-8.90 (m, 12H, arom. and pyr). MS: m/z 346 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OF}$): C, H, N.

1-Isonicotinoil-5-(2-Metilfenil)-3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 m).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1645. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 2.50 (s, 3H, CH_3), 3.30 (dd, 1H, H_A ; $J_{\text{AB}} = 18.68$, $J_{\text{AX}} = 4.76$ Hz), 3.95 (dd, 1H, H_B ; $J_{\text{BA}} = 18.68$, $J_{\text{BX}} = 11.72$ Hz), 5.99 (dd, 1H, H_X ; $J_{\text{XA}} = 4.76$, $J_{\text{XB}} = 11.72$ Hz), 7.0-8.94 (m, 12H, arom. and pyr). MS: m/z 342 [M^+].

Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$): C, H, N.

1-Isonicotinoil-5-(3-Metilfenil)-3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 n).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1644. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 2.30 (s, 3H, CH_3), 3.43 (dd, 1H, H_A ; $J_{\text{AB}} = 18.92$, $J_{\text{AX}} = 4.88$ Hz), 3.90 (dd, 1H, H_B ; $J_{\text{BA}} = 18.92$, $J_{\text{BX}} = 11.60$ Hz), 5.74 (dd, 1H, H_X ; $J_{\text{XA}} = 4.88$, $J_{\text{XB}} = 11.60$ Hz), 6.9-8.8 (m, 12H, arom. and pyr). MS: m/z 342 [M^+].

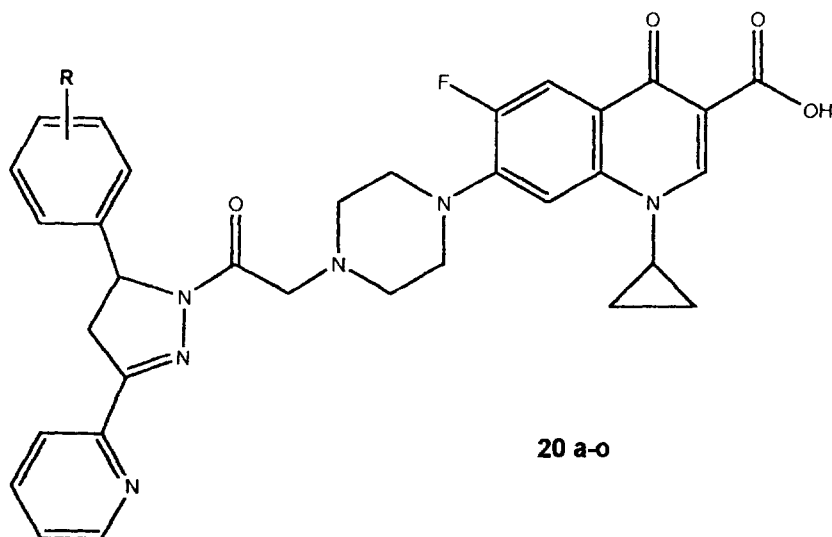
Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$): C, H, N.

1-Isonicotinoil-5-(4-Metilfenil)-3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (19 o).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1641. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 2.30 (s, 3H, CH_3), 3.45 (dd, 1H, H_A ; $J_{\text{AB}} = 18.68$, $J_{\text{AX}} = 5.13$ Hz), 3.90 (dd, 1H, H_B ; $J_{\text{BA}} = 18.68$, $J_{\text{BX}} = 11.72$ Hz), 5.72 (dd, 1H, H_X ; $J_{\text{XA}} = 5.13$, $J_{\text{XB}} = 11.72$ Hz), 7.0-8.8 (m, 12H, arom. and pyr). MS: m/z 342 [M^+].

Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$): C, H, N.

SERIE -20-
DERIVATI DELLA CIPROFLOXACINA



COMP.	R=	RESA%	P.f.°C	FORMULA BRUTA
20 a	H	27.0	265	C ₃₃ H ₃₁ N ₆ FO ₄
20 b	2-Cl	23.0	185	C ₃₃ H ₃₀ N ₆ FO ₄ Cl
20 c	3-Cl	60.0	250	C ₃₃ H ₃₀ N ₆ FO ₄ Cl
20 d	4-Cl	48.0	242	C ₃₃ H ₃₀ N ₆ FO ₄ Cl
20 e	2-Br	18.0	260	C ₃₃ H ₃₀ N ₆ FO ₄ Br
20 f	3-Br	16.0	265	C ₃₃ H ₃₀ N ₆ FO ₄ Br
20 g	4-Br	30.7	255-260	C ₃₃ H ₃₀ N ₆ FO ₄ Br
20 h	2-F	37.8	175-180	C ₃₃ H ₃₀ N ₆ FO ₄ F
20 i	3-F	23.9	255	C ₃₃ H ₃₀ N ₆ FO ₄ F
20 l	4-F	16.3	240	C ₃₃ H ₃₀ N ₆ FO ₄ F
20 m	2-CH ₃	31.7	274	C ₃₄ H ₃₃ N ₆ FO ₄
20 n	3-CH ₃	42.4	242-247	C ₃₄ H ₃₃ N ₆ FO ₄
20 o	4-CH ₃	52.2	184	C ₃₄ H ₃₃ N ₆ FO ₄

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-fenil-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 a).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1620, 1670, 1715, 3420. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.14 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.33 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.86 (m, 4H, piperaz.), 3.35 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.43 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.84 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.58 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 4.94$, $J_{XB} = 12.08$ Hz), 7.19-7.34 (m, 7H, 5H arom., 1H H_8 chinol., 1H pir.), 7.75 (t, 1H, pir.), 7.96 (d, 1H, H_5 chinol.), 8.06 (d, 1H, pir.), 8.59 (d, 1H, pir.), 8.71 (s, 1H, H_2 chinol.), 14.98 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 594 [M^+]. *Anal.* ($\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{FO}_4$): C, H, N.

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(2-clorofenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 b).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1623, 1675, 1705, 3420. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.16 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.34 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.89 (m, 4H, piperaz.), 3.28 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.51 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.86 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.85 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 5.13$, $J_{XB} = 11.72$ Hz), 7.02-7.38 (m, 6H, 4H arom., 1H H_8 chinol., 1H pir.), 7.75 (t, 1H, pir.), 7.95 (d, 1H, H_5 chinol.), 8.05 (d, 1H, pir.), 8.58 (d, 1H, pir.), 8.72 (s, 1H, H_2 chinol.), 15.04 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 629 [M^+], 631. *Anal.* ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{FO}_4\text{Cl}$): C, H, N.

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(3-clorofenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 c).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1624, 1669, 1712, 3400. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.11 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.29 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.84 (m, 4H, piperaz.), 3.48 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.78 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.90 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.41 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 4.88$, $J_{XB} = 11.59$ Hz), 7.16-7.29 (m, 6H, 4H arom., 1H H_8 chinol., 1H pir.), 7.73-8.03 (m, 3H, 2H pir. e H_5 chinol.), 8.55 (d, 1H, pir.), 8.64 (s, 1H, H_2 chinol.), 14.80 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 629 [M^+], 631. *Anal.* ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{FO}_4\text{Cl}$): C, H, N.

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(4-clorofenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 d).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1625, 1664, 1723, 3400. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.12 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.25 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.83 (m, 4H, piperaz.), 3.39 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.49 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.83 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.50 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 4.88$, $J_{XB} = 11.59$ Hz), 7.11-7.32 (m, 6H, 4H arom., 1H H_8 chinol., 1H pir.), 7.70 – 7.86 (m, 2H, 1H pir. e H_5 chinol.), 8.04 (d, 1H, pir.) 8.55 (d, 1H, pir.), 8.63 (s, 1H, H_2 chinol.), 14.98 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 629 [M^+], 631. *Anal.* ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{FO}_4\text{Cl}$): C, H, N.

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(2-bromofenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 e).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1622, 1680, 1715, 3405. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.16 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.32 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 3.10 (m, 4H, piperaz.), 3.32 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.50 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.88 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.60 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 5.37$, $J_{XB} = 11.72$ Hz), 6.99-7.33 (m, 5H, 4H arom., 1H pir.), 7.55 (d, 1H, H_8 chinol.), 7.74 (t, 1H, pir.), 7.91 (d, 1H, H_5 chinol.), 8.04 (d, 1H, pir.), 8.57 (d, 1H, pir.), 8.69 (s, 1H, H_2 chinol.), 15.04 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 673 [M^+], 675. *Anal.* ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{FO}_4\text{Br}$): C, H, N.

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(3-bromofenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 f).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1615, 1675, 1710, 3400. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.14 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.32 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.87 (m, 4H, piperaz.), 3.37 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.49 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.80 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.52 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 4.94$, $J_{XB} = 10.98$ Hz), 7.16-7.32 (m, 6H, 4H arom., 1H, H_8 chinol., 1H pir.), 7.75 (t, 1H, pir.), 7.90 (d, 1H, H_5 chinol.), 8.06 (d, 1H, pir.), 8.58 (d, 1H, pir.), 8.69 (s, 1H, H_2 chinol.), 15.01 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 673 [M^+], 675. *Anal.* ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{FO}_4\text{Br}$): C, H, N.

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(4-bromofenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 g).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1630, 1665, 1712, 3400. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.14 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.30 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.83 (m, 4H, piperaz.), 3.28 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.50 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.74 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.42 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 4.94$, $J_{XB} = 11.53$ Hz), 7.06 (d, 2H, arom.), 7.29-7.38 (m, 4H, 2H arom., 1H, H_8 chinol., 1H pir.), 7.69-7.84 (m, 2H, 1H pir., 1H H_5 chinol.), 8.04 (d, 1H, pir.), 8.51 (d, 1H, pir.), 8.62 (s, 1H, H_2 chinol.), 14.89 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 673 [M^+], 675. Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{FO}_4\text{Br}$): C, H, N.

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(2-fluorofenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 h).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1623, 1677, 1708, 3400. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.15 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.32 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.90 (m, 4H, piperaz.), 3.28 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.50 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.88 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.75 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 5.49$, $J_{XB} = 12.20$ Hz), 6.95-7.32 (m, 6H, 4H arom., 1H, H_8 chinol., 1H pir.), 7.74 (t, 1H, pir.), 7.80 (d, 1H, H_5 chinol.), 8.06 (d, 1H, pir.), 8.57 (d, 1H, pir.), 8.68 (s, 1H, H_2 chinol.), 15.01 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 612 [M^+], 614. Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{FO}_4\text{F}$): C, H, N.

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(3-fluorofenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 i).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1627, 1671, 1725, 3405. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.17 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.34 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.89 (m, 4H, piperaz.), 3.32 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.50 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.80 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.56 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 4.83$, $J_{XB} = 11.59$ Hz), 6.87-7.35 (m, 6H, 4H arom., 1H, H_8 chinol., 1H pir.), 7.76 (t, 1H, pir.), 7.94 (d, 1H, H_5 chinol.), 8.07 (d, 1H, pir.), 8.60 (d, 1H, pir.), 8.71 (s, 1H, H_2 chinol.), 15.04 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 612 [M^+], 614. Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{FO}_4\text{F}$): C, H, N.

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(4-fluorofenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 l).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1625, 1668, 1714, 3400. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.15 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.34 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.87 (m, 4H, piperaz.), 3.37 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.50 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.76 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.56 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 4.94$, $J_{XB} = 11.53$ Hz), 6.83-7.44 (m, 6H, 4H arom., 1H, H_8 chinol., 1H pir.), 7.76 (t, 1H, pir.), 7.93 (d, 1H, H_5 chinol.), 8.07 (d, 1H, pir.), 8.61 (d, 1H, pir.), 8.71 (s, 1H, H_2 chinol.), 15.03 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 612 [M^+], 614. Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{FO}_4\text{F}$): C, H, N.

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(2-metilfenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 m).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1627, 1665, 1727, 3400. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.16 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.33 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.87 (m, 4H, piperaz.), 3.25 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.50 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.86 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.75 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 4.88$, $J_{XB} = 11.59$ Hz), 6.94-7.33 (m, 6H, 4H arom., 1H H_8 chinol., 1H pir.), 7.76 (t, 1H, pir.), 7.95 (d, 1H, H_5 chinol.), 8.05 (d, 1H, pir.), 8.57 (d, 1H, pir.), 8.71 (s, 1H, H_2 chinol.), 15.03 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 609 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{FO}_4$): C, H, N.

Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(3-metilfenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 n).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1628, 1674, 1726, 3410. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.17 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.36 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.87 (m, 4H, piperaz.), 3.37 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.50 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.75 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.75 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 4.83$, $J_{XB} = 11.23$ Hz), 7.01-7.32 (m, 6H, 4H arom., 1H H_8 chinol., 1H pir.), 7.75 (t, 1H, pir.), 7.95 (d, 1H, H_5 chinol.), 8.06 (d, 1H, pir.), 8.58 (d, 1H, pir.), 8.73 (s, 1H, H_2 chinol.), 15.01 (s all., 1H, COOH). MS: m/z 609 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{FO}_4$): C, H, N.

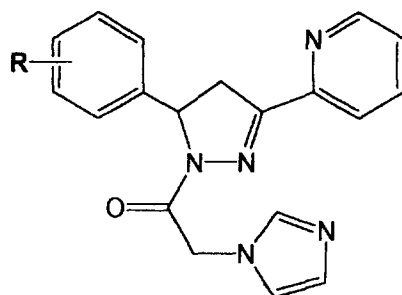
Acido-1-Ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7[4-[2-oxo-2-(5-(4-metilfenil)-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-1,4-diidro-chinolin-3- carbossilico (20 o).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1627, 1665, 1727, 3400. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.14 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 1.32 (m, 2H, CH_2 ciclopr.), 2.26 (s, 3H, CH_3), 2.85 (m, 4H, piperaz.), 3.31 (m, 5H, 4H piperaz. e 1H CH_AH pirazol.), 3.50 (m, 1H, CH ciclopr.), 3.81 (m, 3H, 1H CHH_B pirazol. e 2H COCH_2), 5.54 (dd, 1H, CH_X pirazol. $J_{XA} = 4.88$, $J_{XB} = 11.59$ Hz), 7.08-7.33 (m, 6H, 4H arom., 1H H_8 chinol., 1H pir.), 7.74 (t, 1H, pir.), 7.92 (d, 1H, H_5 chinol.), 8.05 (d, 1H, pir.), 8.58 (d, 1H pir.), 8.70 (s, 1H, H_2 chinol.), 15.03 (s all., 1H, COOH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 8.35, 21.24, 35.43, 41.91, 49.94, 53.11, 59.18, 60.52, 104.91, 108.01, 112.02, 112.49, 119.57, 121.40, 124.59, 125.70, 129.54, 136.41, 137.38, 138.55, 139.01, 145.92, 147.38, 149.61, 150.49, 156.13, 167.07, 167.34, 177.00.

MS: m/z 609 [M^+]. *Anal.* ($\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{FO}_4$): C, H, N.

SERIE 21

4,5-DIIDROPIRAZOLI-1,3,5-TRISOSTITUITI (DER. AZOLICI)



21 a-o

COMP.	R=	RESA %	P. f. °C	ANAL. ELEM.(C,H,N)
21 a	H	22.0	186-188	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O
21 b	2-Cl	46.4	194-197	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ OCl
21c	3-Cl	53.0	181-183	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ OCl
21 d	4-Cl	54.6	222-224	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ OCl
21 e	2-Br	54.1	193-195	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ OBr
21 f	3-Br	50.0	188-190	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ OBr
21 g	4-Br	27.6	226-230	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ OBr
21 h	2-F	33.1	170-173	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ OF
21 i	3-F	46.5	179-181	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ OF
21 l	4-F	25.0	179-181	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ OF
21 m	2-CH ₃	57.9	178-180	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O
21 n	3-CH ₃	26.4	169-171	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O
21 o	4-CH ₃	53.2	181-183(d)	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O

5-Fenil-1-(1H-imidazol-1-il-acetil)-3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazolo (21 a).

IR (nujol, cm^{-1}): 1681. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 3.43 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=19.04$, $J_{AX}=4.88$ Hz), 3.88 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=19.04$, $J_{BX}=12.20$ Hz), 5.18 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.54 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=4.88$, $J_{XB}=12.20$ Hz), 7.61 (s, 1H, H_2 imid.), 6.98-8.61 (m, 11H, arom., pir. e imid.). MS: m/z 331 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$): C, H, N.

5-(2-Cloro-fenil)-1-(1H-imidazol-1-il-acetil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (21 b).

IR (nujol, cm^{-1}): 1684. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 3.31 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=19.04$, $J_{AX}=6.83$ Hz), 3.96 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=19.04$, $J_{BX}=11.72$ Hz), 5.22 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.88 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=6.83$, $J_{XB}=11.72$ Hz), 6.94-8.60 (m, 10H, arom., pir. e imid.), 7.58 (s, 1H, H_2 imid.). MS: m/z 365 [M^+], 367. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OCl}$): C, H, N.

5-(3-Cloro-fenil)-1-(1H-imidazol-1-il-acetil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (21 c).

IR (nujol, cm^{-1}): 1683. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 3.40 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=18.92$, $J_{AX}=4.88$ Hz), 3.89 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=18.92$, $J_{BX}=12.20$ Hz), 5.21 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.49 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=4.88$, $J_{XB}=12.20$ Hz), 6.98-8.61 (m, 10H, arom., pir. e imid.), 7.54 (s, 1H, H_2 imid.). MS: m/z 365 [M^+], 367. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OCl}$): C, H, N.

5-(4-Cloro-fenil)-1-(1H-imidazol-1-il-acetil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (21 d).

IR (nujol, cm^{-1}): 1679. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.40 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=19.53$, $J_{AX}=5.37$ Hz), 3.89 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=19.53$, $J_{BX}=12.21$ Hz), 5.15 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.51 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=5.37$, $J_{XB}=12.21$ Hz), 6.96-8.62 (m, 10H, arom., pir. e imid.), 7.53 (s, 1H, H_2 imid.). MS: m/z 365 [M^+], 367. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OCl}$): C, H, N.

5-(2-Bromo-fenil)-1-(1H-imidazol-1-il-acetil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (**21 e**).

IR (nujol, cm^{-1}): 1684. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 3.27 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=19.04$, $J_{AX}=5.37$ Hz), 3.97 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=19.04$, $J_{BX}=11.71$ Hz), 5.22 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.86 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=5.37$, $J_{XB}=11.71$ Hz), 6.88-8.58 (m, 10H, arom., pir. e imid.), 7.59 (s, 1H, H_2 imid.). MS: m/z 409 [M^+], 411. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OBr}$): C, H, N.

5-(3-Bromo-fenil)-1-(1H-imidazol-1-il-acetil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (**21 f**).

IR (nujol, cm^{-1}): 1684. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 3.38 (dd, 1H, H_A ; $J_{AB}=19.04$, $J_{AX}=5.12$ Hz), 3.88 (dd, 1H, H_B ; $J_{BA}=19.04$, $J_{BX}=11.72$ Hz), 5.16 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.47 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=5.12$, $J_{XB}=11.72$ Hz), 6.96-8.61 (m, 10H, arom., pirid. e imid.), 7.53 (s, 1H, H_2 imid.). MS: m/z 409 [M^+], 411. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OBr}$): C, H, N.

5-(4-Bromo-fenil)-1-(1H-imidazol-1-il-acetil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (**21 g**).

IR (nujol, cm^{-1}): 1679. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 3.39 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=18.67$, $J_{AX}=4.94$ Hz), 3.88 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=18.67$, $J_{BX}=12.08$ Hz), 5.15 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.48 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=4.94$, $J_{XB}=12.08$ Hz), 6.96-8.61 (m, 10H, arom., pir. e imid.), 7.53 (s, 1H, H_2 imid.). MS: m/z 410 [MH^+], 412 [MH^++2]. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OBr}$): C, H, N.

5-(2-Fluoro-fenil)-1-(1H-imidazol-1-il-acetil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (**21 h**).

IR (nujol, cm^{-1}): 1671. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 3.41 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=18.67$, $J_{AX}=5.49$ Hz), 3.89 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=18.67$, $J_{BX}=12.08$ Hz), 5.18 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.77 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=5.49$, $J_{XB}=12.08$ Hz), 6.98-8.61 (m, 10H, arom., pir. e imid.), 7.54 (s, 1H, H_2 imid.). MS: m/z 350 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OF}$): C, H, N.

5-(3-Fluoro-fenil)-1-(1H-imidazol-1-il-acetil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (21 i).

IR (nujol, cm^{-1}): 1684. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 3.40 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=19.22$, $J_{AX}=4.94$ Hz), 3.89 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=19.22$, $J_{BX}=12.08$ Hz), 5.17 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.52 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=4.94$, $J_{XB}=19.22$ Hz), 6.84-8.61 (m, 10H, arom., pir. e imid.), 7.54 (s, 1H, H_2 imid.). MS: m/z 350 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OF}$): C, H, N.

5-(4-Fluoro-fenil)-1-(1H-imidazol-1-il-acetil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (21 l).

IR (nujol, cm^{-1}): 1682. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 3.41 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=19.04$, $J_{AX}=4.88$ Hz), 3.87 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=19.04$, $J_{BX}=11.71$ Hz), 5.15 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.57 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=4.88$, $J_{XB}=11.71$ Hz), 6.91-8.62 (m, 10H, arom., pir. e imid.), 7.53 (s, 1H, H_2 imid.). MS: m/z 350 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OF}$): C, H, N.

1-(1H-Imidazol-1-il-acetil)-5-(2-Metilfenil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (21 m).

IR (nujol, cm^{-1}): 1676. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 2.28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.25 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=19.05$, $J_{AX}=5.13$ Hz), 3.97 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=19.05$, $J_{BX}=11.72$ Hz), 5.20 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.72 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=5.13$, $J_{XB}=11.72$ Hz), 6.85-8.58 (m, 10H, arom., pir. e imid.), 7.55 (s, 1H, H_2 imid.). MS: m/z 346 [MH^+]. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$): C, H, N.

1-(1H-Imidazol-1-il-acetil)-5-(3-Metilfenil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (21 n).

IR (nujol, cm^{-1}): 1686. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 2.27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.41 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=19.05$, $J_{AX}=4.88$ Hz), 3.87 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=19.05$, $J_{BX}=11.59$ Hz), 5.17 (s, 2H, CH_2 esociclico), 5.51 (dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=4.88$, $J_{XB}=19.05$ Hz), 6.95-8.52 (m, 10H, arom., pir. e imid.), 7.55 (s, 1H, H_2 imid.). MS: m/z 345 [M^+]. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$): C, H, N.

1-(1H-Imidazol-1-il-acetil)-5-(4-Metilfenil)-3-(piridin-2-il)- 4,5-diidro-1H-pirazolo (21 o).

IR (nujol, cm^{-1}): 1671. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 2.27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.42 (dd, 1H, H_A , CHH endociclico; $J_{AB}=18.92$, $J_{AX}=4.88$ Hz), 3.86 (dd, 1H, H_B , CHH endociclico; $J_{BA}=18.92$, $J_{BX}=11.59$ Hz), 5.15 (d, 2H, CH_2 esociclico), 5.51(dd, 1H, H_X ; $J_{XA}=4.88$, $J_{XB}=11.59$ Hz), 6.97-8.62 (m, 10H, arom., pir. e imid.), 7.53 (s, 1H, H_2 imid.). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$): δ 21.28, 42.14, 48.78, 60.76, 120.23, 121.46, 124.93, 125.85, 129.67, 129.85, 136.54, 137.71, 137.86, 138.20, 149.72, 150.04, 157.55, 164.21. MS: m/z 345 $[\text{M}^+]$. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$): C, H, N.

ATTIVITÀ ANTIMICROBICA

I composti sintetizzati sono stati saggiati microbiologicamente su un ceppo di *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv presso il Dipartimento di Scienze Biomediche (Sezione di Microbiologia- Università di Trieste- prof. Elena Banfi).

E' stato effettuato uno screening preliminare su ceppi batterici di *E. Coli*, *S. epidermis* e *Proteus vulgaris*, su terreno Mueller-Hinton, *Candida albicans*, su terreno Sabourand, e *Mycobacterium tuberculosis*, su terreno Middlebrook 7H11.

Per i batteri la determinazione delle MIC è stata fatta con la tecnica dell'agar diluizione in terreno, in piastre a quattro settori: sono state effettuate diluizioni scalari a fattore due delle sostanze in esame in dimetilsolfossido, a partire dalla concentrazione di 80 µg/ml.

Un inoculo di 20 µl viene prelevato dalla sospensione batterica, e quindi inoculato in ogni settore.

Le piastre di controllo contengono il solo terreno nel primo settore, il terreno con dimetilsolfossido nel secondo, e due antibiotici nel terzo e nel quarto settore, rispettivamente ampicillina (10 µg/disk) e tetraciclina (30 µg/disk).

Le piastre sono state incubate a 37°C ed i risultati sono stati letti dopo 24 ore.

Per i micobatteri è stato impiegato un ceppo di *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (G. Baranton, Istituto Pasteur, Parigi) sensibile alla rifampicina, all'ofloxacina e all'isoniazide ed un ceppo di *Mycobacterium avium* 522 (per la serie 8) sensibile resistente alla ciprofloxacina, per i composti **8 a-m** anche vari ceppi di isolati clinici umani di *Mycobacterium tuberculosis* sia sensibili che resistenti all'isoniazide.

L'inoculo è stato preparato su terreno di Lowenstein-Jensen (previa inoculazione di 10 µl di una sospensione della cultura batterica in soluzione fisiologica) dopo 3-4 settimane di incubazione. E' stato quindi emulsionato con fluido contenente lo 0.2% di albumina priva di acidi grassi e lo 0.02% di

polisorbato 80, a pH= 6.9, ed aggiustando lo standard di torpidità corrispondente a Mc Farland N.1.

Per la determinazione dell'alone di inibizione (METODO "DELLA GOCCIA"), le sostanze in esame sono state pesate, sciolte in DMSO e conservate (conc. di 4 mg/ml).

Per valutare l'attività antibatterica è stata impiegata la tecnica dell'agar diffusione, ponendo in ogni piastra 20 ml di terreno Mueller-Hinton sterilizzato.

L'inoculo batterico è stato allestito prelevando, con un tampone sterile, alcune colonie da una sospensione batterica aggiustata alla concentrazione di $1-5 \times 10^4$ batteri/ml (valutata secondo la concentrazione McFarland 0.5) e distribuendole in maniera uniforme sul terreno di coltura.

È stata quindi messa una goccia da 10 μ l di ciascuna sostanza, corrispondente ad una dose di 40 μ g. La goccia di soluzione, espandendosi in maniera radiale nell'agar determina un gradiente continuo di concentrazione. Per confrontare l'attività dei composti in esame è stata preparata una piastra di controllo in cui è stata aggiunta una goccia di ampicillina alla dose di 10 μ g. Le piastre sono state messe ad incubare in ambiente termostato alla temperatura di 37°C per 18-24 ore. Al termine della scadenza sopra indicata, le piastre sono state osservate ed è stato misurato l'alone di inibizione della crescita batterica. Il diametro di inibizione è tanto più grande, quanto più attiva risulta la sostanza.

Anche per la valutazione dell'attività antimicobatterica è stata utilizzata la tecnica dell'agar diffusione su *M. tuberculosis*. L'inoculo batterico è stato allestito prelevando, con tampone sterile, alcune colonie da una sospensione micobatterica, preliminarmente coltivata in terreno Lowenstein-Jensen e quindi diluita alla concentrazione di $1-5 \times 10^4$ batteri/ml, valutata secondo lo standard McFarland 0.5. Successivamente è stata aggiunta una goccia da 10 μ l di ciascuna sostanza, corrispondente ad una dose di 40 μ g. L'incubazione è stata effettuata in giare a chiusura ermetica, all'interno delle quali è stato creato un ambiente ad atmosfera controllata di CO₂, ad una temperatura di 37°C per 21 giorni. Per confrontare l'attività dei composti nei confronti del *M. tuberculosis* è stata preparata una piastra di controllo in cui è stata messa una goccia di

etambutolo corrispondente alla dose di 10 μg e una goccia di isoniazide corrispondente alla dose di 0.5 μg .

La determinazione delle MIC è stata fatta con la tecnica della diluizione in agar: l'agar Middlebrook-Cohn 7H11, arricchito con Middlebrook OADC, e addizionato con 5ml/l di glicerolo, è stato usato per preparare le piastre a settori con diluizioni scalari a fattore due delle sostanze in esame in dimetilsolfossido, a partire dalla concentrazione di 80 $\mu\text{g/ml}$.

Un campione di 20 μl della sospensione di micobatteri viene quindi inoculato in ogni settore.

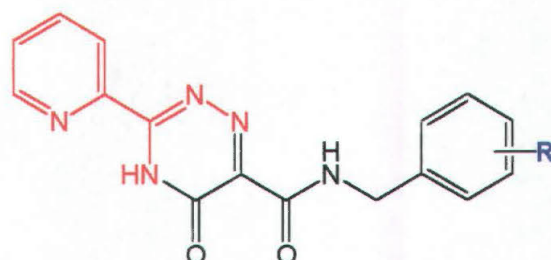
Le piastre di controllo contengono solo l'agar Cohn 7H11, il mezzo di cultura con dimetilsolfossido ed il mezzo di cultura con farmaci antitubercolari quali isoniazide (5 $\mu\text{g/disk}$), rifampicina (30 $\mu\text{g/disk}$) ed ofloxacina (15 $\mu\text{g/disk}$).

Le piastre sono state incubate a 37°C in giare, con atmosfera di CO₂ al 5% per quattro settimane.

La MIC è definita come la più bassa concentrazione del composto associata alla riduzione di almeno il 90% del numero delle colonie visibili.

SERIE 5

Derivati TRIAZINONICI

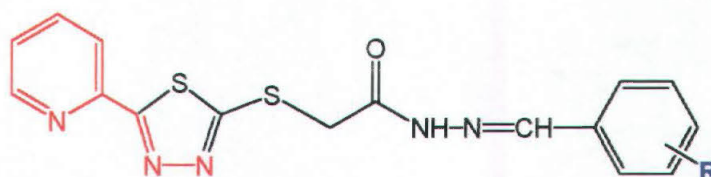


5 a-z

R=	MIC (µg/ml)	R=	MIC (µg/ml)
H	4	3,4-(Cl) ₂	4
2-Cl	2	2-OCH ₃	8
3-Cl	2	3-OCH ₃	16
4-Cl	4	4-OCH ₃	16
2-Br	4	2-CH ₃	2
3-Br	4	3-CH ₃	2
4-Br	8	4-CH ₃	2
2-F	4	2-CF ₃	4
3-F	4	3-CF ₃	4
4-F	8	4-CF ₃	8
2,4-(Cl) ₂	2	3-NO ₂	16

Tabella 1: *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv sensibile all'isoniazide (5 µg/disk) e all'ofloxacina (15 µg/disk).

SERIE 6



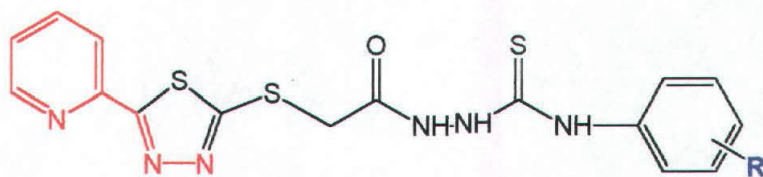
6 a-o

R=	MIC (µg/ml)	R=	MIC (µg/ml)
H	80	2,5-(CH ₃) ₂	80
2-Cl	80	2-OCH ₃	80
3-Cl	40	3-OCH ₃	40
4-Cl	20	4-OCH ₃	40
2-Br	20	2,3-(OCH ₃) ₂	40
3-Br	80	2,4-(OCH ₃) ₂	40
4-Br	20	2,5-(OCH ₃) ₂	80
2-F	40	3,4-(OCH ₃) ₂	80
3-F	20	3,5-(OCH ₃) ₂	80
4-F	80	3,4,5-(OCH ₃) ₃	80
2,3-(Cl) ₂	80	2-NO ₂	80
2,4-(Cl) ₂	80	3-NO ₂	80
2,6-(Cl) ₂	20	4-NO ₂	40
3,4-(Cl) ₂	40	2,4-(NO ₂) ₂	80
2-CH ₃	80	2,6-(NO ₂) ₂	40
3-CH ₃	40	4-Cl,3-NO ₂	80
4-CH ₃	40		
2,4-(CH ₃) ₂	40		

Tabella 2: *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv sensibile all'isoniazide (5 µg/disk) e alla rifampicina (30 µg/disk).

SERIE 7

Precursori TIOSEMICARBAZIDICI



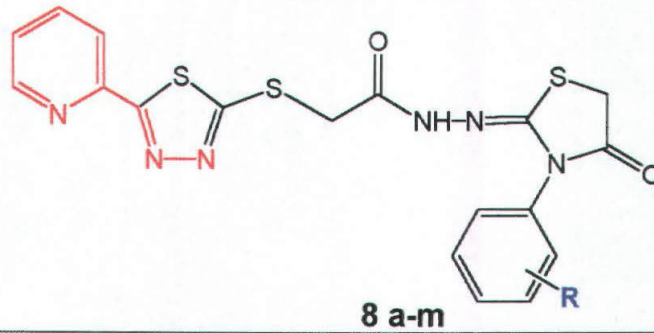
7 a-o

R=	MIC (µg/ml)			
	<i>M. tuberculosis</i>			
	H ₃₇ Rv	Ceppo 15	Ceppo 16	Ceppo 25
4-Br	40	80	20	40
4-Cl	80	80	40	80
4-CH ₃	>80	>80	80	>80
4-F	>80	80	>80	>80
3-Br	80	80	40	80
3-Cl	40	80	40	80
3-CH ₃	>80	>80	80	>80
2-Br	>80	>80	>80	>80
2-Cl	>80	>80	>80	>80
2-CH ₃	>80	>80	>80	>80
2-F	>80	>80	>80	>80
H	>80	>80	>80	>80
INH*	0,5	0,5	2	0,5

Tabella 3: attività inibente dei precursori tiosemicarbazidici sui un ceppo da laboratorio e tre ceppi clinici di *Mycobacterium tuberculosis*; il ceppo n.16 è resistente ad isoniazide, etambutolo, streptomina, rifampicina. Per ciascun composto è stato riportato il sostituito e il valore della MIC. L'antibiotico usato come riferimento è l'isoniazide, ad una concentrazione finale di 0,5 µg/ml.

SERIE 8

4-TIAZOLIDINONI

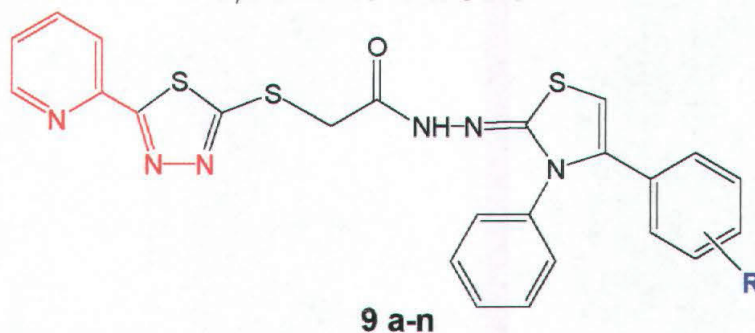


R=	MIC (µg/ml)				
	<i>M. tuberculosis</i>			<i>M. Gordonae</i>	<i>M. avium</i>
	H ₃₇ Rv	Ceppo 18	Ceppo 19	H 12	522
4-Br	40	2,5	20	>80	80
4-Cl	>80	1,25	20	40	20
4-CH ₃	>80	>80	>80	>80	>80
4-F	20	20	40	>80	>80
3-Br	>80	40	>80	>80	>80
3-Cl	10	10	10	>80	>80
3-CH ₃	40	2,5	40	40	20
2-Br	>80	40	>80	>80	>80
2-Cl	>80	80	>80	>80	>80
2-CH ₃	>80	80	>80	>80	80
2-F	>80	10	>80	>80	>80
H	>80	10	>80	>80	>80
H	>80	10	>80	>80	>80
INH*	0,5	0,5	2	0,5	2
CPF**	-	-	-	2	2

Tabella 4: attività inibente dei composti 3-aryl-4-oxo-tiazolidin-2-ilidene idrazidi su *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, due ceppi clinici e sul ceppo *M.gordonae* H12 e sul ceppo *M.avium* 552; il ceppo n.19 è resistente ad isoniazide, etambutolo, streptomicina, rifampicina. Per ciascun composto è stato riportato il sostituente e il valore della MIC. L'antibiotico di riferimento è l'isoniazide*, ad una concentrazione finale di 0,5 µg/ml e la ciprofloxacina** ad una concentrazione finale di 2 µg/ml.

SERIE 9

2,3-DIIDROTHIAZOLICI

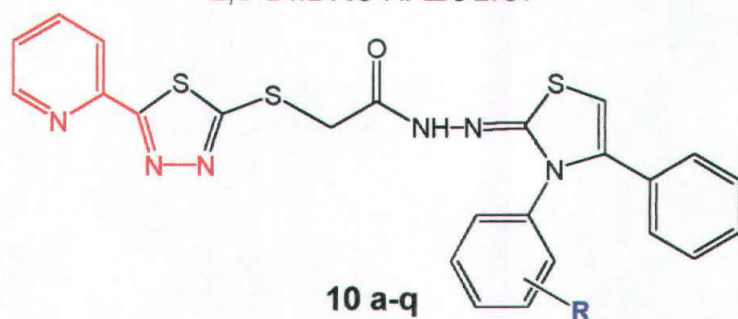


R=	MIC($\mu\text{g/ml}$)
	H ₃₇ R _v
H	>80
2-Cl	>80
3-Cl	>80
4-Cl	40
2-Br	80
3-Br	40
4-Br	40
2-CH ₃	>80
3-CH ₃	80
4-CH ₃	40
3-NO ₂	40
4-NO ₂	40

Tabella 5: attività inibente dei composti **8** su *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v. Per ciascun composto è stato riportato il sostituente e il valore della MIC. L'antibiotico di riferimento è l'isoniazide*, ad una concentrazione finale di 0,5 $\mu\text{g/ml}$

SERIE 10

2,3-DIIDROTIAZOLICI

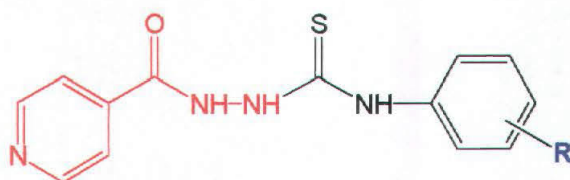


R=	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	H ₃₇ R _v	E. Coli
H	>80	40
2-Cl	>80	40
3-Cl	>80	40
4-Cl	40	40
2-Br	>80	40
3-Br	>80	40
4-Br	>80	40
2-F	>80	40
3-F	>80	40
4-F	>80	40
2-CH ₃	>80	40
3-CH ₃	>80	40
4-CH ₃	>80	40
3-NO ₂	>80	40
4-NO ₂	40	40

Tabella 6: attività inibente dei composti 8 su *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v e su *E. coli* ATCC25922. Per ciascun composto è stato riportato il sostituente e il valore della MIC. L'antibiotico di riferimento è l'isoniazide*, ad una concentrazione finale di 0,5 $\mu\text{g/ml}$

SERIE 16

TIOSEMICARBAZIDI (DER. DELL'ISONIAZIDE)



16 a-q

R=	H ₃₇ R _v (diametro in mm)	S. aureus (diametro in mm)	E. Coli (diametro in mm)
H	•	•	7
2-Cl	8	8	6
3-Cl	•	•	6
4-Cl	•	•	6
2-Br	18	•	7
3-Br	9	•	6
4-Br	11	•	6
2-F	•	•	6
3-F	12	•	7 ^(x)
4-F	•	•	•
2-CH ₃	•	•	6
3-CH ₃	6 ^(x)	•	7
4-CH ₃	6 ^(x)	•	6
3-NO ₂	9	•	7
4-NO ₂	21	7 ^(x)	7

Tabella 7: alone di inibizione alla dose di 40 µg.

^(x) presente qualche piccola colonia all'interno della zona di inibizione

• indica un alone di inibizione inferiore a 4 mm.

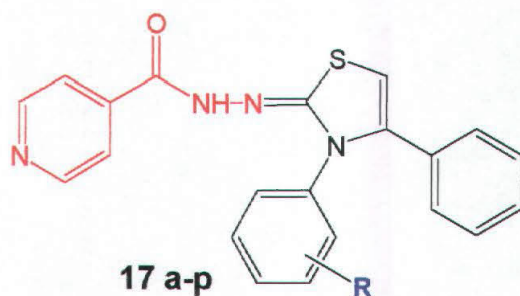
INH alla dose di 0,5 µg determina un alone di inibizione di 29 mm

ETB alla dose di 10 µg determina un alone di inibizione di 38 mm

AMP alla dose di 10 µg determina un alone di inibizione di 25 mm

SERIE 17

2,3-DIIDROTHIAZOLICI (DER. DELL'ISONIAZIDE)



R=	H ₃₇ R _v (diametro in mm)	S. aureus (diametro in mm)	E. Coli (diametro in mm)
H	•	•	8
2-Cl	•	14 ^(x)	6 ^(x)
3-Cl	•	12 ^(x)	7 ^(x)
4-Cl	6	14 ^(x)	•
2-Br	6 ^(x)	•	9
3-Br	•	•	•
4-Br	8 ^(x)	13	•
2-F	7 ^(x)	5 ^(x)	•
3-F	•	7 ^(x)	•
4-F	•	•	•
2-CH ₃	•	8	7 ^(x)
3-CH ₃	•	•	7 ^(x)
4-CH ₃	•	•	6
3-NO ₂	9	•	•

Tabella 8: alone di inibizione alla dose di 40 µg.

^(x) presente qualche piccola colonia all'interno della zona di inibizione

• indica un alone di inibizione inferiore a 4 mm.

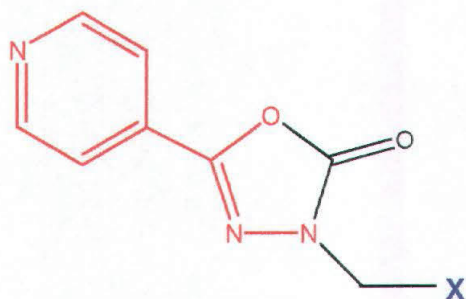
INH alla dose di 0,5 µg determina un alone di inibizione di 29 mm

ETB alla dose di 10 µg determina un alone di inibizione di 38 mm

AMP alla dose di 10 µg determina un alone di inibizione di 25 mm

SERIE 18

5-(PIRIDIN-4-IL)-3H-1,3,4-OSSADIAZOL-2-ONI-3-SOSTITUITI
(DER. DELL'ISONIAZIDE)



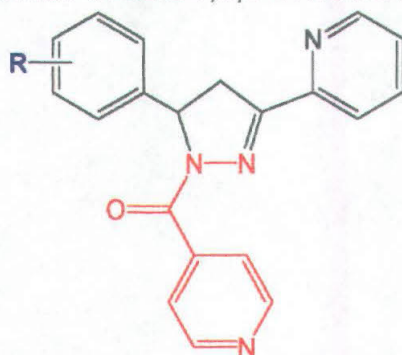
18 a-n

X=	MIC(µg/ml)		
	H ₃₇ R _v	Ceppo18	Ceppo19
4-ACETILPIPERAZINA	10	5	20
TIOMORFOLINA	20	5	40
4-METILPIPERIDINA	20	2.5	>40
MORFOLINA	20	5	>40
3-METILPIPERIDINA	5	2.5	40
4-BENZILPIPERIDINA	10	5	40
ESAMETILENIMINA	20	5	40
2-METILPIPERIDINA	10	5	40
PIPERIDINA	10	5	40
4-METILPIPERAZINA	10	20	40
1,2,3,4-TETRAIDROCHINOLINA	10	20	>40
4-BENZILPIPERAZINA	20	10	>40

Tabella 9: attività inibente dei composti 17 su *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v, sensibile all'isoniazide a 0.5 µg/ml, e su due ceppi clinici, il n°18, sensibile alla ciprofloxacina a 1 µg/ml, e il ceppo n° 19 resistente all'isoniazide. Per ciascun composto è stato riportato il sostituito e il valore della MIC.

SERIE 19

4,5-DIIDROPIAZOL-1,3,5-TRISOSTITUITI

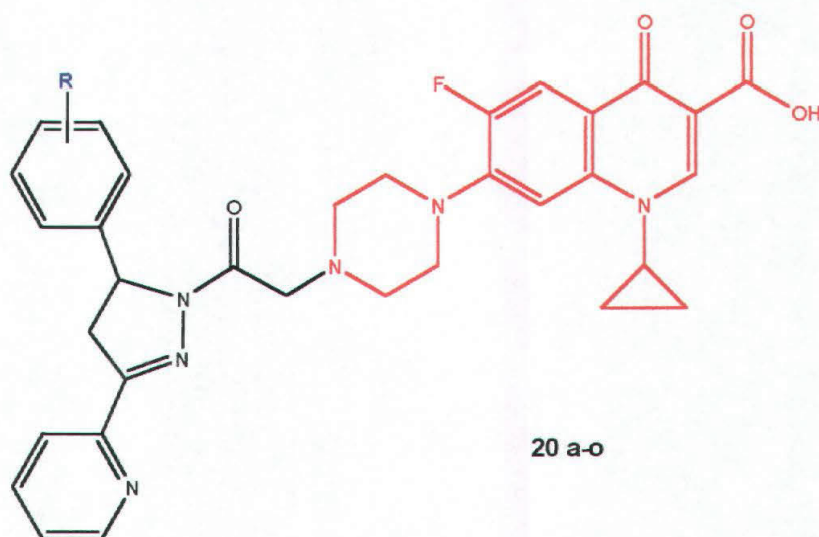


19 a-o

R=	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	H ₃₇ R _v	H4
H	8	8
2-Cl	8	8
3-Cl	8	8
4-Cl	8	8
2-Br	8	16
3-Br	8	16
4-Br	8	16
2-F	16	16
3-F	16	16
4-F	16	16
2-CH ₃	8	8
3-CH ₃	8	16
4-CH ₃	16	16

Tabella 10: attività inibente dei composti **19** su ceppo di *M. tuberculosis* H₃₇R_v e H4. Per ciascun composto è riportato il sostituito e il valore della MIC. L'antibiotico di riferimento è l'Isoniazide ad una concentrazione finale di 0.5 $\mu\text{g/ml}$.

SERIE 20
DERIVATI DELLA CIPROFLOXACINA

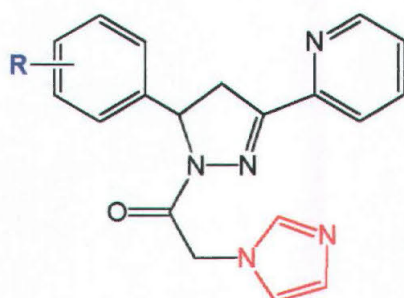


R=	MIC($\mu\text{g/ml}$)	
	H ₃₇ R _v	Ceppo 18
H	10	10
2-Cl	10	20
3-Cl	5	20
4-Cl	10	10
2-Br	>10	10
3-Br	>10	10
4-Br	5	20
2-F	10	20
3-F	10	>20
4-F	>10	>20
2-CH ₃	10	20
3-CH ₃	10	10
4-CH ₃	10	10

Tabella 11: attività inibente dei composti **20** su ceppo di *M. tuberculosis* H₃₇R_v e n° 18 sensibili alla ciprofloxacina a 1.0 $\mu\text{g/ml}$. Per ciascun composto è riportato il sostituito e il valore della MIC.

SERIE 21

4,5-DIIDROPIRAZOL-1,3,5-TRISOSTITUITI



21 a-o

R=	Interv.	CA 135		CP 208		CPs 801	
	µg/ml	24 hrs.	48 hrs.	24 hrs.	48 hrs.	24 hrs.	48 hrs.
AMB ^(a)	0.5-8	< 0.5	2	1	2	< 0.5	2
Mic ^(b)	5-80	5	> 80	< 5	< 5	< 5	< 5
5FC ^(c)	2-32	< 2	< 2	4	8	< 2	< 2
H	1000-15	250	500	250	250	62.5	62.5
2-Cl	1000-15	250	> 1000	250	250	62.5	62.5
3-Cl	1000-15	500	500	250	250	500	500
4-Cl	1000-15	250	500	250	500	250	500
2-Br	1000-15	250	500	250	250	62.5	62.5
3-Br	1000-15	250	500	250	250	62.5	62.5
4-Br	1000-15	500	500	500	500	500	500
2-F	1000-62.5	500	500	62.5	62.5	250	500
3-F	1000-15	500	500	62.5	62.5	250	500
4-F	1000-15	250	500	250	250	62.5	62.5
2-CH ₃	1000-15	500	500	62.5	62.5	250	500
3-CH ₃	500-15	500	500	250	500	125	500
4-CH ₃	1000-15	500	500	250	250	250	500

Tabella 12: 135: *Candida albicans* 135; CP 208: *Candida parapsilosis* 108; CPs 801: *Candida pseudotropicalis* 80; CG 80: *Candida glabrata* 80; CG 67: *Candida glabrata*.

R=	Interv.	CG 80		CG 67	
	µg/ml	24 hrs.	48 hrs.	24 hrs.	48 hrs.
AMB ^(a)	0.5-8	2	2	0.5	1
Mic ^(b)	5-80	< 5	<5	< 5	< 5
5FC ^(c)	2-32	< 2	<2	< 2	< 2
H	1000-15	62.5	62.5	125	500
2-Cl	1000-15	62.5	62.5	125	500
3-Cl	1000-15	500	500	500	500
4-Cl	1000-15	250	500	500	500
2-Br	1000-15	62.5	62.5	62.5	500
3-Br	1000-15	62.5	62.5	62.5	500
4-Br	1000-15	500	500	500	500
2-F	1000-15	250	500	500	500
3-F	1000-15	250	500	500	500
4-F	1000-15	62.5	62.5	62.5	500
2-CH₃	1000-15	250	500	500	500
3-CH₃	500-15	31	500	500	500
4-CH₃	1000-15	250	500	500	500

- (a) Amfoteracina B
(b) Miconazolo
(c) 5-Fluorocitosina

STRUTTURA-ATTIVITÀ

1. TUTTI I COMPOSTI SAGGIATI HANNO ATTIVITA' ANTIMICOBATTERICA
2. I DERIVATI 4-TIAZOLIDINONICI RISULTANO PIU'ATTIVI DEI RISPETTIVI DERIVATI 2,3-DIIDROTHIAZOLICI, CONSIDERANDO ANCHE CHE;
3. 1-ISONICOTINOIL-TIOSEMICARBAZIDI-4-SOSTITUITE (DERIVATI DELL'INH; SERIE 15) SONO PIU' ATTIVE DEI 2,3-DIIDROTHIAZOLI FINALI (16)
4. IL NUCLEO TIADIAZOLICO 2,5-DISOSTITUITO RISULTA POCO IMPORTANTE PER L'ATTIVITA' ANTIMICOBATTERICA
5. IL 2-PCA NON INSERITO IN SISTEMI CICLICI SEMBRA ESSERE PIU' ATTIVO
6. PARA-SOSTITUZIONI SU ANELLI FENILICI (IN PARTICOLARE Cl, Br e NO₂) MIGLIORANO L'ATTIVITA' ANTIMICOBATTERICA
7. I DERIVATI DELL'ISONIAZIDE HANNO BUONA ATTIVITA', IN PARTICOLARE GLI OSSADIAZOLONI, ANCHE SE MINORE RISPETTO ALL'ISONIAZIDE STESSA (È DA VERIFICARE ANCORA L'ATTIVITÀ ANTIFUNGINA)
8. I DERIVATI DELLA CIPROFLOXACINA HANNO BUONA ATTIVITA' ANCHE SE MINORE ALLA CIPROFLOXACINA STESSA (MANCA DA SAGGIARE SU CEPPI DI *M. avium*)
9. I DERIVATI AZOLICI HANNO DIMOSTRATO BUONA ATTIVITA' ANTIFUNGINA RISPETTO A DERIVATI PIRAZOLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

BIBLIOGRAFIA

- [1] White T.C., Marr K.A., Bowden R.A., *Clinical Microbiology Reviews*, **11** (1998) 382-402.
- [2] Ministero della Sanità - Dipartimento della Prevenzione - Ufficio III – Malattie infettive e profilassi internazionale – Osservatorio Epidemiologico Nazionale, *Bollettino Epidemiologico*, (1998) N.16.
- [3] Polonelli L., Ajello L., Morace G., in: *Microbiologia Medica*, **8** (1993): 50-52.
- [4] Gerola F.M. (1997), in: *Biologia vegetale, sistematica, filogenetica*, terza edizione, UTET.
- [5] Medoff G., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **23** (1993) 303.
- [6] Borger M., Current topics in Medical Micology, **2** (1986), 1.
- [7] Stutz A., *Angew.Chem Int. Ed. English*, **26** (1987) 320.
- [8] Ryder N.S., Berg D., Plempel M., „*Sterol Biosynthesis Inhibitors*“, Ed. s., cap. V, pag. 151, Ellis Hoswood Publ., (1988).
- [9] G. Bertrand et al., *Bull. Soc. Pharm. Lille*, **1**, (1956) 39.
- [10] T. P. Sychera et al., *Zh. Obsch. Khim.*, **32** (1962) 3669.
- [11] H. Fox et al., *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, **23** (1971) 49.
- [12] Mamolo M.G., Falagiani V., Vio L., Banfi E., *Il Farmaco*, **54** (1999) 761.
- [12] E. Banfi, M.G. Mamolo, D. Zampieri, L. Vio, C. Monti Bragadin, “Antimycobacterial activities of N¹-[1-[3-aryl-1-(pyridin-2-,3-, or 4-yl)-3-oxo]propyl]-2-pyridinecarboxamidrazones”, *J. Antimicrob. Chem.*, **48** (2001) 705.
- [14] M.G. Mamolo, V. Falagiani, D. Zampieri, L. Vio, E. Banfi, “Synthesis and antimycobacterial activity of some 4H-1,2,4-triazin-5-one derivatives”, *Il Farmaco*, **55** (2000) 590.
- [15] S. Rollas, S. Karakus, B. B. Durjun, *Il Farmaco*, **51** (1996) 811.
- [16] M.G. Mamolo, V. Falagiani, D. Zampieri, L. Vio, E. Banfi, “Synthesis and antimycobacterial activity of [5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylsulfanyl]-acetic acid arylidene-hydrazide derivatives”, *Il Farmaco*, **56** (2001) 587.

- [17] A. Gürsoy, et al., *Pharmazie*, **45** (1990) 246.
- [18] I. Yildir, et al., *Arch. Pharm.*, **328** (1995) 547.
- [19] M.G. Mamolo, D. Zampieri, V. Falagiani, L. Vio, E. Banfi, "Synthesis and antimycobacterial activity of 5-aryl-1-isonicotinoyl-3-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives", *Il Farmaco*, **56** (2001) 593.
- [19] L. Vio, M. G. Mamolo, G. Ronsisvalle, S. Olivieri, A. M. Grego, *Il Farmaco*, **44** (1989) 819.
- [21] L. Zirngibl, *Prog. Drug Res.*, **27** (1983) 253.
- [22] A. E. W. Smith, *Arzneim.-Forsch.*, **16** (1966) 1034.
- [23] Attia A., Michael M., *Pharmazie*, **37** (1982) 551.
- [24] Descacq P., Nuhrich A., Varache-Beranger M., Capdepuy M., Devaux G., *Eur. J. Med. Chem.*, **25** (1990) 285.
- [25] Patel P., Koregaokar S., Shah M., Parekh, *Il Farmaco*, **51** (1996) 59.
- [26] Grant N., Mishriky N., Asaad F.M., Fawzi N.G., *Pharmazie*, **53** (1998) 543.
- [27] Kamal El-Dean A.M., Radwan Sh.M., *Pharmazie*, **53** (1998) 839.
- [28] Shivarama Holla B., Akberali P.M., Shivananda M.K., *Il Farmaco*, **55** (2000) 256-263.
- [29] Fahmy A.M., Hassan K.M., Khalaf A.A., Ahmed R.A., *Indian J. Chem.*, **26B** (1987) 884.
- [30] Mamolo M.G., Vio L., Banfi E., Cinco M., *Eur. J. Med. Chem.*, **21** (1986) 467.
- [31] Banfi E., Mamolo M.G., Vio L., Cinco M., Fabris C., Predominato M., *J. Chemother.*, **3** (1991) 66.
- [32] Mamolo M.G., Vio L., Banfi E., Predominato M., Fabris C., Asaro F., *Il Farmaco*, **47** (1992) 1055.
- [33] Banfi E., Mamolo M.G., Vio L., Predominato M., *J. Chemother.*, **5** (1993) 164.
- [34] Mamolo M.G., Vio L., Banfi E., *Il Farmaco*, **51** (1996) 65.

INDICE

INTRODUZIONE:

Cap. 1 – Tubercolosi ed infezioni fungine.....	1
Cap. 2 – I micobatteri.....	5
Cap. 3 – I funghi.....	7
Cap. 4 – Farmaci antimicobatterici.....	9
Cap. 5 – Vaccini.....	11
Cap. 6 – Farmaci antifungini.....	12
PARTE SPERIMENTALE CHIMICA.....	13
ATTIVITÀ ANTIMICROBICA.....	102
STRUTTURA – ATTIVITÀ.....	118
BIBLIOGRAFIA.....	119