

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 288**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2012 E 12714587 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2699581**

54 Título: **Derivados de 2-oxo-1-imidazolidinil imidazotiadiazol**

30 Prioridad:

18.04.2011 EP 11162853
28.04.2011 US 201161480134 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2016

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

PROVINS, LAURENT y
QUESNEL, YANNICK

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 559 288 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-oxo-1-imidazolidinil imidazotiadiazol

Introducción

5 La presente invención se refiere a derivados de 2-oxo-1-imidazolidinil imidazotiadiazol, a procedimientos para prepararlos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como compuestos farmacéuticos.

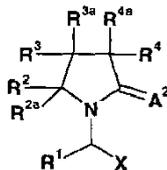
La patente Europea No. 0 162 036 B1 describe el compuesto (S)- α -etil-1-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, el cual es conocido con la Denominación Común Internacional (INN) levetiracetam.

10 El levetiracetam, un compuesto levorrotatorio, es descrito como un agente protector para el tratamiento y prevención de agresiones del tipo hipóxico e isquémico del sistema nervioso central. Este compuesto también es efectivo en el tratamiento de la epilepsia (control de las convulsiones), una indicación terapéutica para la que se ha demostrado que su enantiómero dextrorrotatorio (R)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, también conocido por la patente Europea No. 0 165 919 B1, carece completamente de actividad (Gower A.J. et al., Eur. J. Pharmacol. (1992), 222, 193-203).

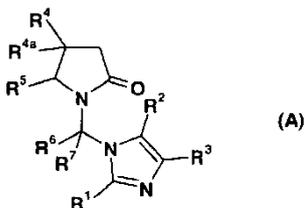
15 Un problema persistente en el control de las convulsiones surge con los pacientes que no responden en absoluto o sólo responden insuficientemente a los tratamientos actualmente disponibles. Esos pacientes se consideran refractarios al tratamiento y representan un reto considerable para la comunidad médica. Se estima que aproximadamente 30% de los pacientes con epilepsia pueden clasificarse como refractarios. Por tanto, hay una necesidad de desarrollar nuevas medicaciones que específicamente tengan como diana esta población de pacientes.

20 Belavin I. Yu. et al. (Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1992), 26 (9-10), 74-76) describen 1-[1-(1H-bencimidazol-1-il)etil]-2-pirrolidinona y su actividad anticonvulsiva.

El documento WO 01/62726 describe compuestos de pirrolidinona que tienen la siguiente fórmula:

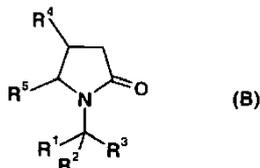


El documento WO 2005/054188 describe derivados de imidazol que tienen la fórmula A:



25 El imidazol o bencimidazol está unido mediante un átomo de nitrógeno al grupo metileno enlazante de la pirrolidinona.

El documento WO 2006/128693 describe compuestos de pirrolidinona que tienen la siguiente fórmula:



30 en donde

R¹ es hidrógeno, C₁₋₁₂-alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o un heterociclo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido.

R² es hidrógeno. Alternativamente, R¹ y R² pueden estar conjuntamente enlazados de tal forma que formen un C₃₋₆-cicloalquilo.

R³ es

(a) un heterociclo sustituido o no sustituido unido al resto de la molécula vía uno de sus átomos de C, seleccionándose dicho heterociclo del grupo que consiste en:

- 1 H-bencimidazol-6-il;
- 5 • 1H-bencimidazol-7-il;
- imidazo[1,2-a]piridin-3-il;
- imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il;
- imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-il;
- imidazo[1,2-b]piridazin-3-il;
- 10 • 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il;
- imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il;
- imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il;
- 3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il;
- 1H-imidazol-4-il;
- 15 • 1H-imidazol-5-il;
- 1H-indol-2-il;
- 1H-indol-3-il;
- 1H-indol-4-il;
- 1H-indol-7-il;
- 20 • isoxazol-4-il;
- 1H-pirazol-4-il;
- 1H-pirazol-5-il;
- 1H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il;
- 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il;
- 25 • piridazin-4-il;
- piridin-2-il;
- piridin-3-il;
- piridin-4-il;
- 1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il;
- 30 • 1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il;
- 1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il;
- 1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-il;
- 1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il;
- 1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-il;
- 35 • 1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-il;
- 1H-pirrolol[3,2-c]piridin-3-il;

- 1,3,4-tiadiazol-2-il;
- 1,3-tiazol-5-il;
- [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il;
- [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il;
- indolizin-3-il;

5

o alternativamente R³ es

(b) un heterociclo sustituido o no sustituido unido al resto de la molécula vía uno de sus átomos de N, seleccionándose dicho heterociclo del grupo que consiste en:

- 1H-1,2,3-benzotriazol-1-il;
- 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il;
- 3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il;
- 7H-imidazo[4,5-c]piridazin-7-il;
- 1H-indol-1-il;
- 2,3-dihidro-1H-indol-il;
- 9H-purin-9-il;
- 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il;
- 2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il;
- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il;
- 1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il;
- 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il;
- 8H-alquiltio[5,4-b]indol-8-il;
- 1H-1,2,4-triazol-1-il;
- 1H-pirrol-1-il;
- 2-cloro-1H-bencimidazol-1-il.

10

15

20

25

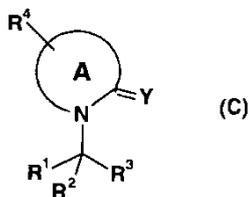
R⁴ en la fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende o que consiste en hidrógeno; C₁₋₁₂-alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, C₁₋₄-alcoxi, C₁₋₄-alquiltio, azido, nitroxi o un arilo; C₂₋₁₂-aquinilo opcionalmente sustituido por halógeno; C₂₋₁₂-alquinilo opcionalmente sustituido por halógeno; azido; alcoxicarbonilamino; arilsulfonilo; un arilo sustituido o no sustituido; o un heterociclo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido.

30

Se dice que los compuestos del documento WO 2006/128693 son útiles en el tratamiento de la epilepsia, epileptogénesis, trastornos de convulsiones, convulsiones, enfermedad de Parkinson, disquinesia inducida por terapia de reemplazamiento de dopamina, disquinesia tardía inducida por la administración de fármacos neurolépticos, Corea de Huntington, y otros trastornos neurológicos que incluyen trastornos bipolares, manía, depresión, ansiedad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), migraña, neuralgia del trigémino y otras neuralgias, dolor crónico, dolor neuropático, isquemia cerebral, arritmia cardíaca, miotonía, abuso de cocaína, apoplejía, mioclonus, temblor, temblor esencial, tics simples o complejos, síndrome de Tourette, síndrome de las piernas inquietas y otros trastornos del movimiento, hemorragia cerebral neonatal, esclerosis lateral amiotrófica, espasticidad y trastornos degenerativos, asma bronquial, estado asmático y bronquitis alérgicas, síndrome asmático, síndromes de hiperreactividad bronquial y broncoespásticos así como rinitis y rinoconjuntivitis alérgicas y vasomotoras.

40

Compuestos antiepilépticos adicionales de fórmula C se describen en el documento WO 2008/132139:



en donde

Y es O o S;

5 R^1 es hidrógeno o C_{1-6} -alquilo;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es $-CONR^5R^6$, $-COR^7$, un imidazolilo, un imidazopiridinilo, un imidazopiridazinilo;

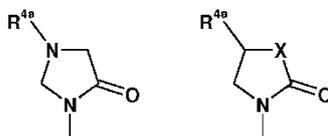
R^5 , R^6 son los mismos o diferentes y son independientemente seleccionados de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo;

R^7 es un C_{1-6} -alquilo;

10 A es un resto heterocíclico monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en imidazolidin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 1,3-tiazol-3(2H)-ilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-4-ilo, hexahidro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-tieno[3,4-b]pirrol-1-ilo, 1,3-benzotiazol-3(2H)-ilo, 1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-1(2H)-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-ilo, 1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-ilo, 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-ilo.

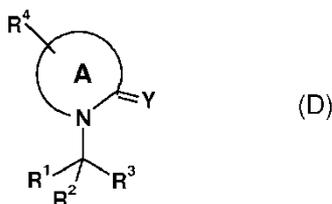
15

En una realización específica del documento WO 2008/132139 el resto $A=Y$ en la fórmula (C) podría ser:



en donde X es O o S.

20 El documento WO2008/132142 describe el uso de un compuesto que tiene la fórmula (D), sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros y sus mezclas o sales farmacéuticamente aceptables,



en donde

Y es O o S;

R^1 es hidrógeno o C_{1-6} -alquilo;

25 R^2 es hidrógeno;

R^3 es $-CONR^5R^6$, $-COR^7$, un imidazolilo, un imidazopiridinilo, un imidazopiridazinilo, o un 1H-indol-1-ilo;

R^5 , R^6 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente seleccionados de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo;

R^7 es un C_{1-6} -alquilo;

30 R^8 es CN o C_{1-6} -alquilosulfonilo;

A es un resto heterocíclico monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en imidazolidin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 1,3-tiazol-3(2H)-ilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-4-ilo, hexahidro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-tieno[3,4-b]pirrol-1-ilo, 1,3-benzotiazol-3(2H)-ilo, 1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-1(2H)-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo, 1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-ilo, 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il;

R⁴ es R^{4a} o R^{4b} dependiendo de si A es un heterociclo monocíclico o uno bicíclico:

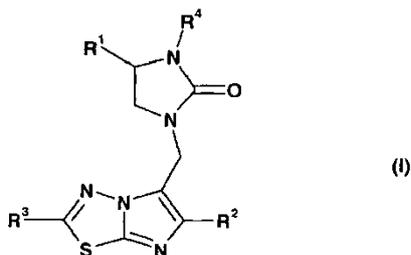
donde A es un resto heterocíclico monocíclico, R⁴ es R^{4a} el cual se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; C₁₋₆-alquilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de halógeno, C₁₋₄-alcoxi, C₁₋₄-alquiltio, azido, nitroxi o un arilo; C₂₋₆-alqueno, opcionalmente sustituido por halógeno; C₂₋₆-alquino, opcionalmente sustituido por halógeno; azido; alcocarbonilamino; arilsulfonilo; un arilo sustituido o no sustituido; o un heterociclo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido.

donde A es un resto heterocíclico monocíclico, R⁴ es R^{4a} el cual se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; nitro; ciano; halógeno; heterociclo; amino; arilo; C₁₋₆-alquilo opcionalmente sustituido por al menos un halógeno; o C₁₋₆-alcoxi opcionalmente sustituido por al menos un halógeno;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la epilepsia.

Sumario de la invención

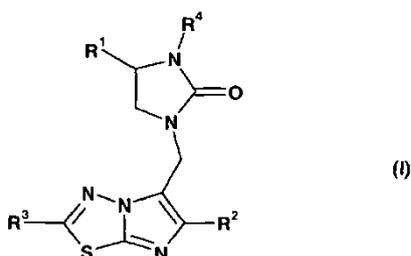
La invención proporciona nuevos derivados de 2-oxo-1-imidazolidinilimidazotiadiazol que tienen la fórmula (I), sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



Otros aspectos de la invención quedarán claros a partir de la descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con derivados de 2-oxo-1-imidazolidinilimidazotiadiazol según la fórmula (I),



en donde

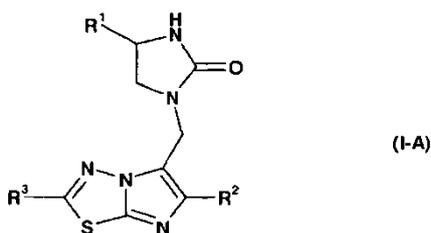
R¹ es un C₁₋₄-alquilo o un C₂₋₄-alqueno, opcionalmente sustituido por uno o más (es decir, 1, 2 ó 3) sustituyentes halógeno.

R² es un halógeno (cloro, bromo, yodo) o un C₁₋₄-alquilo que al menos contiene un (es decir, 1, 2 ó 3) sustituyente halógeno.

R³ es un C₁₋₄-alquilo (por ejemplo, un resto metilo o un resto etilo) que al menos contiene un sustituyente hidroxilo (OH) o un sustituyente alcoxi (por ejemplo, metoxi o etoxi o propoxi).

R⁴ es hidrógeno o un grupo metilo.

La presente invención se relaciona en particular con derivados de 2-oxo-1-imidazolidinil imidazotiadiazol según la fórmula (I-A),



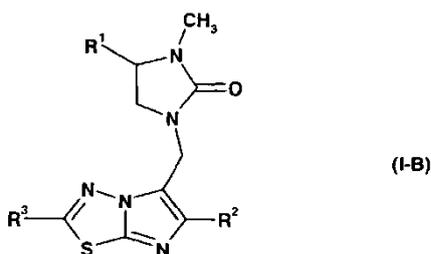
en donde

5 R^1 es un C_{1-4} -alquilo o un C_{2-4} -alquenilo, opcionalmente sustituido por uno o más (es decir, 1, 2 ó 3) sustituyentes halógeno.

R^2 es un halógeno (cloro, bromo, yodo) o un C_{1-4} -alquilo que al menos contiene un (es decir, 1, 2 ó 3) sustituyente halógeno.

10 R^3 es un C_{1-4} -alquilo (por ejemplo, un resto metilo o un resto etilo) que al menos contiene un sustituyente hidroxilo (OH) o un sustituyente alcoxi (por ejemplo, metoxi o etoxi o propoxi).

La presente invención se relaciona con derivados de 2-oxo-1-imidazolidinil imidazotiadiazol según la fórmula (I-B),



en donde

15 R^1 es un C_{1-4} -alquilo o un C_{2-4} -alquenilo, opcionalmente sustituido por uno o más (es decir, 1, 2 ó 3) sustituyentes halógeno.

R^2 es un halógeno (cloro, bromo, yodo) o un C_{1-4} -alquilo que al menos contiene un (es decir, 1, 2 ó 3) sustituyente halógeno.

R^3 es un C_{1-4} -alquilo (por ejemplo, un resto metilo o un resto etilo) que al menos contiene un sustituyente hidroxilo (OH) o un sustituyente alcoxi (por ejemplo, metoxi o etoxi o propoxi).

20 También están comprendidos tautómeros, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas, o una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de fórmula (I) así como cualquier variante deuterada.

En una realización específica, R^1 es un C_{1-4} -alquilo opcionalmente sustituido por uno o más (es decir, 1, 2 ó 3) sustituyentes halógeno.

25 En otra realización específica, R^1 es un resto i-butilo, uno n-propilo, uno 2,2-difluoropropilo, uno 2-cloro-2,2-difluoroetilo, uno 2,2-difluoroetilo, uno 2,2,2-trifluoroetilo, uno 3,3,3-trifluoropropilo, uno 2-fluoroetilo o uno 2,2-difluoroetenilo, preferiblemente un grupo i-butilo, uno n-propilo, uno 2-cloro-2,2-difluoroetilo, uno 2,2,2-trifluoroetilo, uno 3,3,3-trifluoropropilo o uno 2,2-difluoroetenilo. Más preferiblemente R^1 es un grupo i-butilo, uno n-propilo, uno 2-cloro-2,2-difluoroetilo, uno 2,2,2-trifluoroetilo o uno 3,3,3-trifluoropropilo.

30 En una realización específica adicional, R^2 es un resto cloro, uno difluorometilo o uno trifluorometilo, preferiblemente un resto cloro o uno trifluorometilo.

En una realización específica adicional, R^3 es un resto hidroximetilo, uno metoximetilo, uno [(2H_3)metiloxi]metilo, uno metoxi(2H_2)metilo, uno (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo o uno 2-metoxietilo, preferiblemente un resto metoximetilo.

En una realización específica adicional, los compuestos de fórmula (I), (I-A) y (I-B) son aquellos en donde:

35

- R^1 es un resto i-butilo, n-propilo, uno 2-cloro-2,2-difluoroetilo, uno 2,2,2-trifluoroetilo, uno 3,3,3-trifluoropropilo o uno 2,2-difluoroetenilo; preferiblemente un resto i-butilo, n-propilo, uno 2-cloro-2,2-difluoroetilo, uno 2,2,2-trifluoroetilo o uno 3,3,3-trifluoropropilo;

- R² es un resto cloro o uno trifluorometilo;
- R³ es un resto metoximetilo;
- R⁴ es hidrógeno o metilo.

Compuestos específicos de la presente invención son los seleccionados del grupo que consiste en:

- 5
- 1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona;
 - (-)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona;
- 10
- (+)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona;
 - 1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-propilimidazolidin-2-ona;
 - (-)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-propilimidazolidin-2-ona;
 - (+)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-propilimidazolidin-2-ona;
- 15
- 1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
 - (-)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
 - (+)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
- 20
- 1-{{6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
 - (-)-1-{{6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
 - (+)-1-{{6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
- 25
- 1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona;
 - (+)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona
- 30
- (-)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona;
 - 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}imidazolidin-2-ona;
 - (+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}imidazolidin-2-ona;
- 35
- (-)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}imidazolidin-2-ona;
 - 4-(2,2-difluoroetenil)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}imidazolidin-2-ona;
- 40
- 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}imidazolidin-2-ona;
 - 1-{{2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona;
 - (+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-3-metilimidazolidin-2-ona;

- (-)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-3-metilimidazolidin-2-ona.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diferentes restos químicos que constituyen los compuestos según la invención y se pretende que aporten uniformidad a todo lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones y a menos que se indique expresamente otra cosa la definición proporciona una definición más amplia.

"C₁₋₄-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo. Los grupos "C₁₋₄-alquilo" pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo o alcoxi.

- 10 "Alqueno C₂₋₄" se refiere a grupos alqueno que tienen preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 ó 2 sitios de insaturación alquénica. Los grupos alqueno preferibles incluyen etenilo (vinilo, -CH=CH₂), *n*-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares. Los grupos "C₂₋₄-alqueno," pueden estar sustituidos por uno o más átomos de halógeno.

Cualquier resto "H" en la fórmula (I) puede ser el isótopo hidrógeno, deuterio o tritio.

- 15 "Hidroxilo" representa un grupo de fórmula -OH.

"Alcoxi" se refiere a un grupo -O-R donde R incluye "C₁₋₄-alquilo.

"Halógeno" se refiere a átomos de fluoro, cloro, bromo y yodo, preferiblemente fluoro y cloro.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" según la invención incluyen formas de sales ácidas o básicas terapéuticamente activas no tóxicas, que los compuestos de fórmula I puedan formar.

- 20 La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I que se presenta en su forma libre como una base, se puede obtener tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un ácido halohídrico tal como clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acético, trifluoroacético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

- 25 Los compuestos de fórmula I que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sales de adición de bases, no tóxicas, terapéuticamente activas, por ejemplo, sales de metales o sales de aminas, por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales básicas apropiadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

A la inversa, dichas formas de sal se pueden convertir en las formas libres por tratamiento con una base o ácido apropiado.

- 35 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales pueden estar en la forma de un solvato, el cual está incluido dentro del alcance de la presente invención. Tales solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

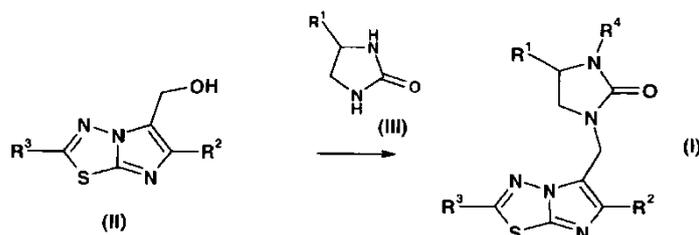
- 40 Los compuestos de fórmula (I) y/o sus intermedios pueden tener al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, donde dicha notación R y S se usa de acuerdo con las reglas descritas en Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30. Así, la invención también se refiere a todas las formas estereoisómeras tales como formas enantiómeras y diastereoisómeras de los compuestos de fórmula (I) o sus mezclas (incluyendo todas las mezclas de estereoisómeros posibles). Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos pretende englobar dicho compuesto en cada una de sus formas isómeras posibles y mezclas de las mismas, a menos que una forma isómera particular sea citada específicamente. La expresión "enantioméricamente puro" como se usa en este documento se refiere a compuestos que tienen exceso enantiomérico (ee) mayor de 95%.

- 45 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque dichas formas no están explícitamente indicadas en la fórmula anterior se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden prepararse análogamente con métodos convencionales como entenderá un experto en la técnica de la química orgánica sintética.

- 50

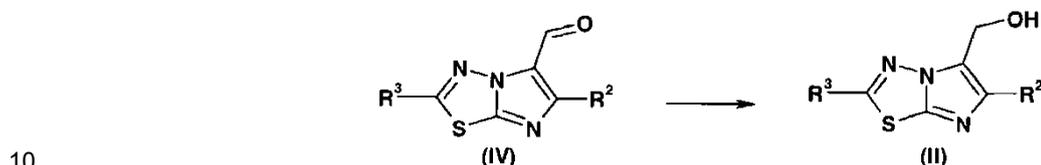
Según una realización, los compuestos que tienen la fórmula general (I) en donde R^4 es hidrógeno pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula II con una urea de fórmula III según la ecuación:



5 en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen las mismas definiciones que se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula I y R^4 es hidrógeno.

Esta reacción puede realizarse usando un ácido tal como ácido p-toluensulfónico en un disolvente aprótico tal como tolueno a temperatura de reflujo.

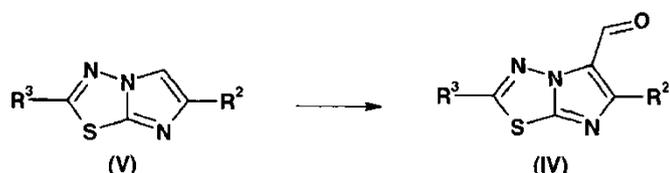
Los compuestos de fórmula II en donde R^2 es un átomo de halógeno pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula IV según la ecuación:



10 en donde R^2 es un átomo de halógeno y R^3 tiene la misma definición que se definió anteriormente para los compuestos de fórmula I.

Esta reacción puede realizarse usando un agente reductor tal como, pero no limitado a, borohidruro de sodio en un disolvente polar tal como etanol a 0°C o según cualquier otro método conocido por un experto en la técnica.

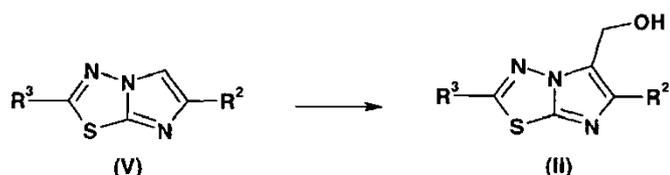
15 Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse por formilación de un compuesto de fórmula V según la ecuación:



en donde R^2 es un átomo de halógeno y R^3 tiene la misma definición que se definió anteriormente para los compuestos de fórmula I.

20 Esta reacción puede realizarse usando un agente de formilación tal como dimetilformamida en presencia de oxiclórico de fósforo a temperaturas que varían de 0° a 60°C , o según cualquier otro método conocido por un experto en la técnica.

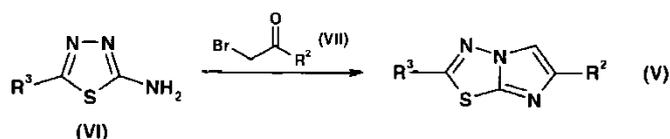
Los compuestos de fórmula II en donde R^2 es C_{1-4} -alquilo pueden prepararse por formilación de un compuesto de fórmula V según la ecuación:



25 en donde R^2 es C_{1-4} -alquilo y R^3 tienen la misma definición que se describió anteriormente para los compuestos de fórmula I.

Esta reacción puede realizarse usando un agente de formilación tal como formaldehído en condiciones ácidas en un disolvente polar tal como sulfolano a 110°C , o según cualquier otro método conocido por un experto en la técnica.

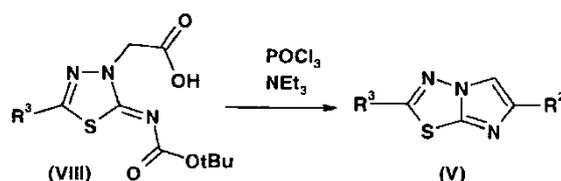
Los compuestos de fórmula V en donde R² es C₁₋₄-alquilo pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de fórmula VI con un bromo derivado de fórmula VII según la ecuación:



5 en donde R² es C₁₋₄-alquilo y R³ tiene la misma definición que se describió anteriormente para los compuestos de fórmula I.

Esta reacción puede realizarse usando procedimientos descritos en la bibliografía o conocidos por una persona experta en la técnica.

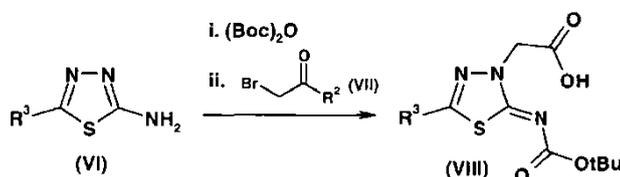
Los compuestos de fórmula V en donde R² es Cl pueden prepararse por ciclación de un compuesto de fórmula VIII según la ecuación:



10 en donde R² es Cl y R³ tiene la misma definición que se describió anteriormente para los compuestos de fórmula I.

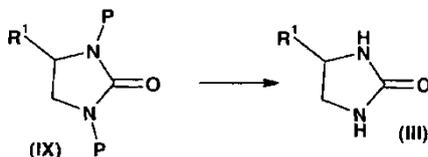
Esta reacción puede realizarse por tratamiento de un compuesto de fórmula VIII con un agente halogenante tal como oxiclورو de fósforo con una amina terciaria tal como trietilamina en un disolvente orgánico clásico tal como acetonitrilo, o según cualquier otro método conocido por una persona experta en la técnica.

15 Un compuesto de fórmula VIII puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula VI, por protección de su grupo amino mediante un grupo Boc, a continuación por reacción del intermedio resultante con un bromo derivado de fórmula VII en donde R² es OH, según la ecuación:



20 Esta reacción puede realizarse usando procedimientos descritos en la bibliografía o conocidos por una persona experta en la técnica.

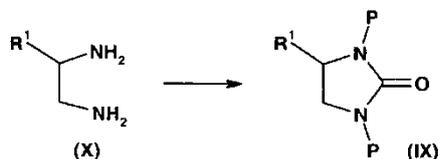
Los compuestos de fórmula III pueden prepararse por desprotección de un compuesto de fórmula IX según la ecuación:



25 en donde R¹ tiene la misma definición que se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y P es un grupo protector, tal como un grupo Boc.

Esta reacción puede realizarse usando procedimientos descritos en la bibliografía o conocidos por una persona experta en la técnica.

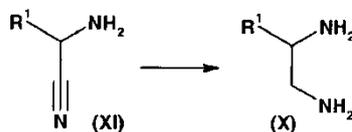
Los compuestos de fórmula IX pueden prepararse por ciclación de un compuesto de fórmula X según la ecuación:



en donde R¹ y P tienen la misma definición que se definió anteriormente.

Esta reacción puede realizarse usando dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente polar tal como acetonitrilo a temperatura ambiente o usando procedimientos conocidos por una persona experta en la técnica.

- 5 Los compuestos de fórmula X pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XI según la ecuación



en donde R¹ tiene la misma definición que se definió anteriormente para compuestos de fórmula I.

- 10 Esta reacción puede realizarse usando un agente reductor tal como, pero no limitado a, hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como THF a una temperatura que varía de 0°C a 60°C o mediante otros procedimientos conocidos por una persona experta en la técnica.

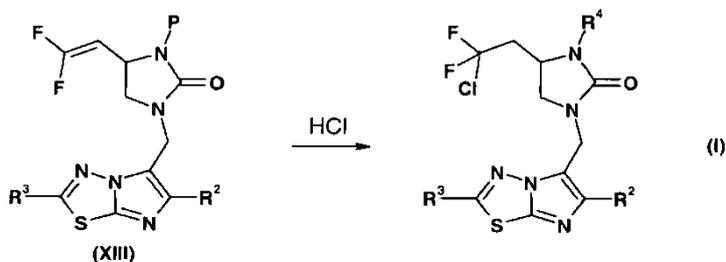
Los compuestos de fórmula XI pueden prepararse por reacción de un aldehído de fórmula XII con cianuros y amoníaco según la ecuación



en donde R¹ tiene la misma definición que se definió anteriormente para compuestos de fórmula I.

- 15 Esta reacción puede realizarse usando una fuente de cianuro tal como cianuro de sodio o de potasio, y una fuente de amoníaco tal como cloruro de amonio en condiciones ácidas en un disolvente polar tal como metanol a temperatura ambiente.

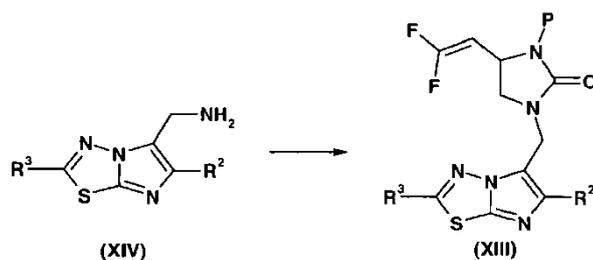
Según otra realización, los compuestos que tienen la fórmula general (I) en donde R¹ es 2-cloro-2,2-difluoroetilo y R⁴ es hidrógeno pueden prepararse por hidroclicación de un compuesto de fórmula XIII según la ecuación:



- 20 en donde R² y R³ tienen las mismas definiciones que se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), R⁴ es hidrógeno y P es un grupo protector tal como un éster de etilo.

Esta reacción puede realizarse usando una fuente de ácido clorhídrico tal como una disolución de HCl al 37% en un disolvente polar tal como THF a 80°C.

- 25 Los compuestos que tienen la fórmula general XIII pueden prepararse por transformación de un compuesto de fórmula XIV según la ecuación:

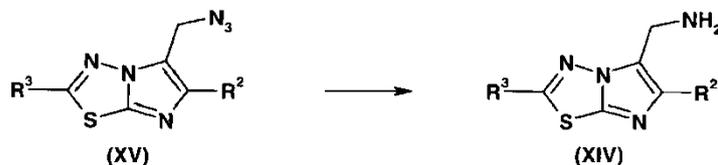


en donde R² y R³ tienen las mismas definiciones que se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula I.

Esta reacción puede realizarse en una secuencia de tres etapas mediante la adición de 4-bromo-1,1,1-trifluorobut-2-eno a la amina XIV en presencia de una base tal como carbonato de sodio en un disolvente polar tal como dimetilformamida a temperatura ambiente, seguido por la adición de un isocianato tal como etoxicarbonil isocianato a temperatura ambiente, seguido por la adición de una base tal como terc-butóxido de potasio a una temperatura que varía de 60 a 80°C.

5

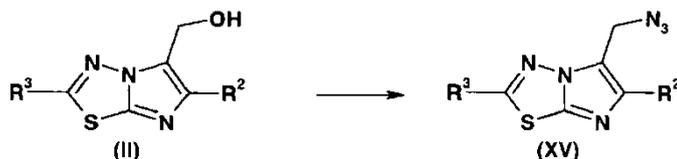
Los compuestos de fórmula XIV pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula XV según la ecuación:



en donde R² y R³ tienen las mismas definiciones que se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula I.

10 Esta reacción puede realizarse usando un agente reductor tal como trifenilfosfina en una mezcla de THF/agua a temperatura ambiente o según cualquier método conocido por una persona experta en la técnica.

Los compuestos de fórmula XV pueden prepararse por transformación de un compuesto de fórmula II según la ecuación:



15 en donde R² y R³ tienen las mismas definiciones que se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula I.

Esta reacción puede realizarse en una secuencia de dos etapas por tratamiento de los compuestos II con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como N,N-diisopropilamina en diclorometano a 0°C, o según cualquier otro método conocido por un experto en la técnica, seguido por tratamiento del intermedio con un derivado azida tal como azida de sodio en DMF a 0°C. Alternativamente, los compuestos II pueden tratarse directamente con difenilfosforilazida en presencia de una base tal como DBU en THF, o según cualquier otro método conocido por un experto en la técnica.

20

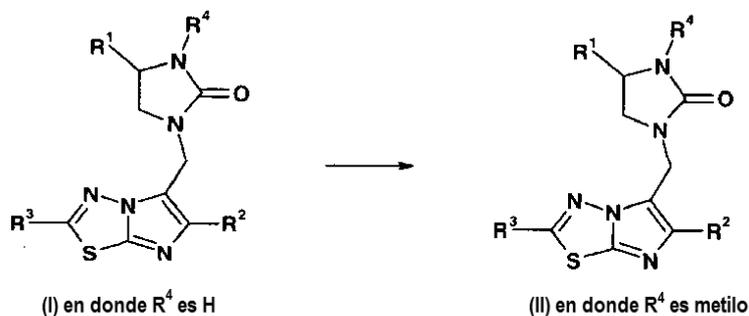
Los compuestos que tienen la fórmula general (I) en donde R³ es hidroximetilo y R⁴ es hidrógeno pueden prepararse por hidroclicación de un compuesto de fórmula XIII en donde

25

R³ es metoximetilo y P es un grupo protector tal como un éster de etilo, teniendo R¹ y R² las mismas definiciones que se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Esta reacción puede realizarse usando una fuente de ácido clorhídrico tal como una disolución de HCl al 37% a alta temperatura (por encima de 100°C).

Los compuestos que tienen la fórmula general I en donde R⁴ es un resto metilo pueden prepararse por N-metilación de compuesto de fórmula I correspondiente en donde R⁴ es hidrógeno según la ecuación:



30

en donde R¹, R² y R³ tienen las mismas definiciones que se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Esta reacción puede realizarse usando un agente metilante tal como yoduro de metilo en presencia de una base tal como hidróxido de sodio y una sal de amonio.

En otra realización, la presente invención incluye la síntesis de los siguientes intermedios:

- [2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol;
- 5 • 2-amino-5,5,5-trifluoropentanonitrilo;
- 5,5,5-trifluoropentano-1,2-diamina;
- 2-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidina-1,3-dicarboxilato de di-terc-butilo;
- 2-oxo-4-propilimidazolidina-1,3-dicarboxilato de di-terc-butilo;
- 4-(2-metilpropil)-2-oxoimidazolidina-1,3-dicarboxilato de di-terc-butilo;
- 10 • 4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
- 4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona;
- 6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldehído;
- [6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol;
- 5-(azidometil)-2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 15 • 1-[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanamina;
- 4,4,4-trifluoro-N-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazol-5-il]metil}but-2-en-1-amina;
- ({{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-metil}{{4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il]carbamoil}carbamato de etilo;
- 20 • 5-(2,2-difluoroetenil)-3-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo-[2,1-b]-[1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato de etilo; y
- 3-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-2-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidina-1-carboxilato de etilo.

Los compuestos de la presente invención son para usar como un medicamento, en el tratamiento de la epilepsia, epileptogénesis, trastornos con convulsiones, convulsiones, en particular para convulsiones refractarias.

25 Las convulsiones pueden clasificarse como refractarias cuando un paciente no está exento de convulsiones durante 12 meses o más de estado del tratamiento de la técnica con dos o más fármacos anti-epilépticos a las dosis máximas toleradas. La International League Against Epilepsy (ILAE) ha definido la epilepsia resistente a los fármacos como "fallo de pruebas adecuadas de dos programas AED tolerados y apropiadamente escogidos y usados (bien como monoterapias o en combinación) para conseguir la inmunidad contra las convulsiones".

30 Los compuestos de la invención se usan en métodos que comprenden la administración a un mamífero (preferiblemente un ser humano) que padece de las afecciones o trastornos anteriormente mencionadas, de un compuesto según la invención en una cantidad suficiente para aliviar o prevenir el trastorno o la afección.

35 El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo pero no limitada a, una que contiene de 1 a 2000 mg, preferiblemente de 1 a 1000 mg, más preferiblemente de 1 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

El término "tratamiento" como se usa en la presente memoria, incluye el tratamiento curativo y el tratamiento profiláctico.

Por "curativo" se entiende la eficacia en tratar un episodio sintomático corriente de un trastorno o afección.

Por "profiláctico" se entiende la prevención de la aparición o recurrencia de un trastorno o afección.

40 El término "epilepsia" tal como se usa en la presente memoria se refiere a una afección neurológica crónica caracterizada por convulsiones epilépticas recurrentes no provocadas. Una convulsión epiléptica es la manifestación de una descarga sincronizada anormal y excesiva de una serie de neuronas cerebrales; sus manifestaciones clínicas son rápidas y transitorias. El término "epilepsia" tal como se usa en la presente memoria también puede referirse a un trastorno de la función cerebral caracterizado por la ocurrencia periódica de convulsiones. Las

convulsiones pueden ser "no epilépticas" cuando son producidas en un cerebro normal por afecciones tales como fiebre alta o exposición a toxinas o "epilépticas" cuando se producen sin provocación evidente.

El término "convulsión" tal como se usa en la presente memoria se refiere a una alteración transitoria del comportamiento debido al disparo desordenado, sincrónico y rítmico de poblaciones de las neuronas del cerebro.

- 5 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 La actividad en cualquiera de las indicaciones anteriormente mencionadas puede desde luego determinarse llevando a cabo ensayos clínicos adecuados de una manera conocida para un experto en la técnica relevante para la indicación particular y/o en el diseño de ensayos clínicos en general.

Para tratar enfermedades, los compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en una dosis diaria eficaz y administrarse en forma de una composición farmacéutica.

- 15 Por lo tanto, otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para preparar una composición farmacéutica según la invención, se mezclan íntimamente uno o más de los compuestos de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con un diluyente o vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de mezclado conocidas por los facultativos expertos.

- 20 Los diluyentes y vehículos adecuados pueden tomar una variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada, por ejemplo, oral, rectal, parenteral o intranasal.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, parenteral, es decir, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, intratecal, transdérmica (parche), por inhalación o intranasal.

- 25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden ser sólidas o líquidas y, por ejemplo, pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes, gomas de mascar y similares.

- 30 Con este fin, el ingrediente activo se puede mezclar con un diluyente inerte o un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como almidón o lactosa. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas también pueden contener un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina, un disgregante tal como ácido algínico, un lubricante tal como estearato de magnesio, un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal, un edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o agentes colorantes o un agente aromatizante tal como menta o salicilato de metilo.

La invención contempla también composiciones que pueden liberar la sustancia activa de una manera controlada.

- 35 Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar para administración parenteral están en formas convencionales tales como soluciones o suspensiones acuosas u oleosas generalmente contenidas en ampollas, jeringas desechables, viales de vidrio o de plástico o recipientes para perfusión.

- 40 Además del ingrediente activo, estas soluciones o suspensiones también pueden contener, opcionalmente, un diluyente estéril tal como agua para inyección, una solución salina fisiológica, aceites, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos, agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico, antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes tales como ácido etilendiamino-tetra-acético, tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la osmolaridad, tales como cloruro de sodio o dextrosa.

Estas formas farmacéuticas se preparan usando métodos que son utilizados rutinariamente por los farmacéuticos.

- 45 La cantidad de ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas puede estar dentro de un amplio intervalo de concentraciones y depende de una diversidad de factores tales como el sexo, edad, peso y condición médica del paciente, así como del método de administración. Por lo tanto, la cantidad de compuesto de la fórmula I en las composiciones para administración oral es al menos del 0,5% en peso y puede ser hasta del 80% en peso con respecto al peso total de la composición.

- 50 De acuerdo con la invención, también se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos o en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos. Ejemplos no limitantes de tales compuestos adicionales que pueden citarse para usar en combinación con los compuestos según la invención son antivíricos, antiespásticos (por ejemplo, baclofen), antieméticos, agentes antimaníacos estabilizantes del humor, analgésicos (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno,

paracetamol), analgésicos narcóticos, anestésicos tópicos, analgésicos opioides, sales de litio, antidepresivos (por ejemplo, mianserina, fluoxetina, trazodona), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina), anticonvulsivos (por ejemplo, ácido valproico, carbamazepina, fenitoína), antipsicóticos (por ejemplo, risperidona, haloperidol), neurolépticos, benzodiazepinas (por ejemplo, diazepam, clonazepam), fenotiazinas (por ejemplo, clorpromazina), agentes bloqueantes de los canales del calcio, anfetamina, clonidina, lidocaína, mexiletino, capsaicina, cafeína, quetiapina, agentes antagonistas de la serotonina, β -bloqueantes, antiarrítmicos, triptanos, derivados ergóticos y amantadina.

Para composiciones orales, la dosis diaria está en el intervalo de 1 mg a 2000 mg de compuestos de fórmula I. Para composiciones orales, la unidad de dosificación está en el intervalo de 1 mg a 1000 mg de compuestos de fórmula I, preferiblemente de 1 mg a 500 mg.

En las composiciones para administración parenteral, la cantidad de compuesto de la fórmula I presente es al menos del 0,5% en peso y puede ser hasta del 33% en peso con respecto al peso total de la composición. Para las composiciones parenterales preferidas, la dosificación unitaria está en el intervalo de 1 mg a 2000 mg de los compuestos de la fórmula I.

La dosis diaria puede caer dentro de un amplio intervalo de unidades de dosificación de compuestos de fórmula I y generalmente está en el intervalo de 1 a 2000 mg, preferiblemente de 1 a 1000 mg. Sin embargo, se debe entender que las dosis específicas se pueden adaptar a casos particulares dependiendo de los requerimientos individuales, a discreción del médico.

Los compuestos que se enlazan a las proteínas SV2 proporcionados por esta invención y sus derivados marcados pueden ser útiles como patrones y reactivos para determinar la capacidades de los compuestos ensayados (por ejemplo, un compuesto farmacéutico potencial) para enlazarse a las proteínas SV2.

Los derivados marcados de ligandos de las proteínas SV2 proporcionados por esta invención también pueden ser útiles como radiotrazadores en la obtención de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) o para la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT).

Por lo tanto, la presente invención proporciona además ligandos marcados como herramientas para explorar bibliotecas químicas para el descubrimiento de agentes farmacéuticos potenciales, en particular para el tratamiento y prevención de las afecciones puestas de manifiesto en la presente memoria, sobre la base del enlace más potente a proteínas SV2, para localizar proteínas SV2 en tejidos, y para caracterizar proteínas SV2 purificadas. Las proteínas SV2 incluyen SV2A, SV2B, y SV2C por lo cual SV2A está en el sitio enlazante del fármaco anti-convulsiones levetiracetam y sus análogos. Los isomorfos de SV2, SV2A, SV2B, o SV2C pueden derivarse de tejidos, especialmente el cerebro, de cualquier especie de mamífero, incluyendo el ser humano, rata o ratón. Alternativamente, los isoformas pueden ser versiones clonadas de cualquier especie de mamífero, incluyendo ser humano, rata y ratón, expresadas heterológamente y usadas para los ensayos. El método de exploración comprende exponer membranas del cerebro, tales como membranas de cerebro de ser humano o de mamífero, o líneas celulares que expresan proteínas SV2 o fragmentos de las mismas, especialmente SV2A y SV2C, pero incluyendo SV2B, a un agente putativo e incubar las membranas o las proteínas o los fragmentos y el agente con el compuesto de fórmula I marcado. El método además comprende determinar si el enlace del compuesto de fórmula (I) a la proteína es inhibido por el agente putativo, identificando de este modo socios de enlace de la proteína. Así, los ensayos de exploración permiten la identificación de fármacos o compuestos que interaccionen con proteínas SV2. La presente invención también proporciona ligandos fotoactivables de proteínas SV2.

Los ligandos marcados también pueden usarse como herramientas para evaluar el estado de conformación de proteínas SV2 después de la solubilización, purificación y cromatografía. Los ligandos marcados pueden marcarse directa o indirectamente. Ejemplos de marcadores adecuados incluyen un radiomarcador, tal como ^3H , un marcador fluorescente, una enzima, europio, biotina y otros marcadores convencionales para ensayos de este tipo.

Los compuestos marcados de fórmula (I) son útiles en los métodos como sondas en ensayos para explorar nuevos compuestos o agentes que se enlacen a las proteínas SV2 (SV2A, SV2B y SV2C). En tales realizaciones de ensayos, los ligandos pueden usarse sin modificación o pueden modificarse por una variedad de vías; por ejemplo, marcando, tal como uniendo covalente o no covalentemente un resto que directa o indirectamente proporcione una señal detectable. En cualquiera de estos ensayos, los materiales pueden marcarse directa o indirectamente. Las posibilidades para el marcado directo incluyen grupos marcadores tales como: radiomarcadores que incluyen, pero no se limitan a, [^3H], [^{14}C], [^{32}P], [^{35}S] o [^{125}I], enzimas tales como peroxidasa y fosfatasa alcalina, y marcadores fluorescentes capaces de monitorizar el cambio de la intensidad de la fluorescencia, el desplazamiento de la longitud de onda, o la polarización de la fluorescencia, incluyendo, pero no limitándose a, fluoresceína o rodamina. Las posibilidades para el marcaje indirecto incluyen biotinilación de un constituyente seguido por enlace a la avidina condensada con uno de los grupos marcadores anteriores o el uso de anticuerpos anti-ligando. Los compuestos también pueden incluir espaciadores o grupos enlazantes en casos en los que los compuestos vayan a unirse a un soporte sólido. Para identificar agentes o compuestos que compiten o interaccionan con ligandos marcados según la invención para enlazarse a las proteínas SV2 (especialmente SV2A y SV2C), pueden usarse células intactas, fragmentos celulares o de membranas que contienen SV2A o SV2C o la proteína SV2 entera o uno de sus

fragmentos. El agente o compuesto puede incubarse con las células, membranas, proteína SV2 o fragmento antes de, al mismo tiempo que, o después de la incubación con levetiracetam marcado o uno de sus análogos o derivados. Los ensayos pueden modificarse o prepararse en cualquier formato disponible, incluyendo ensayos de exploración de alta velocidad (HTS) que monitorizan el enlace de levetiracetam o el enlace de sus derivados o análogos a proteínas SV2 o fragmentos de las mismas. En muchos programas de exploración de fármacos que ensayan bibliotecas de compuestos, los ensayos de alta velocidad son deseables con el fin de maximizar el número de compuestos examinados en un período de tiempo dado. Tales ensayos de exploración pueden usar células intactas, fragmentos celulares o de membranas que contienen SV2 así como sistemas exentos de células o de membranas, tal como pueden derivarse con proteínas purificadas o semi-purificadas. La ventaja de este ensayo con un fragmento de membrana que contiene SV2 o proteínas SV2 purificadas y péptidos es que los efectos de la toxicidad celular y/o biodisponibilidad del compuesto de ensayo pueden en general ignorarse, enfocándose el ensayo en su lugar principalmente en el efecto del fármaco sobre la diana molecular que puede manifestarse en una inhibición del, por ejemplo, enlace entre dos moléculas. El ensayo puede formularse para detectar la capacidad de un agente o compuesto de ensayo de inhibir el enlace de un ligando marcado según la invención a SV2 o a un fragmento de SV2 o de levetiracetam marcado, o a sus derivados o análogos, a SV2 o un fragmento de la proteína SV2. La inhibición de la formación del complejo puede detectarse mediante una variedad de técnicas tales como ensayos de filtración, Flashplates (Perkin Elmer), ensayos de proximidad de centello (SPA, GE). Para exploraciones de alta velocidad (HTS), el ensayo de proximidad de centello que usa microesferas revestidas con membranas biológicas o Flashplates revestidas con membranas biológicas es un método poderoso que no requiere las etapas de separación o de lavado.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran como se pueden sintetizar los compuestos cubiertos por la fórmula (I). Se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no se pretende, ni deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera.

Los espectros de RMN se registraron en un Espectrómetro de RMN BRUKER AVANCE 400 equipado con una estación de trabajo Linux que ejecuta el software XWIN NMR 3.5 y una cabeza de sonda de 5 mm inversa $^1\text{H}/\text{BB}$, o un RMN BRUKER DRX 400 equipado con un SG Fuel que ejecuta el software XWIN NMR 2.6 y una cabeza de sonda triple de 5 mm de geometría inversa $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$. El compuesto se estudia en una disolución de d_6 -dimetilsulfóxido (o d_3 -cloroformo) a una temperatura de sonda de 313 K ó 300 K y a una concentración de 10 mg/mL. El instrumento está bloqueado en la señal de deuterio de d_6 -dimetilsulfóxido (o d_3 -cloroformo). Los desplazamientos químicos se dan en ppm campo abajo de TMS (tetrametilsilano) que se toma como patrón interno.

Los análisis de HPLC se realizan usando uno de los siguientes sistemas:

- Un sistema de HPLC Agilent serie 1100 montado con una columna INERTSIL ODS 3 C18, DP 5 μm , 250 X 4,6 mm. El gradiente pasa de 100% disolvente A (acetonitrilo, agua, ácido fosfórico (5/95/0,001, v/v/v)) a 100% disolvente B (acetonitrilo, agua, ácido fosfórico (95/5/0,001, v/v/v)) en 6 min con un mantenimiento a 100% B de 4 min. El caudal se programa a 2,5 mL/min. La cromatografía se lleva a cabo a 35°C.
- Un sistema de HPLC serie 1090 montado con una columna de HPLC Waters Symmetry C18, 250 X 4,6 mm. El gradiente pasa de 100% de disolvente A (metanol, agua, ácido fosfórico (15/85/0,001 M, v/v/M)) a 100% de disolvente B (metanol, agua, ácido fosfórico (85/15/0,001 M, v/v/M)) en 10 min con un mantenimiento en 100% de B de 10 min. El caudal se programa a 1 mL/min. La cromatografía se lleva a cabo a 40°C.

Las medidas espectrométricas de masas en modo LC/MS se realizan como se indica a continuación:

Condiciones de HPLC

Los análisis se realizan usando un sistema de HPLC WATERS Alliance montado con una columna INERTSIL ODS 3, DP 5 μm , 250 X 4,6 mm.

El gradiente pasa de 100% de disolvente A (acetonitrilo, agua, ácido trifluoroacético (10/90/0,1, v/v/v)) a 100% de disolvente B (acetonitrilo, agua, ácido trifluoroacético (90/10/0,1, v/v/v)) en 7 min con un mantenimiento a 100% de B de 4 min. El caudal se programa a 2,5 mL/min y justo antes de la fuente API se usa una división de 1/25.

Condiciones de MS

Las muestras se disuelven en acetonitrilo/agua 70/30 v/v a la concentración de alrededor de 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Los espectros API (+ o -) se realizan usando un espectrofotómetro de masas con trampa de iones FINNIGAN LCQ. La fuente APCI operaba a 450°C y el calentador capilar a 160°C. La fuente ESI opera a 3,5 kV y el calentador capilar a 210°C.

Las medidas espectrométricas de masas en modo DIP/EI se realizan como se indica a continuación: las muestras se vaporizan por calentamiento de la sonda desde 50°C a 250°C en 5 minutos. Los espectros EI (impacto de electrón)

se registran utilizando un espectrómetro de masa cuadrupolo de tándem FINNIGAN TSQ 700. La temperatura de la fuente se fija a 150° C.

Las medidas espectrométricas de masas en un espectrómetro de masa de cuadrupolo de tándem TSQ 700 (Finnigan MAT) en modo GC/MS se llevan a cabo con un modelo de cromatografía de gases 3400 (Varian) equipado con un inyector split/splitless y una columna de sílice fundida DB-5MS (15 m x 0,25 mm D.I., 1 µm) de J&W Scientific. Se usa helio (pureza de 99,999%) como gas portador. El inyector (automuestreador CTC A200S) y la línea de transferencia funcionan a 290 y 250°C, respectivamente. La muestra (1 µl) se inyecta en modo no fraccionado y la temperatura de la estufa se programa como se indica a continuación: 50°C durante 5 min, aumentando hasta 280°C (23°C/min) y manteniendo durante 10 minutos. El espectrómetro TSQ 700 funciona en modo de impacto electrónico (EI) o de ionización química (CI/CH₄) (intervalo de masas 33 - 800, tiempo de exploración 1,00 segundos). La temperatura de la fuente se fija a 150° C.

Las medidas de espectrometría de masas de alta resolución se ejecutan en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo WATERS equipado con una fuente ESI y un sistema UPCL WATERS Acquity (columna: BEH C18 (1,7µm, 2,1 x 50 mm)) con detector de matriz de diodos. El gradiente pasa de 98% de disolvente A (disolución acuosa de formiato de amonio (63 mg/L), disolución acuosa de amoníaco al 30% (50 µL/L)) a 95% de acetonitrilo y de nuevo hacia atrás en 6 min. Los parámetros de la fuente son como sigue: Voltaje del capilar de ESI 2,5 kV, voltaje del cono 135 V, temperatura del bloque de la fuente 135° C, temperatura de desolvatación 350° C, flujo del gas del cono 20 l/hora (nitrógeno), flujo del gas de desolvatación 800 l/hora. El detector está configurado con un tubo de vuelo a 7,2 KV y un detector MCP a 2.500 V. La rotación específica se registra con un polarímetro Perkin-Elmer 341. El ángulo de rotación se registra a 25°C en disoluciones al 1% en metanol, a 589 nm.

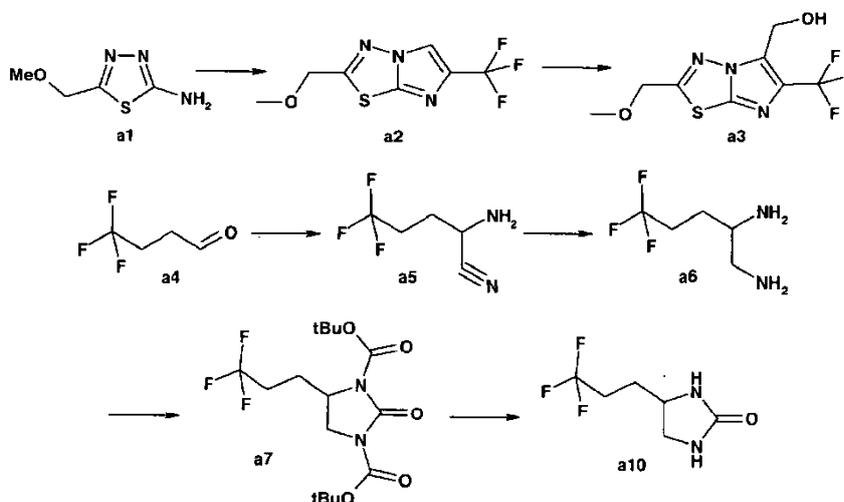
Los puntos de fusión se determinan en un fusionómetro de tipo Tottoli Büchi 535 ó 545, y están sin corregir, o por la temperatura de inicio en un Perkin Elmer DSC 7.

Las separaciones cromatográficas preparativas se realizan con gel de sílice 60 de Merck, tamaño de partícula 15-40 µm, referencia 1.15111.9025, usando columnas Novasep de compresión axial (diámetro interno 80 mm), caudales entre 70 y 150 mL/min. La cantidad de las mezclas de gel de sílice y disolvente se describe en los procedimientos individuales. Las separaciones de fase inversa se llevaron a cabo usando 500 g de Kromasil C18 10 µm (condiciones neutras o ácidas) o de Phenomenex Gemini C18 10 µm (condiciones básicas) en columnas de 8 cm de diámetro interno con un caudal de 150 mL/min. Los productos se detectan a 215 nm a menos que se especifique otra cosa.

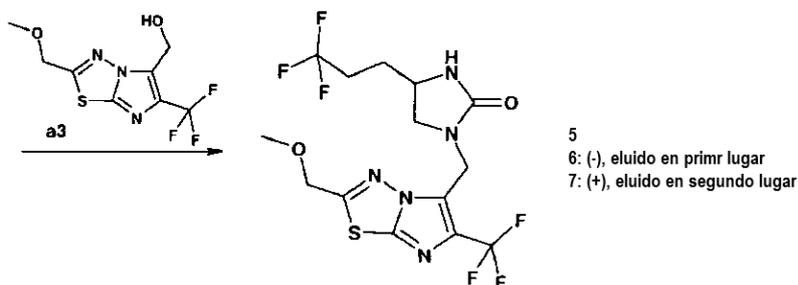
Las separaciones cromatográficas preparativas quirales se llevan a cabo usando un instrumento de construcción propia con varias mezclas de alcoholes inferiores y alcanos de C5 a C8 lineales, ramificados o cíclicos a ± 350 mL/minutos. Las mezclas de disolventes se describen en los procedimientos individuales.

Los experimentos que requieren la irradiación de microondas se realizan en un horno de microondas Biotage Initiator Sixty actualizado con la versión 2.0 del software operativo. Los experimentos se ejecuten de modo que alcancen la temperatura requerida tan pronto como sea posible (poder máximo de irradiación: 400 W, sin enfriamiento externo).

Ejemplo 1. Síntesis de 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona 5 y de los enantiómeros 6 y 7.



40



1.1 Síntesis de 2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol a2.

Se añade bromotrifluoroacetona (478 g, 2,5 mol, 1,05 eq) sobre una suspensión de 5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a1** (346 g, 2,4 mol, 1 eq) en 1,2-dimetoxietano (6 L) a 20°C. La mezcla de reacción se calienta a 80°C hasta conversión máxima (<24 h). Se añade agua (4 L) a la mezcla de reacción a 32°C y el compuesto esperado se separa por cristalización de la mezcla de reacción. La suspensión cristalina se enfría a 10°C para completar el procedimiento de cristalización, se filtra y el precipitado cristalino se lava con agua (1,5 L) para dar 266 g de 2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a2** puro.

Rendimiento: 47%.

LC-MS (MH⁺): 238.

1.2 Síntesis de [2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol -5-il]metanol a3.

2-(Metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a2** (10 g, 42,16 mmol, 1 eq), formaldehído (16 g, 421,6 mmol, 10 eq) y ácido clorhídrico (37%, 8,2 mL, 2 eq) se diluyen en sulfolano (250 mL). La mezcla de reacción se calienta a 110° C durante la noche. Se añade agua (500 mL) y la mezcla se calienta a 50°C durante 2h. A continuación, se separa el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH de 100/0/0 a 99/1/0,1) para dar 6,5 g of [2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **a3** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 58%.

LC-MS (MH⁺): 268.

1.3 Síntesis de 2-amino-5,5,5-trifluoropentanonitrilo a5.

A una disolución de cianuro de sodio (10 g, 0,20 mol, 1 eq) en agua (50 mL) a temperatura ambiente se añaden sucesivamente cloruro de amonio (12 g, 0,22 mol, 1,1eq.) y 4,4,4-trifluorobutanal **a4** (25 g, 0,20 mol, 1 eq) disueltos en metanol (50 mL). La mezcla se agita toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para dar 34 g de 2-amino-5,5,5-trifluoropentanonitrilo **a5**.

Rendimiento: 100%.

LC-MS (MH⁺): 153.

1.4 Síntesis de 5,5,5-trifluoropentano-1,2-diamina a6.

Se disuelve 2-amino-5,5,5-trifluoropentanonitrilo **a5** (34 g, 2,2 mol, 1 eq) en tetrahidrofurano (290 mL). A continuación se añade hidruro de litio y aluminio (25,5 g, 6,7 mol, 3 eq) porción a porción a 0°C. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 2 horas, a continuación se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añade sulfato de disodio decahidrato (6 eq) porción a porción y la mezcla se agita hasta la aparición de un sólido blanco. El precipitado se filtra y la fase orgánica se condensa a vacío para dar 11,2 g de 5,5,5-trifluoropentano-1,2-diamina **a6** como un aceite naranja.

Rendimiento: 32%.

LC-MS (MH⁺): 157.

1.5 Síntesis de 2-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidina-1,3-dicarboxilato de di-terc-butilo a7.

Se añaden sucesivamente dicarbonato de di-terc-butilo (54,6 g, 2,5 mol, 3,5 eq) y 4-dimetilaminopiridina (4,37 g, 0,357 mol, 0,5 eq) a temperatura ambiente a una disolución de 5,5,5-trifluoropentano-1,2-diamina **a6** (11,17 g, 0,72 mol, 1 eq) en acetonitrilo (430 mL). La mezcla se agita toda la noche. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3 veces), las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, a continuación se secan sobre

MgSO₄, y se condensan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 99,5/0,45/0,05) para dar 6,76 g 2-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidina-1,3-dicarboxilato de di-terc-butilo **a7**. Rendimiento: 25%.

LC-MS (MH⁺): 383.

5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse según el mismo método:

a8	2-oxo-4-propilimidazolidina-1,3-dicarboxilato de di-terc-butilo	LC-MS (MH ⁺): 329
a9	4-(2-metilpropil)-2-oxoimidazolidina-1,3-dicarboxilato de di-terc-butilo	LC-MS (MH ⁺): 343

1.6 Síntesis de 4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona **a10**.

10 Se añade ácido trifluoroacético (6,05 g, 53,04 mmol, 3 eq) en diclorometano (50 mL) a una disolución de 2-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidina-1,3-dicarboxilato de di-terc-butilo **a7** (6,76 g, 17,68 mmol, 1 eq) en diclorometano (60 mL) a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se condensa a presión reducida para dar 4,22 g de 4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona **a10** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 100%.

LC-MS (MH⁺): 183.

Los siguientes compuestos pueden sintetizarse según el mismo método:

a11	4-propilimidazolidin-2-ona	LC-MS (MH ⁺): 129
a12	4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona	LC-MS (MH ⁺): 143

15

1.7 Síntesis de 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona **5** y de los enantiómeros **6** y **7**.

20 [2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **a3** (3,26 g, 0,122 mol, 1 eq) y ácido p-toluensulfónico (2,10 g, 0,122 mol, 1 eq) se añaden sucesivamente a una disolución de 4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona **a10** (2,22 g, 0,122 mol, 1 eq) en tolueno (450 mL). La mezcla se calienta a 110°C durante toda la noche. La reacción no termina y se añade otra porción del compuesto intermedio **a10** (1 g, 5,49 mmol, 0,45 eq). La mezcla se calienta a 110°C durante toda la noche, y a continuación el disolvente se evapora a presión reducida. Se añade agua al residuo, la mezcla se extrae con CH₂Cl₂, la capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se condensa a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0,2) para dar 336 mg de 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona **5** como un aceite amarillo.

25 Rendimiento: 64%.

LC-MS (MH⁺): 432.

Los compuestos **1** y **2** pueden sintetizarse según el mismo método.

30 Los enantiómeros de 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona **5** se separan por cromatografía quiral (Fase: Chiralpak IC; 30°C; eluyente n-heptano/isopropanol 50/50). Se obtiene (-)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona **6** puro (eluido en primer lugar, 70 mg) después de recristalización en Et₂O/Hexano 50/50.

35 Rendimiento: 21%.

LC-MS (MH⁺): 432.

Se obtiene (+)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona **7** puro (eluido en segundo lugar, 55 mg) después de recristalización en Et₂O/Hexano 50/50.

40 Rendimiento: 16%.

LC-MS (MH⁺): 432.

Los compuestos **3** y **4** pueden sintetizarse según el mismo método.

Los enantiómeros de 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona **1** (285 mg) se separan por cromatografía quiral (Fase: Chiralpak AD; 30°C; eluyente n-heptano/etanol/dietilamina 90/10/0,01).

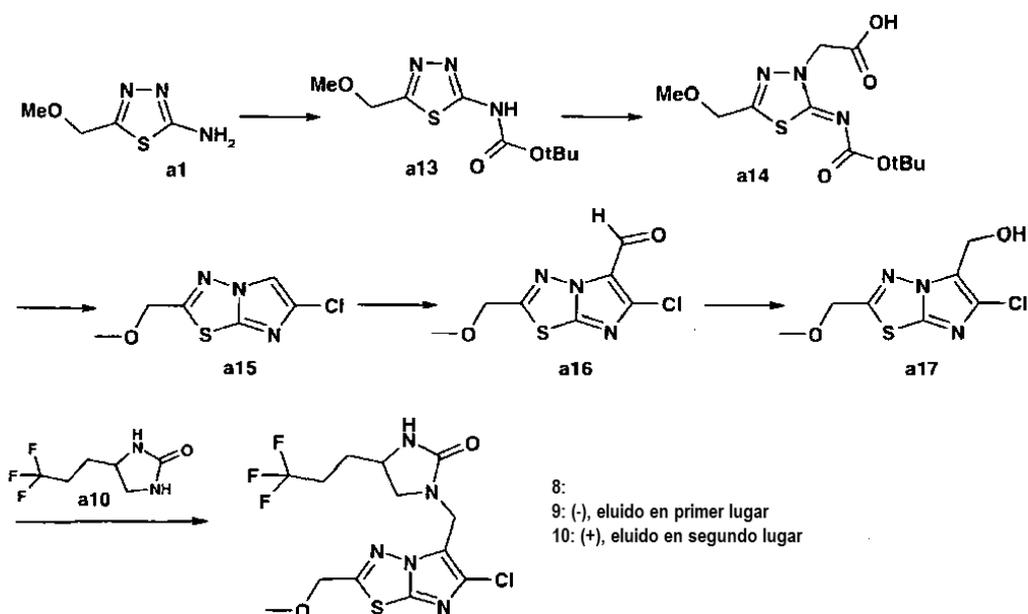
Se obtiene (-)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona **20** puro (eluido en primer lugar, 94 mg) después de recrystalizar en CH₂Cl₂/Hexano 50/50.

Rendimiento: 33%. LC-MS (MH⁺): 392.

Se obtiene (+)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona **21** puro (eluido en segundo lugar, 68 mg) después de recrystalizar en CH₂Cl₂/Hexano 50/50.

Rendimiento: 24%. LC-MS (MH⁺): 392.

Ejemplo 2. Síntesis de 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona **8 y de los enantiómeros **9** y **10**.**



2.1 Síntesis de [5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamato de terc-butilo **a13**.

A una suspensión de 5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a1** (100 g, 0,69 mol, 1 eq) en diclorometano (1 L) a temperatura ambiente se añaden, sucesivamente y cada uno en una porción, dicarbonato de di-terc-butilo (132 g, 0,76 mol, 1,1 eq.) y N,N-dimetilaminopiridina (8,35 g, 0,069 mol, 0,1 eq). Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava con HCl 1N (pH 5) para separar N,N-dimetilaminopiridina. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se recrystaliza en di-isopropil éter para dar 148,9 g de [5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamato de terc-butilo **a13** puro.

Rendimiento: 88%. LC-MS (MH⁺): 246.

2.2 Síntesis de ácido {2-[(terc-butoxicarbonil)imino]-5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-il}acético **a14**.

Se añade ácido yodoacético (409,3 g, 2,2 mol, 1,5 eq) en una porción a una disolución de [5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamato de terc-butilo **a13** (360 g, 1,47 mol, 1 eq) en tetrahidrofurano (3 L) a temperatura ambiente. A continuación, se añade hidruro de sodio (52,8 g, 2,2 mol, 1,5 eq) porción a porción, en 30 minutos, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante toda la noche, y el disolvente se evapora a presión reducida. Se añade agua al residuo, la disolución se acidifica a pH=2 con disolución acuosa de HCl, a continuación se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lava con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% y se evapora a sequedad para dar 455,7 g de ácido {2-[(terc-butoxi-carbonil)imino]-5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-il}acético **a14** el cual se usa directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento: 90%. LC-MS (MH⁺): 304.

2.3 Síntesis de 6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol a15.

Al ácido {2-[(terc-butoxicarbonil)imino]-5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-il}acético **a14** (418 g, 1,38 mol, 1 eq) en acetonitrilo (2,5 L) a temperatura ambiente se añaden sucesivamente y lentamente trietilamina (278,9 g, 2,76 mol, 2 eq), luego oxiclورو de fósforo (633,9 g, 4,13 mol, 3 eq). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, se añade agua (2,2 L) lenta y cuidadosamente a 50°C. La mezcla de reacción se extrae con diclorometano (2 x 1,2 L), las capas orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa de NaOH/NaCl (1,4 L de disolución saturada de NaCl + 400 mL de NaOH 2N), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se condensa a presión reducida. El residuo se recrystaliza en acetonitrilo/agua (1/1) para dar 99,8 g de 6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a15** puro

10 Rendimiento: 36%. LC-MS (MH⁺): 204/206.

2.4 Síntesis de 6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldehído a16.

Se añade oxiclورو de fósforo (2,75 mL, 3 eq) muy lentamente a dimetilformamida (5 mL) enfriada a 0°C. La temperatura sube a 50°C. La mezcla de reacción se calienta a 60°C, a continuación se añade 6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a15** (2 g, 9,82 mmol, 1 eq) porción a porción durante 2,5 h. La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo/agua. El precipitado se filtra y se lava con agua. El residuo se seca durante toda la noche a 40°C a presión reducida para dar 1,8 g de 6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldehído **a16** como un sólido.

Rendimiento: 79%.

LC-MS (MH⁺): 232/234.

2.5 Síntesis de [6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]-metanol a17.

Se disuelve 6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-carbaldehído **a16** (2,97 g, 12,94 mmol, 1 eq) en etanol (80 mL), se enfría a 0°C y se añade borohidruro de sodio (578 mg, 15,53 mmol, 1,2 eq) porción a porción a 0°C. La mezcla de reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente, luego se enfría a 0°C y se añade una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (100 mL). El disolvente orgánico se evapora a presión reducida y el precipitado se filtra, se seca a vacío a 20°C para dar 1,99 g de [6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **a17**.

Rendimiento: 66%. LC-MS (MH⁺): 234/236.

2.6 Síntesis de 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona 8 y de los enantiómeros 9 y 10.

30 La 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona **8** y los enantiómeros pueden prepararse según el método descrito en el ejemplo 1.7.

Compuesto **8**:

Rendimiento: 3%. LC-MS (MH⁺): 398/400.

35 Compuesto **9**: eluido en primer lugar, (-)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona:

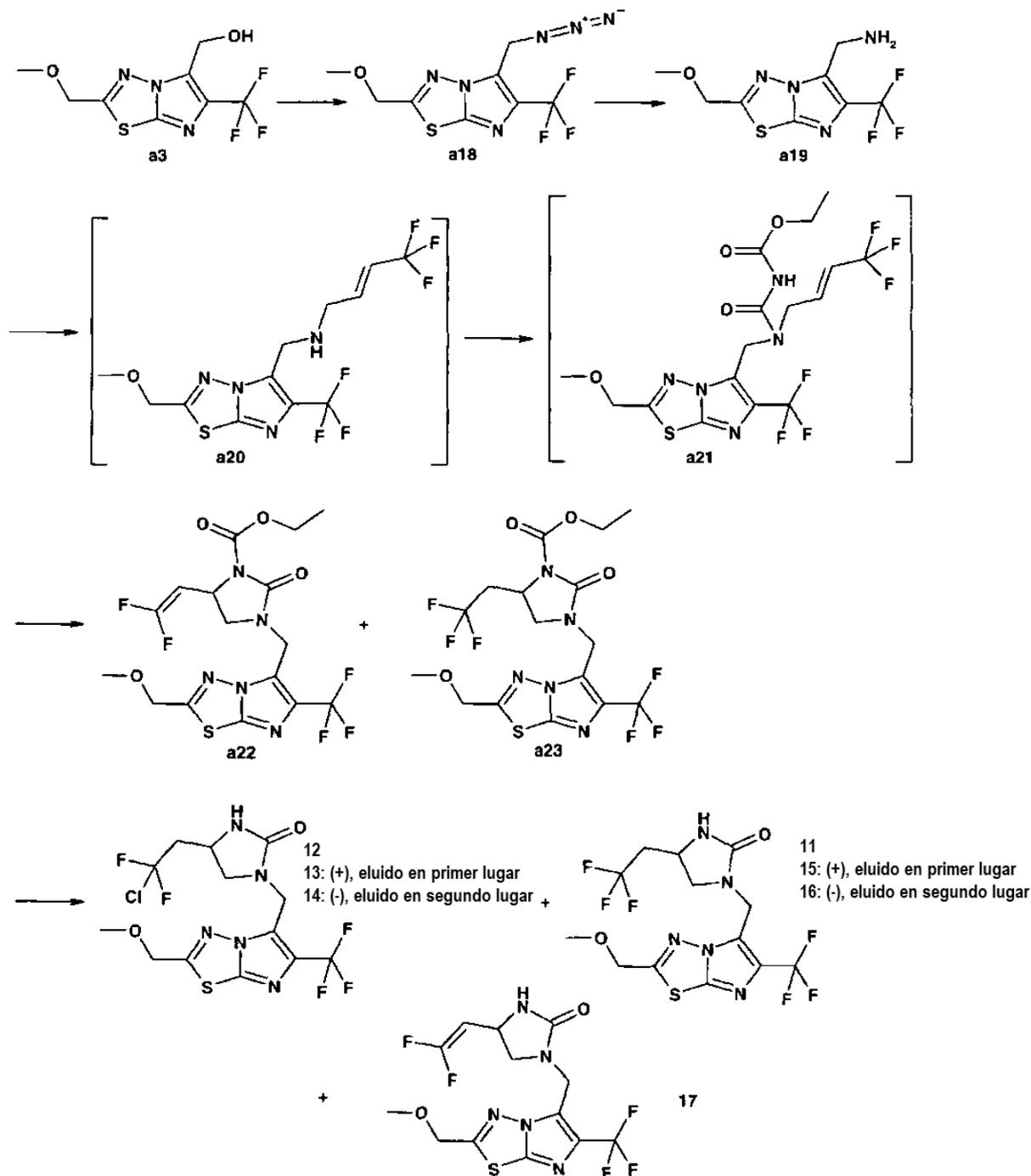
Rendimiento: 15%. LC-MS (MH⁺): 398/400.

Compuesto **10**: eluido en segundo lugar, (+)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona:

Rendimiento: 7%. LC-MS (MH⁺): 398/400.

40

Ejemplo 3. Síntesis de 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona 11 y enantiómeros, 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona 12 y enantiómeros, y 4-(2,2-difluoroetenil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona 17.



3.1 Síntesis de 5-(azidometil)-2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol a18.

Se añaden N,N-Diisopropiletilamina (3,22 g, 24,88 mmol, 5 eq) y cloruro de metanosulfonilo (0,855 g, 7,47 mmol, 1,5 eq) sucesiva y lentamente a 0°C a una disolución de [2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **a3** (1,33 g, 4,98 mmol, 1 eq) en diclorometano (30 mL). Se añade azida de sodio (0,485 g, 7,47 mmol, 1,5 eq) en suspensión en DMF (5 mL) a 0°C, a continuación se calienta hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita toda la noche. Después de hidrolizar (H₂O) y extraer con dietiléter, las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para dar 1,45 g de 5-(azidometil)-2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a18**.

Rendimiento: 100%. LC-MS (MH⁺): 293.

3.2 Síntesis de 1-[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanamina **a19**.

Se añade trifenilfosfina (1,31 g, 4,98 mmol, 1 eq) a temperatura ambiente a una suspensión de 5-(azidometil)-2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a18** (1,45 g, 4,98 mmol, 1 eq) en THF/H₂O (18 mL/2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 60 h. El disolvente se evapora a presión reducida, se añade agua al residuo, la disolución se acidifica a pH 2 con HCl acuoso 5N, a continuación se extrae con Et₂O (1 x 50 mL). La capa acuosa se basicifica (pH 8) por adición de una disolución acuosa de Na₂CO₃, y se extrae con diclorometano (2 x 50 mL), las capas orgánicas acumuladas se secan sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para dar 1-[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanamina **a19**.

10 Rendimiento: 88%. LC-MS (MH⁺): 267.

3.3 Síntesis de 5-(2,2-difluoroetenil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluoro-metil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato de etilo **a22**.

Se añaden 4-bromo-1,1,1-trifluorobut-2-eno (0,782 g, 4,14 mmol, 1,4 eq) y carbonato de sodio (0,376 g, 3,55 mmol, 1,2 eq) a una suspensión de 1-[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanamina **a19** en N,N-dimetilformamida (15 mL). La mezcla se agita toda la noche a temperatura ambiente para dar 4,4,4-trifluoro-N-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]but-2-en-1-amina **a20** bruta. Se añade etoxicarbonil isocianato (0,51 g, 4,43 mmol, 1,5 eq) a la mezcla de reacción. Después de 4h, la reacción no ha finalizado y se añade otra vez etoxicarbonil isocianato (0,5 eq). La mezcla de reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente para dar ([[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil])(4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il)carbamoil)carbamoilato de etilo **a21** bruto. Se añade terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se calienta a 75°C durante 4h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrae con tolueno (2 x 80 mL). Las capas orgánicas acumuladas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se condensan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 99/1) para dar 602 mg de una mezcla de 5-(2,2-difluoroetenil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato de etilo **a22** (como el compuesto principal) y 3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-2-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidina-1-carboxilato de etilo **a23**.

Rendimiento: estimado 43%.

Compuesto **a22**: LC-MS (MH⁺): 470.

Compuesto **a23**: LC-MS (MH⁺): 490.

3.4 Síntesis de 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona **11** y de los enantiómeros **15** y **16**, de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona **12** y de los enantiómeros **13** y **14**, y 4-(2,2-difluoroetenil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona **17**.

35 Se calienta a 80°C durante siete días una suspensión de la mezcla de compuestos **a22** y **a23** obtenida previamente (600 mg, 1,28 mmol) en THF/HCl 37% (10 mL/15mL). Después de enfriar y neutralizar con carbonato de sodio, la mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 80 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se condensa a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 99/1) para dar tres fracciones diferentes.

40 La primera fracción se evapora para dar 213 mg de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona **12**.

Rendimiento: 45%. LC-MS (MH⁺): 434.

La segunda fracción se evapora y purifica por cromatografía de fase reversa (condiciones básicas; gradiente; eluyente: H₂O/CH₃CN/NH₄CO₃/NH₄OH 95/5/0,1/0,005 a 40/60/0,1/0,005; 7 min) para dar 8 mg de 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona **11**.

LC-MS (MH⁺): 418.

La tercera fracción se evapora y purifica por cromatografía de fase reversa (condiciones básicas; gradiente; eluyente: H₂O/CH₃CN/NH₄OH 60/40/0,1 a 30/70/0,1; 10 min) para dar 8 mg of 4-(2,2-difluoroetenil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona **17**.

50 LC-MS (MH⁺): 398.

Los enantiómeros de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona **12** se separan por cromatografía quiral (Fase: Chiralpak AS-V; 30°C; columna de 50*490 mm; eluyente: isopropanol/n-heptano 50/50)

5 Se obtiene (+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona **13** puro (eluido en primer lugar, 35 mg) después de recrystalizar en CH₂Cl₂/Hexano.

Rendimiento: 16%. LC-MS (MH⁺): 434/436.

Se obtiene (-)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona **14** puro (eluido en segundo lugar, 32 mg) después de recrystalizar en CH₂Cl₂/Hexano.

Rendimiento: 15%. LC-MS (MH⁺): 434/436.

10 Los enantiómeros de 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona **11** (130 mg) se separan por cromatografía quiral (Fase: Chiralpak AS-V; 30°C; columna de 50*490 mm; eluyente: isopropanol/n-heptano 50/50).

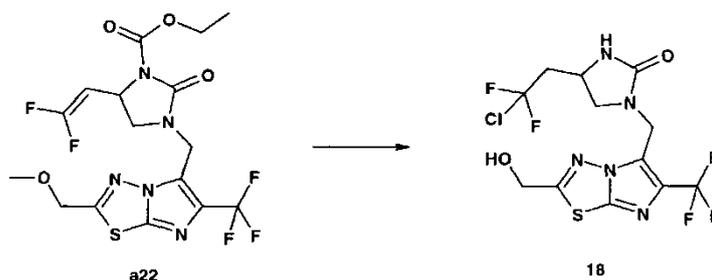
Se obtiene (+)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona **15** puro (eluido en primer lugar, 65 mg) después de recrystalizar en CH₂Cl₂/Hexano.

15 Rendimiento: 50%. LC-MS (MH⁺): 418.

Se obtiene (-)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona **16** puro (eluido en segundo lugar, 63 mg) después de recrystalizar en CH₂Cl₂/Hexano.

Rendimiento: 48%. LC-MS (MH⁺): 418.

20 **Ejemplo 4. Síntesis de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona 18.**

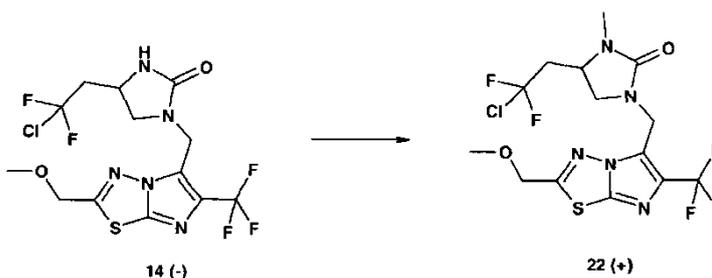


25 Se añade HCl (37%, 4 mL) a 5-(2,2-difluoroetenil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato de etilo **a22** (226 mg, 0,48 mmol) a temperatura ambiente, a continuación se agita at 100°C durante 60 h. Después de enfriar y neutralizar con carbonato de sodio, la mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se condensa a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (condiciones básicas; gradiente; eluyente: H₂O/CH₃CN/NH₄CO₃/NH₄OH 95/5/0, 1/0,005 a 40/60/0, 1/0,005; 7 min) para dar 25 mg de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona **18**.

Rendimiento: 12%. LC-MS (MH⁺): 420/422.

30 El compuesto **19** puede sintetizarse según el mismo método partiendo de **a23**.

Ejemplo 5. Síntesis de (+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-3-metilimidazolidin-2-ona 22.



A una disolución de (-)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluoro-metil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona **14** (120 mg, 0,277 mmol) en CH₂Cl₂ (12 mL) se añade, a 0°C, hidróxido de sodio (3,96 ml, disolución 1M), bromuro de tetrabutilamonio (82 mg, 0,1 eq.) y yodometano (0,035 mL, 2 eq.). La mezcla se agita durante 120 h a temperatura ambiente. Se añade yodometano (2 x 0,060 mL) y la mezcla se agita durante 72 h. Se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (2 veces), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se condensa a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (condiciones básicas; gradiente; eluyente: H₂O/CH₃CN/NH₄OH 60/40/0,1 a 30/70/0,1; 10 min) para dar 54 mg de (+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-3-metilimidazolidin-2-ona **22 pura**.

10 Rendimiento: 43%. LC-MS (MH⁺): 448/450.

El compuesto **23** puede sintetizarse según el mismo método partiendo de (+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona **13**.

La Tabla (I) indica el nombre de la IUPAC del compuesto, el pico del ion observado en la espectroscopía de masas, la descripción de la ¹H RMN, el punto de fusión o umbral de DSC, y el alfa_D.

15 Tabla I: Caracterización física de los compuestos de los ejemplos.

n°	NOMBRE DE LA IUPAC	MH ⁺	¹ H RMN δ (DMSO)	alfa _D
1	1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona	392	6,76 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,62 (dd, 2 H), 3,52 (quint, 1 H, J = 7,1 Hz), 3,44 (s, 3 H), 3,37 (m, 1 H), 3,31 (s, 1 H), 2,80 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 1,58 (m, 1 H), 1,32 (m, 1 H), 1,18 (m, 1 H), 0,81 (t, 6 H, J = 6,1 Hz)	
2	1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-propilimidazolidin-2-ona	378	-	
3	(-)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-propilimidazolidin-2-ona	378	6,76 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), (dd, 2 H, J = 69,8, 15,5 Hz), 3,44 (s, 4 H), 3,35 (m, 1 H), 2,81 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 1,26 (m, 4 H), 0,82 (t, 3 H, J = 7,2 Hz)	-0,065
4	(+)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-propilimidazolidin-2-ona	378	6,76 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,62 (dd, 3 H, J = 69,8, 15,5 Hz), 3,44 (s, 4 H), 3,35 (m, 1 H), 2,81 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 1,27 (m, 5 H), 0,82 (t, 4 H, J = 7,2 Hz)	+0,075
5	1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona	432	6,87 (s, 1 H), 4,86 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 3,54 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 3,44 (s, 4 H), 3,38 (m, 1 H), 3,31 (s), 2,93 (m, 1 H), 2,25 (m, 2 H), (m, 2 H)	
6	(-)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona	432	6,86 (s, 1 H), 4,83 (m, 2 H), 4,63 (m, 2 H), 3,54 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,37 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 2,92 (dd, 1 H, J = 8,5, 6,2 Hz), 2,25 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H)	
7	(+)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona	432	6,86 (s, 1 H), 4,83 (dd, 2 H, J = 16,5, 14,3 Hz), 4,63 (m, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,37 (t, 2 H, J = 8,6 Hz), 2,92 (dd, 1 H, J = 8,5, 6,2 Hz), 2,23 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H)	+0,071
8	1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona	398/ 400	-	
9	(-)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-	398/	6,84 (s, 1 H), 4,82 (dd, 2 H, J = 15,7, 14,3 Hz), 4,50 (dd, 2 H, J = 29,5, 15,6 Hz), 3,56 (m, 1 H),	-0,153

n°	NOMBRE DE LA IUPAC	MH ⁺	¹ H RMN δ (DMSO)	alfa _D
	trifluoropropil)imidazolidin-2-ona	400	3,42 (s, 3 H), 3,38 (m, 1 H), 2,94 (dd, 1 H, J = 8,5, 6,4 Hz), 2,25 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H)	
10	(+)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona	398/ 400	6,84 (s, 1 H), 4,82 (dd, 2 H, J = 15,9, 14,1 Hz), 4,50 (dd, 2 H, J = 29,5, 15,6 Hz), 3,56 (m, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 3,38 (m, 1 H), 2,93 (dd, 1 H, J = 8,6, 6,3 Hz), 2,24 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H)	+0,125
11	1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona	418	6,80 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,65 (dd, 2 H), 3,78 (t, 1 H, J = 6,7 Hz), 3,48 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,05 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 2,38 (m, 1 H)	
12	4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona	434/ 436	-	
13	(+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona	434/ 436	6,80 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), (m, 2 H), 3,83 (t, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,50 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 3,45 (s, 3 H), 3,10 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 2,68 (m, 2 H)	+0,032
14	(-)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona	434/ 436	6,80 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,66 (m, 2 H), 3,84 (m, 1 H), 3,50 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 3,45 (s, 3 H), 3,10 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 2,68 (m, 2 H)	-0,027
15	(+)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona	418	6,81 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,65 (dd, 2 H), 3,78 (t, 1 H, J = 6,6 Hz), 3,48 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,05 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 2,38 (m, 2 H)	+0,041
16	(-)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona	418	6,81 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,65 (dd, 2 H), 3,78 (t, 1 H, J = 6,7 Hz), 3,48 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,05 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 2,38 (m, 2 H)	
17	4-(2,2-difluoroetenil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona	398	-	
18	4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona	420/ 422	6,79 (s, 1 H), 6,53 (dd, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,84 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,63 (m, 2 H), 3,83 (m, 1 H), 3,47 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz), 3,07 (m, 1 H), 2,67 (m, 2 H)	
19	1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona	404	6,81 (s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 4,84 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,63 (m, 2 H), 3,78 (m, 1 H), 3,45 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz), 3,04 (dd, J = 7,9 Hz, 1 H), 2,39 (m, 2 H)	
20	(-)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona	392	6,76 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,62 (dd, 2 H), 3,52 (quint, 1 H, J = 7,1 Hz), 3,44 (s, 3 H), 3,38 (m, 1 H), 3,31 (s, 1 H), 2,80 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 1,58 (m, 1 H), 1,32 (m, 1 H), 1,17 (m, 1 H), 0,82 (t, 6 H, J = 6,1 Hz)	-0,135
21	(+)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona	392	6,76 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), (dd, 2 H), 3,52 (quint, 1 H, J = 7,1 Hz), 3,44 (s, 3 H), 3,37 (m, 1 H), 3,31 (s, 1 H), 2,80 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 1,58 (m, 1 H), 1,32 (m, 1 H), 1,18 (m, 1 H), 0,81 (t, 6 H, J = 6,1 Hz)	+0,151

n°	NOMBRE DE LA IUPAC	MH ⁺	¹ H RMN δ (DMSO)	alfa _D
22	(+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-3-metilimidazolidin-2-ona	448/ 450	4,83 (s, 2 H), 4,68 (dd, 2 H), (m, 1 H), 3,49 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,13 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,02 (qd, J = 15,6, 2,5 Hz, 1 H), 2,67 (m, 4H).	+0,180
23	(-)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-3-metilimidazolidin-2-ona	448/ 450	4,83 (s, 2 H), 4,68 (dd, 2 H), 3,65 (m, 1 H), 3,48 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3H), 3,12 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,03 (qd, J = 15,6, 2,4 Hz, 1 H), 2,67 (m, 4H).	

Ejemplo 6. Ensayo de enlace a SV2A.

5 La constante de inhibición (K_i) de un compuesto se determina en experimentos de enlace competitivo midiendo el enlace de una única concentración de un ligando radioactivo en equilibrio con varias concentraciones de la sustancia de ensayo no marcada. La concentración de la sustancia de ensayo que inhibe el 50% del enlace específico del radioligando se llama IC₅₀. La constante de disociación en el equilibrio K_i es proporcional a la IC₅₀ y se calcula usando la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng Y. et al., Biochem. Pharmacol. (1972), 22, 3099-3108).

10 El intervalo de concentraciones usualmente abarca unidades 6 log con etapas variables (0,3 a 0,5 log). Los ensayos se realizan en mono o por duplicado, cada determinación de K_i se realiza sobre dos muestras diferentes de sustancia de ensayo.

15 Las cortezas cerebrales de ratas Sprague-Dawley macho de 200-250 g se homogeneizan usando un homogeneizador Potter S (10 golpes a 1.000 rpm; Braun, Alemania) en Tris-HCl 20 mmol/L (pH 7,4), sacarosa 250 mmol/L (tampón A); todas las operaciones se llevaron a cabo a 4°C. El homogeneizado se centrifuga a 30.000 g durante 15 min. El pellet bruto de membranas obtenido se resuspende en Tris-HCl 50 mmol/L (pH 7,4) (tampón B), y se incuba 15 min a 37°C, se centrifuga a 30.000 g durante 15 min y se lava dos veces con el mismo tampón. El pellet final se resuspende en tampón A en una concentración de proteínas que varía de 15 a 25 mg/mL y se almacena en nitrógeno líquido.

20 Las membranas (150-200 µg de proteína/ensayo) se incuban a 4°C durante 120 min en 0,5 mL de un tampón Tris-HCl 50 mmol/l (pH 7,4) que contiene MgCl₂ 2 mmol/L y 1 a 2 10⁻⁹ mol/L de [3H]-2-[4-(3-azidofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida y concentraciones crecientes del compuesto de ensayo de fórmula I. El enlace no específico (NSB) se define como el enlace residual observado en presencia de una concentración de sustancia de referencia (por ejemplo, 10⁻³ mol/L de levetiracetam) que enlaza esencialmente a todos los receptores. Los radioligandos libres y enlazados a la membrana se separan por filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (equivalentes a Whatman GF/C o GF/B; VEL, Bélgica) pre-humectados en polietileneimina a 0,1% y 10⁻³ mol/L de levetiracetam para reducir el

25 enlace no específico. Las muestras y los filtros se enjuagan mediante al menos 6 mL de tampón Tris-HCl (pH 7,4) 50 mmol/L. El procedimiento de filtración entero no excede de 10 segundos por muestra. La radioactividad atrapada en los filtros se cuenta por centelleo de líquidos en un contador β (Tri-Carb 1900 o TopCount 9206, Camberra Packard, Bélgica, o cualquier otro contador equivalente). El análisis de los datos se realiza mediante un método de ajuste de curvas no lineal computarizado usando una serie de ecuaciones que describen varios modelos de enlace suponiendo

30 poblaciones de receptores independientes que no interactúan, los cuales obedecen la ley de masas.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención típicamente muestran valores de pIC₅₀ de al menos aproximadamente 7,0.

Ejemplo 7. Ensayo de enlace a SV2C.

35 Para este ensayo se usa SV2C expresado en células COS-7 en condiciones estándar. Como radioligando se usa [3H]-(+)-4-(3-azido-2,4-difluorofenil)-1-(1H-imidazol-1-ilmetil)pirrolidin-2-ona que se enlaza selectivamente a SV2C mediante lo cual se mide el enlace diferencial de los compuestos de ensayo, los IC₅₀s de los compuestos de ensayo se calculan en condiciones conocidas por un experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención típicamente muestran valores de pIC₅₀ de al menos 6,0.

Ejemplo 8. Modelos de convulsiones.

40 Los siguientes 3 modelos de convulsiones son vistos como predictivos en la evaluación de compuestos que son potencialmente útiles en el control de convulsiones en pacientes con epilepsia. Además, se ha propuesto que el modelo de convulsiones de 6 Hz es útil para la identificación de compuestos que poseen actividad clínica en pacientes con convulsiones refractarias (Barton et al., Epilepsy Res. (2001), 47, 217-27).

8.1 Modelo animal de ratones susceptibles al sonido (convulsiones audiógenas).

El objetivo de este ensayo es evaluar la potencia anticonvulsiva de un compuesto en ratones susceptibles al sonido, un modelo genético animal con convulsiones reflejas. En este modelo de epilepsia primaria generalizada, las convulsiones son evocadas sin estimulación eléctrica o química y los tipos de convulsiones son, al menos en parte, similares en su fenomenología clínica a las convulsiones que se producen en el hombre (Löscher W. & Schmidt D., *Epilepsy Res.* (1998), 2, 145-181; Buchhalter J.R., *Epilepsy* (1993), 34, S31-S41).

Se usan ratones macho o hembra genéticamente sensibles al sonido (14-28 g; N=10), derivados de una cepa DBA originalmente seleccionada por el Dr. Lehmann del Laboratorio de Fisiología Acústica (París) y criados en la unidad de cría de UCB Pharma Sector desde 1978. El diseño experimental consistió en varios grupos, recibiendo un grupo el vehículo control y los otros grupos diferentes dosis del compuesto de ensayo. Los compuestos se administran intraperitonealmente 60 minutos antes de la inducción de convulsiones audiógenas. El intervalo de las dosis administradas tuvo una progresión logarítmica, en general entre $1,0 \times 10^{-5}$ mol/kg y $1,0 \times 10^{-3}$ mol/kg, pero si es necesario se ensayan dosis menores o mayores.

Para ensayar, los animales se colocan en pequeñas jaulas, un ratón por jaula, en una cámara atenuadora del sonido. Después de un período de orientación de 30 segundos, se administra el estímulo acústico (90 dB, 10-20 kHz) durante 30 segundos vía altavoces posicionados por encima de cada jaula. Durante este intervalo, los ratones son observados y se registra la presencia de las 3 Fases de la actividad convulsiva; a saber, correr desenfrenado, convulsiones clónicas y tónicas. Se calcula la proporción de ratones protegidos contra el correr desenfrenado, las convulsiones clónicas y las tónicas, respectivamente.

Para los compuestos activos, se calcula el valor ED50, es decir, la dosis que produce 50% de protección relativa al grupo control, junto con los límites del 95% de confianza, usando un Análisis Probit (Paquete informático SAS/STAT®, versión 6.09, procedimiento PROBIT) de las proporciones de ratones protegidos para cada una de las 3 Fases de la actividad convulsiva.

Los compuestos sintetizados según el procedimiento descrito en los ejemplos 1 a 3 y descritos en la tabla 1 se ensayan en el modelo de convulsiones audiógenas en ratones, según el procedimiento descrito anteriormente, y se encuentra que son activos.

8.2 Modelo de convulsiones de 6 Hz

En todos los experimentos se usan ratones NMRI macho (Charles River, Francia) que pesan 20-30 g. Los animales se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12-h con luces superiores a 0600 h y se alojan a una temperatura mantenida 20-21°C y a una humedad de aproximadamente 40%. Los ratones se alojan en grupos de 10 por jaula (38 x 26 x 14 cm). Todos los animales tienen acceso libre a comida estándar en forma de pellets y a agua antes de la asignación aleatoria a los grupos experimentales que consisten en 10 ratones cada uno. Todos los experimentos con animales se hacen según la declaración de Helsinki y se llevan a cabo de acuerdo con las guías de la directiva 86/609/EEC del Consejo de la Comunidad Europea. Un comité local de ética aprobó el protocolo experimental.

El modelo de 6 Hz se lleva a cabo según un protocolo previamente descrito (Kaminski et al., *Epilepsy* (2004), 45, 864-867). Brevemente, se aplica una estimulación en la córnea (44 mA, pulsos rectangulares monopolares de 0,2 ms de duración a 6 Hz durante 3 s) mediante un dispositivo de corriente constante (ECT Unit 57800; Ugo Basile, Comerio, Italia). Se coloca una gota de hidrocloreuro de oxibuprocaina al 0,4% (Unicaïne, Thea, Francia) en los ojos antes de la estimulación eléctrica. Durante la estimulación, los ratones son manualmente refrenados y liberados en la jaula (38 x 26 x 14 cm) de observación inmediatamente después de la aplicación de la corriente. Con frecuencia, las convulsiones son precedidas de un breve período (2-3 s) de intensa agitación locomotriz (correr y saltos desenfrenados). A continuación, los animales exhiben un postura "aturdida" asociada con movimiento hacia atrás, movimientos automáticos de las extremidades anteriores y clonus, contracciones de las vibrisas, y cola de Straub. Al final de las convulsiones, los animales reanudan su comportamiento exploratorio normal. El punto final experimental es la protección contra las convulsiones. El animal se considera protegido si reanuda su comportamiento exploratorio normal dentro de los 7 s a partir de la estimulación.

Las actividades determinadas in vivo de los compuestos de ensayo están típicamente comprendidas entre 0,05 mg/kg y 10 mg/kg.

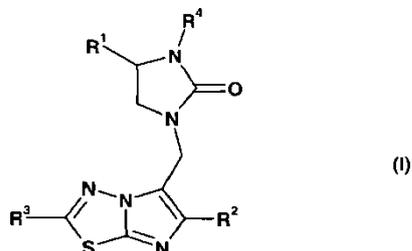
8.3 Modelo de convulsiones del pentilenotetrazol (PTZ)

Los animales se preparan como se describió en el ejemplo 6.2.

Se usa pentilenotetrazol en la dosis previamente establecida para CD97 de 89 mg/kg; una dosis convulsiva que induce convulsiones clónicas de las cuatro extremidades en el 97% de los ratones (Klitgaard et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1998), 353, 191-206). Inmediatamente después de la inyección de pentilenotetrazol los ratones se colocan individualmente en jaulas Perspex y se observan respecto a la presencia de convulsiones clónicas en todas las cuatro extremidades y extensión tónica de las extremidades posteriores durante un período de 60 min.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de oxo-1-imidazolidinil imidazotiadiazol según la fórmula (I), sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



5

en donde

R^1 es un C_{1-4} -alquilo o un C_{2-4} -alqueno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halógeno;

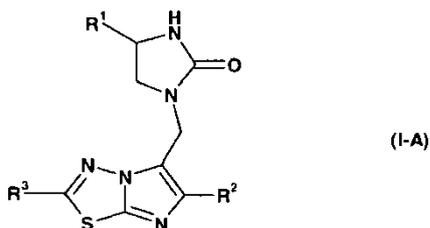
R^2 es un halógeno o un C_{1-4} -alquilo que al menos contiene un sustituyente halógeno;

R^3 es un C_{1-4} -alquilo que al menos contiene un sustituyente hidroxilo o un sustituyente alcoxi;

10

R^4 es hidrógeno o un grupo metilo.

2. Un compuesto de fórmula (I-A) según la reivindicación 1,



en donde

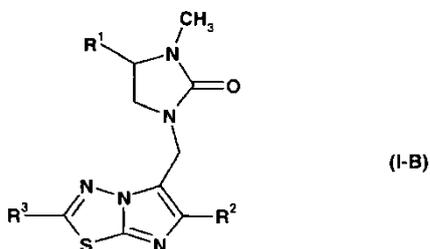
R^1 es un C_{1-4} -alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halógeno;

15

R^2 es un halógeno o un C_{1-4} -alquilo que al menos contiene un sustituyente halógeno;

R^3 es un C_{1-4} -alquilo que al menos contiene un sustituyente hidroxilo o un sustituyente alcoxi.

3. Un compuesto de fórmula (I-B) según la reivindicación 1,



en donde

20

R^1 es un C_{1-4} -alquilo o un C_{2-4} -alqueno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halógeno;

R^2 es un halógeno o un C_{1-4} -alquilo que al menos contiene un sustituyente halógeno;

R^3 es un C_{1-4} -alquilo que al menos contiene un sustituyente hidroxilo (OH) o un sustituyente alcoxi.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R¹ es un resto i-butilo, n-propilo, 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo o 2,2-difluoroetenilo.
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R¹ es un resto i-butilo, n-propilo, 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 2-fluoroetilo.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² es un resto cloro, difluorometilo o trifluorometilo.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R³ es un resto hidroximetilo, metoximetilo, [(²H₃)metiloxi]metilo, metoxi(²H₂)metilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo o 2-metoxietilo.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde
 R¹ es un resto i-butilo, n-propilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 3,3,3-trifluoropropilo;
 R² es un resto cloro o uno trifluorometilo;
 R³ es un resto metoximetilo.
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado del grupo que comprende:
- 15 ◦ 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona;
 - (-)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona;
 - (+)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-metilpropil)imidazolidin-2-ona;
 - 20 ◦ 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-propilimidazolidin-2-ona;
 - (-)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-propilimidazolidin-2-ona;
 - (+)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-propilimidazolidin-2-ona;
 - 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
 - 25 ◦ (-)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
 - (+)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
 - 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
 - 30 ◦ (-)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
 - (+)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-2-ona;
 - 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona;
 - 35 ◦ (+)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona;
 - (-)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona;
 - 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona;
 - 40 ◦ (+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona;
 - (-)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluoro-metil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona;

- 4-(2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona;
 - 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-imidazo-[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]imidazolidin-2-ona;
- 5
- 1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona;
 - (+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)-imidazo-[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-3-metilimidazolidin-2-ona;
- 10
- (-)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-3-metilimidazolidin-2-ona.
- 10.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso como un medicamento.
- 11.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 12.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria.
- 15