

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 515**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2010 E 10781818 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 2491045**

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

30 Prioridad:

23.10.2009 EP 09173912

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

05.04.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**QUESNEL, YANNICK;
TURET, LAURENT y
MERCIER, JOËL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 565 515 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-pirrolidinil imidazotiadiazol

Introducción

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

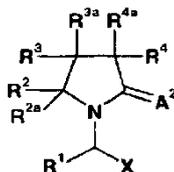
La patente Europea No. 0 162 036 B1 describe el compuesto (S)- α -etil-1-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, el cual es conocido con la Denominación Común Internacional (INN) levetiracetam.

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 eficaz 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).

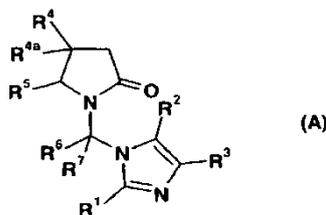
15 Un problema persistente en el control de las convulsiones surge con los pacientes que no responden en absoluto o sólo responden insuficientemente a los tratamientos actualmente disponibles. Esos pacientes se consideran refractarios al tratamiento y representan un reto considerable para la comunidad médica. Se estima que aproximadamente 30% de los pacientes con epilepsia pueden clasificarse como refractarios. Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar nuevos medicamentos que se dirijan específicamente a 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 de patente WO 01/62726 describe compuestos de pirrolidinona que tienen la siguiente fórmula:

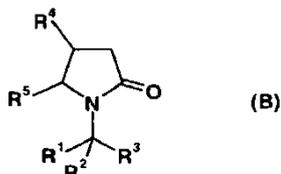


El documento de patente WO 2005/054188 describe derivados de imidazol con la fórmula A



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

El documento de patente WO 2006/128693 describe compuestos de pirrolidona de la siguiente fórmula (A)



en la que

30 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un heterociclo de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir.

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

R³ es

(a) un heterociclo sustituido o sin sustituir enlazado al resto de la molécula por medio de uno de sus átomos de C, seleccionando dicho heterociclo del grupo que consiste en:

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

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

5 o alternativamente R³ es

(b) un heterociclo sustituido o sin sustituir enlazado al resto de la molécula por medio de uno de sus átomos de N, seleccionando dicho heterociclo del grupo que consiste en:

- 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo;
- 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo;
- 10 ○ 3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo;
- 7H-imidazo[4,5-c]piridazin-7-ilo;
- 1H-indol-1-ilo;
- 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo;
- 9H-purin-9-ilo;
- 15 ○ 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilo;
- 2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-ilo;
- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-ilo;
- 1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-ilo;
- 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo;
- 20 ○ 8H-isotiazolo[5,4-b]indol-8-ilo;
- 1H-1,2,4-triazol-1-ilo;
- 1H-pirrol-1-ilo;
- 2-cloro-1H-bencimidazol-1-ilo.

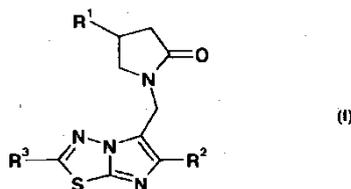
25 R⁴ en la fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende o que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, azido, nitroxi o un arilo; alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno; alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno; azido; alcoxicarbonilamino; arilsulfonilo; un arilo sustituido o sin sustituir; o un heterociclo de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir.

30 Se dice que los compuestos del documento de patente WO 2006/128693 son útiles en el tratamiento de la epilepsia, epileptogénesis, trastornos de convulsiones, convulsiones, enfermedad de Parkinson, discinesia inducida por terapia de reemplazamiento de dopamina, discinesia 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

35 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.

Sumario de la invención

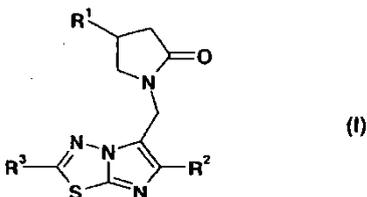
40 La invención proporciona nuevos derivados de 2-oxo-1-pirrolidinil imidazotiadiazol con la fórmula I, sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



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

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 2-oxo-1-pirrolidinil imidazotiazol conforme a la fórmula I,



5

en la que

R¹ es un alquilo C₁₋₄ que contiene al menos un sustituyente halógeno.

R² es o un halógeno (cloro, bromo, yodo) o un alquilo C₁₋₄ que contiene al menos un sustituyente halógeno.

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

También están comprendidos tautómeros, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas, o una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de fórmula I. Las moléculas de la presente invención pueden estar deuteradas en cualquier posición.

15 En una realización específica, R¹ es un resto de 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 2-fluoroetilo, preferiblemente un grupo de 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 3,3,3-trifluoropropilo.

En una realización específica adicional, R² es un resto de cloro, difluorometilo o trifluorometilo.

En una realización específica adicional, R³ es un resto de hidroximetilo, metoximetilo, [(²H₃)metiloxi]metilo, metoxi(²H₂)metilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo o 2-metoxietilo, preferiblemente un resto de metoximetilo.

20 En una realización específica más, los compuestos de fórmula I son en los que:

- R¹ es un resto de 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 3,3,3-trifluoropropilo;
- R² es un resto de cloro, difluorometilo o trifluorometilo;
- R³ es un resto de metoximetilo.

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

25 4-(2,2-difluoropropil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

(+)-4-(2,2-difluoropropil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

(-)-4-(2,2-difluoropropil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

trifluoroacetato de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

30 (4S)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

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

4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

- (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- (4S)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 5 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
- (4R)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
- (4S)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
- 1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
- 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
- 10 (4S)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
- (4R)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
- (4S)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
- 4-(2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 15 (+)-4-(2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- (-)-4-(2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- (-)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 20 (+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[6-cloro-2-[(2,2,2-trifluoroetoxy)metil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
- 25 (-)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
- (+)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
- 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-ona;
- (4R)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
- (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-[[²H₃]metiloxi]metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 30 (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-[metoxi(²H₂)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il](²H₂)metil]pirrolidin-2-ona
- 35 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 1-[[2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona; y
- 1-[[2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos según la invención y se pretende que aporten uniformidad a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, a menos que una definición presentada expresamente de otra manera proporcione una definición más amplia.

"Alquilo C₁₋₄" se refiere a grupos de alquilo que tienen de 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 de "alquilo C₁₋₄" pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo o alcoxi.

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

"Hidroxilo" representa un grupo de fórmula -OH.

5 "Alcoxi" se refiere a un grupo -O-R, en el que R incluye "alquilo C₁₋₄".

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

10 La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de 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.

15 Los compuestos de fórmula I que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus forma de sales de adición de bases, no tóxicas, terapéuticamente activas, por ejemplo, sales de metales o sales de aminas, por tratamiento con bases apropiadas orgánicas e inorgánicas. 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.

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

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden estar en forma de solvatos, que están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Tales solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

25 Muchos de los compuestos de fórmula I y algunos de sus compuestos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, en la que dicha notación R y S se usa de acuerdo con las reglas descritas en Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

30 La invención se refiere también a todas las formas estereoisómeras tales como formas enantiómeras y diaestereoisómeras de los compuestos de fórmula I o sus mezclas (incluyendo todas las mezclas posibles de estereoisómeros).

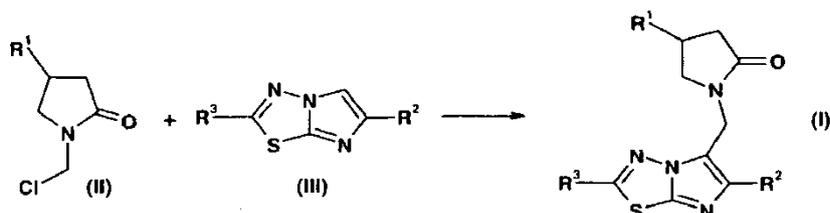
Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos pretende englobar dicho compuesto en cada una de sus formas isómeras posibles y mezclas de las mismas, a menos que una forma isómera particular sea citada específicamente.

35 La expresión "enantioméricamente puro", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que tienen exceso enantiomérico (ee) mayor de 95%.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no están explícitamente indicados en la fórmula anterior, se pretende que tales formas estén incluidas dentro de la descripción.

40 Los compuestos de fórmula I según la invención se pueden preparar de forma análoga a los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica sintética.

Conforme a una realización, los compuestos de fórmula general I pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula II con un heterociclo de fórmula III, conforme a la ecuación:



en la que R¹, R² y R³ tienen las mismas definiciones que se han definido anteriormente para los compuestos de

- 3-(aminometil)-5-cloro-5,5-difluoropentanoato de metilo;
 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona;
 (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona;
 (4R)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
- 5 6,6,6-trifluoro-3-(nitrometil)hexanoato de etilo;
 4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 (4S)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 4-(2,2-difluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 4-[2-(benciloxi)etil]pirrolidin-2-ona;
- 10 4-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-ona;
 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona;
 (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona;
 1-(hidroximetil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
 (4R)-1-(hidroximetil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
- 15 1-(hidroximetil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 (4S)-1-(hidroximetil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 4-(2,2-difluoropropil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona;
 4-[2-(benciloxi)etil]-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona;
 4-(2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona;
- 20 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona;
 (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona;
 1-(clorometil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
 (4R)-1-(clorometil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
 1-(clorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
- 25 (4S)-1-(clorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 1-(clorometil)-4-(2,2-difluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 4-[2-(benciloxi)etil]-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona;
 1-(clorometil)-4-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-ona;
 5-[(benciloxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
- 30 5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina;
 2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 2-[(benciloxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
 2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;
- 35 [5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamato de terc-butilo;
 {5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}carbamato de terc-butilo;
 ácido {2-[(terc-butoxicarbonil)imino]-5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-il}acético;

ácido {2-[(terc-butoxicarbonil)imino]-5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-il}acético;

6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;

6-cloro-2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;

4-[2-(benciloxi)etil]-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

5 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-hidroxi)etil]pirrolidin-2-ona;

4-metilbencenosulfonato de 2-(1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-oxopirrolidin-3-il)etil);

6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo;

[6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il](²H₂)metanol;

10 2-[metoxi(²H₂)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol;

(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[hidroxi(²H₂)metil]pirrolidin-2-ona; y

(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[cloro(²H₂)metil]pirrolidin-2-ona.

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.

15 Las convulsiones pueden clasificarse como refractarias cuando un paciente no está exento de convulsiones durante 12 meses o más de estado de tratamiento avanzado con dos o más fármacos anti-epilépticos a las dosis máximas toleradas.

20 Los métodos de la descripción comprende la administración a un mamífero (preferiblemente un ser humano) que padece las anteriores enfermedades o trastornos, de un compuesto conforme a la invención en una cantidad suficiente para mitigar o impedir el trastorno o enfermedad.

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.

25 La expresión "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 enfermedad.

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

30 La expresión "epilepsia" tal como se usa en la presente memoria se refiere a una enfermedad 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. La expresión "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 enfermedades tales como fiebre alta o exposición a toxinas o "epilépticas" cuando se producen sin provocación evidente.

35 La expresión "convulsión", como se usa en la presente invención, hace referencia a una alteración transitoria del comportamiento, debido a la activación desordenada, simultánea y rítmica de las poblaciones de las neuronas cerebrales

40 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.

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.

45 Para tratar enfermedades, los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear a una dosis diaria eficaz y se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica.

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

un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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.

10 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.

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.

15 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 de 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.

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

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.

25 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, glicerol, 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 etilendiaminotetraacético, tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la osmolaridad, tales como cloruro de sodio o dextrosa.

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

35 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 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.

40 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.

50 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 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 fórmula I.

La dosis diaria puede estar comprendida 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.

- 5 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 las capacidades de los compuestos ensayados (por ejemplo, un compuesto farmacéutico potencial) para enlazarse a las proteínas SV2.

10 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).

15 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 enfermedades 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 el 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 la 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 nuevos fármacos o compuestos que interaccionen con proteínas SV2. La presente invención también proporciona ligandos fotoactivables de proteínas SV2.

20 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.

25 Los compuestos marcados de fórmula I son útiles en los métodos como sondas en ensayos para explorar nuevos compuestos o agentes que se unan 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 [^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, que incluyen, pero están limitados a, fluoresceína o rodamina. Las posibilidades para el marcaje indirecto incluyen biotilación 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 del 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 la 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 son métodos poderosos que no necesitan las etapas de separación o de lavado.

Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran cómo se pueden sintetizar los compuestos cubiertos por la fórmula I. Se proporcionan solamente con fines ilustrativos.

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 dimetilsulfóxido- d_6 (o cloroformo- d_3) a una temperatura de sonda de 313 K ó 300 K y a una concentración de 10 mg/ml. El instrumento se fija en la señal del deuterio del dimetilsulfóxido- d_6 (o cloroformo- d_3). Los desplazamientos químicos se dan en ppm campo abajo a partir de TMS (tetrametilsilano) que se toma como patrón interno.

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

- 15 • 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% de disolvente A (acetonitrilo, agua, ácido fosfórico (5/95/0,001, v/v/v)) a 100% de disolvente B (acetonitrilo, agua, ácido fosfórico (95/5/0,001, v/v/v)) en 6 min, con un mantenimiento a 100% de B de 4 min. El caudal se programa a 2,5 ml/min. La cromatografía se lleva a cabo a 35°C.
- 20 • 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 a 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 CL/EM se realizan como se indica a continuación:

Condiciones de HPLC

- 25 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 EM

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.

- 35 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 electrónico) se registran utilizando un espectrómetro de masas de cuadrupolo en tándem FINNIGAN TSQ 700. La temperatura de la fuente se fija a 150°C.

40 Las medidas espectrométricas de masas en un espectrómetro de masas de cuadrupolo en tándem TSQ 700 (Finnigan MAT) en modo CG/EM 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.

50 Las medidas de espectrometría de masas de alta resolución se ejecutan en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo WATERS LCT Time equipado con una fuente ESI y un sistema UPCL WATERS Acquity (columna: BEH C18 (1,7 μm , 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 $\mu\text{l}/\text{l}$)) 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.

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

10 Las separaciones cromatográficas preparativas se realizan con gel de sílice 60 de Merck, tamaño de partículas de 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.

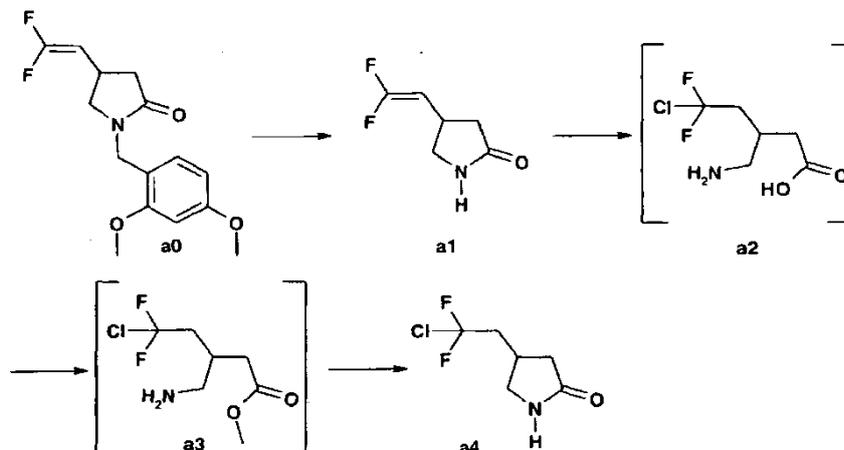
15 Las separaciones cromatográficas preparativas quirales se llevan a cabo en una columna DAICEL Chiralpak AD 20 µl, de 100 x 500 m o en una columna Phenomenex Cellulose Lux-2, de 250 x 4,6 mm, usando un instrumento de construcción propia con varias mezclas de alcoholes inferiores y alcanos de C5 a C8 lineales, ramificados o cíclicos a ± 350 ml/min. 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).

20 Ejemplo 1. Síntesis de derivados de 1-(clorometil)pirrolidin-2-ona sustituidos en posición 4.

1.1 Síntesis de pirrolidonas sustituidas en posición 4.

1.1.1 Síntesis de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a4**.



25 Se disuelve 4-(2,2-difluoroetenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)pirrolidin-2-ona **a0** (50 g) en ácido acético (4 vol.) y ácido clorhídrico al 37% (1 vol.), y la mezcla se calienta a 90°C durante 4 horas. Después de enfriar, la 4-(2,2-difluoroetenil)pirrolidin-2-ona **a1** precipita, y la mezcla de reacción se filtra. Este compuesto intermedio **a1** se añade a ácido clorhídrico al 37% (5 vol.), y la mezcla de reacción resultante se calienta a 75°C durante 5 días, para proporcionar el anillo abierto **a2** como el compuesto principal (CL-EM (MH⁺): 202/204). Esta mezcla de reacción se evapora luego y se seca mediante separación por arrastre dos veces con tolueno. El aceite crudo resultante se disuelve en metanol (6 vol.) y se añade SOCl₂ (1,2 eq. mol) a 2-7°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora a sequedad para proporcionar 3-(aminometil)-5-cloro-5,5-difluoropentanoato de metilo crudo **a3** como un aceite. Este aceite crudo se disuelve en metanol (4 vol.) y se añade diisopropiletilamina (~1,5 eq. mol) hasta pH = 9. Se calienta la mezcla de reacción a 60°C durante 4 horas para completar la ciclación. La elaboración por evaporación del metanol seguido de adición de hidróxido sódico acuoso 2 M (6 vol.) es seguida de extracción con diclorometano. Las capas orgánicas acumuladas de diclorometano se lavan con fracciones de HCl 0,5 M hasta que el pH es ligeramente ácido, para retirar restos de DIPEA en el compuesto final. Se obtiene 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a4** después de la retirada del disolvente a presión reducida, y se usa directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Rendimiento: 66%.

40 CL-EM (MH⁺): 184/186.

Se obtiene (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a4R** por separación mediante cromatografía

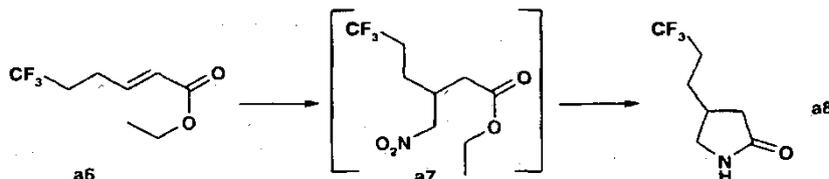
quiral de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a4** (fase: Chiralpak AD-H; 30°C; columna: 100 x 500 mm; eluyente: MeOH/EtOH/iso-hexano/dietilamina 8:2:90:0,1; 300 ml/min).

1.1.2 Síntesis de (4R)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona **a5R**.

5 Se obtiene (4R)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona **a5R** por separación mediante cromatografía quirale de 4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona **a5** (fase: Phenomenex Cellulose Lux-2; 30°C; columna: 250 x 4,6 mm; eluyente: n-PrOH/iso-hexano/dietilamina 50:50:0,1; 1ml/min.).

CL-EM (MH+): 168.

1.1.3 Síntesis de 4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona **a8**.



10 Se añade a 6,6,6-trifluoro-3-(nitrometil)hexanoato de etilo **a6** (54,42 g, 0,77 moles, 1 eq.) en nitrometano (250 ml), en una porción, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 41,5 ml, 0,277 moles, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, luego la capa de nitrometano se lava dos veces con una disolución acuosa de HCl 2 N (250 ml). Las capas acuosas acumuladas se extraen con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas acumuladas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se condensan a vacío, para proporcionar 50 g de 6,6,6-trifluoro-3-(nitrometil)hexanoato de etilo crudo **a7** que se usa en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

CL-EM (MH+): 258.

20 Una mezcla de 6,6,6-trifluoro-3-(nitrometil)hexanoato de etilo crudo **a7** (50 g), níquel Raney (570 mg, 9,7 mmoles, 0,05 eq.) y metavanadato de vanadio (227 mg, 2 mmoles, 0,01 eq.) en etanol (1 l) se coloca en un autoclave con hidrógeno a presión (50 bar) a 50°C durante 40 h. Después de enfriar, filtración sobre Celite y condensación a vacío, se aísla 4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona **a8** (34,3 g).

Rendimiento: 68.4%.

CL-EM (MH+): 182.

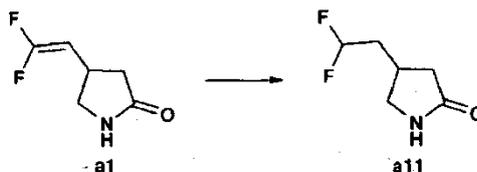
Pueden sintetizarse los compuestos siguientes conforme al mismo método.

a9	4-(2,2-difluoropropil)pirrolidin-2-ona	CL-EM (MH+): 164
a10	4-[2-(benciloxi)etil]pirrolidin-2-ona	CL-EM (MH+): 220

25 Se obtiene (4S)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona **a8S** por separación mediante cromatografía quirale de 4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona **a8** (fase: Chiralpak AD-H; 30°C; columna: 250 x 4,6 mm; eluyente: MeOH/EtOH/iso-hexano/dietilamina 8:2:90:0,1; 1ml/min.).

CL-EM (MH+): 182.

1.1.4 Síntesis de 4-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-ona **a11**.



30 Una disolución de 4-(2,2-difluoroetenil)pirrolidin-2-ona **a1** (2,8 g, 18,77 mmoles, 1 eq.) y paladio sobre carbón (10% en peso, 300 mg) en metanol (500 ml) se agita durante la noche en atmósfera de hidrógeno (2,76 bar (40 psi)) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite y el disolvente se evapora a presión reducida, para proporcionar 4-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-ona **a11**, que puede usarse en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

35

Rendimiento: 100%.

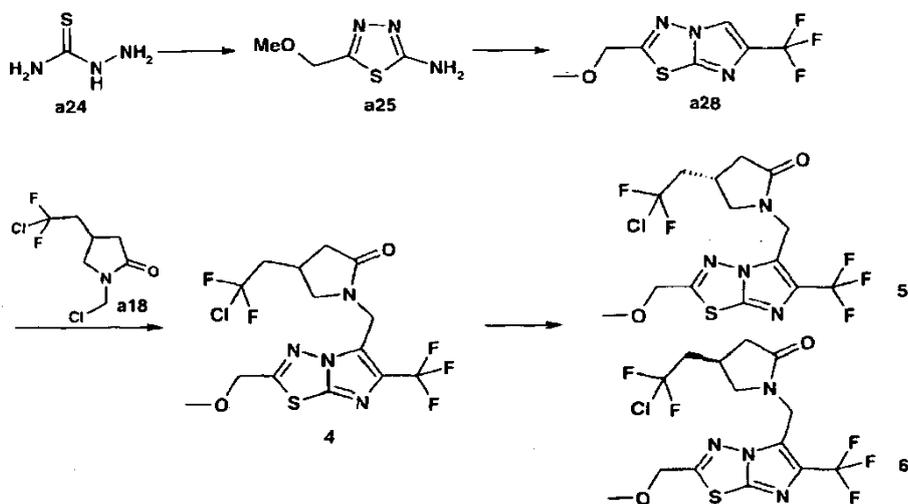
CL-EM (MH+): 150.

1.2 Síntesis de 1-(hidroximetil)pirrolidin-2-onas sustituidas en posición 4 y 1-(clorometil)pirrolidin-2-onas sustituidas en posición 4.

- 5 Estos compuestos intermedios pueden prepararse conforme a los métodos descritos en las solicitudes de patente PCT WO2006128692, WO2006128693 y WO 2005054188.

a12	4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	CL-EM (MH+): 214/216
a12R	(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	CL-EM (MH+): 214/216
a13	1-(hidroximetil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	CL-EM (MH+): 198
a13R	(4R)-1-(hidroximetil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	CL-EM (MH+): 198
a14	1-(hidroximetil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	CL-EM (MH+): 212
a14S	(4S)-1-(hidroximetil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	CL-EM (MH+): 212
a15	4-(2,2-difluoropropil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	CL-EM (MH+): 194
a16	4-[2-(benciloxi)etil]-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	CL-EM (MH+): 236
a17	4-(2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	CL-EM (MH+): 180
a18	4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona	No detectable en EM
a18R	(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona	No detectable en EM
a19	1-(clorometil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	No detectable en EM
a19R	(4R)-1-(clorometil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	No detectable en EM
a20	1-(clorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	No detectable en EM
a20S	(4S)-1-(clorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	No detectable en EM
a21	1-(clorometil)-4-(2,2-difluoropropil)pirrolidin-2-ona	No detectable en EM
a22	4-[2-(benciloxi)etil]-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona	No detectable en EM
a23	1-(clorometil)-4-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-ona	No detectable en EM

Ejemplo 2. Síntesis de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluoro-metil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona 4 y enantiómeros.



2.1 Síntesis de 5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina a25:

- 5 A una suspensión de tiosemicarbazida **a24** (40 g, 0,44 moles, 1 eq.) en dioxano (400 ml) a temperatura ambiente, se añade ácido metoxiacético (39,56 g, 0,44 moles, 1 eq.) en una porción, y la mezcla de reacción se calienta a 80°C, luego se añade con cuidado oxícloruro de fósforo (67,54 g, 0,44 moles, 1 eq.) durante 1,5 horas. Después de la
10 compleción de la reacción (4 horas), se añade agua y la disolución se neutraliza hasta pH = 6-7 con hidróxido sólido en escamas. Después de extracción con AcOEt/iPrOH (9/1) y evaporación a vacío, el residuo se recrystaliza en MeTHF/iPrOH para proporcionar 51 g de 5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a25** pura.

Rendimiento: 81%.

CL-EM (MH⁺): 146.

5-[(benciloxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a26** (CL-EM (MH⁺): 222) y 5-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a40** (CL-EM (MH⁺): 160) pueden obtenerse conforme al mismo método.

- 15 CL-EM (MH⁺): 222.

- Método alternativo para la síntesis de 5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a27**: una disolución en ácido trifluoroacético (TFA) (25 ml) de tiosemicarbazida **a24** (4,9 g, 35 mmoles, 1 eq.) y (2,2,2-trifluoroetoxi)acetonitrilo (3,2 g, 35 mmoles, 1 eq.) en TFA (25 ml) se calienta a 60°C durante una hora. Después de enfriar, se retira el ácido trifluoroacético a vacío, y el producto crudo se vierte en una disolución helada de hidróxido
20 sódico (30% en peso, 50 ml), en la que precipitó el producto esperado. La filtración y secado posterior del producto cristalino a vacío proporcionó 4,8 g de 5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a27** pura como sólido blanco (4,8g, 64%).

Rendimiento: 64%.

CL-EM (MH⁺): 214.

- 25 **2.2 Síntesis de 2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol a28.**

- Se añade bromotrifluoroacetona (478 g, 1,05 eq.) a una suspensión de 5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a25** (346 g, 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,
30 se filtra y el precipitado cristalino se lava con agua (1,5 l) para proporcionar 266 g de 2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a28** puro.

Rendimiento: 47%.

CL-EM (MH⁺): 238.

Pueden sintetizarse los compuestos siguientes conforme al mismo método.

a29	2-[(benciloxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol	CL-EM (MH+): 313
a30	6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol	CL-EM (MH+): 220
a41	2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol	CL-EM (MH+): 252

2.3 Síntesis de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluoro-metil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **4** y enantiómeros **5** y **6**.

- 5 A una disolución caliente (80°C) de ZnCl₂ (0,23 g, 1,69 mmoles, 10% en moles) y 2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a28** (4 g, 16,96 mmoles) en dioxano (200 ml), se añade una disolución de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a18** en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se calienta a 85°C durante 5 días, luego se añaden 2 g más de pirrolidinona **a18** en una porción, y la mezcla de reacción se mantiene con agitación a 90°C durante 1 día. Una adición de más pirrolidinona **a18** (2 g) para asegurar la conversión completa del compuesto **a28** y un calentamiento adicional de la mezcla de reacción a reflujo durante 3 días aumentó significativamente la conversión de imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a28**. Después de enfriamiento e hidrólisis (250 ml de agua), la mezcla cruda se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 250 ml). Las capas orgánicas acumuladas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se condensan a presión reducida. El residuo se purifica sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 99/1/0.1), para proporcionar la 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **4**.

Rendimiento: 74%.

CL-EM (MH+): 433/435.

Los enantiómeros se separan mediante cromatografía quiral (fase: Chiralpak AS-V; 30°C; columna: 50 x 500 mm; eluyente: etanol/n-heptano 30:70).

- 20 Se obtiene (4S)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **5** pura (2,10 g) después de recristalización en CH₂Cl₂/hexano.

Rendimiento: 28,6%.

CL-EM (MH+): 433/435.

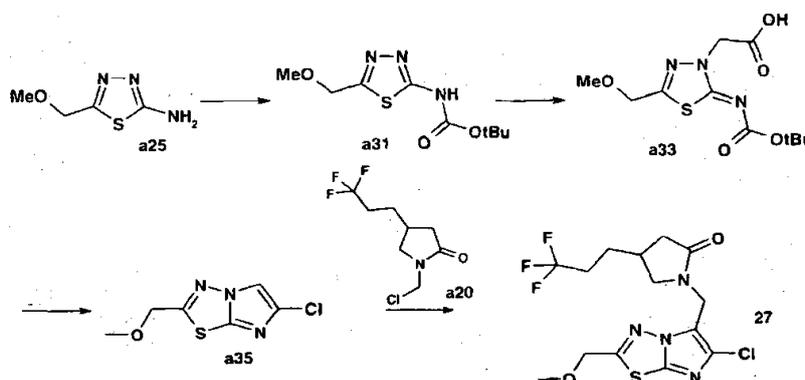
- 25 Se obtiene (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **6** pura (2,15 g) después de recristalización en CH₂Cl₂/hexano.

Rendimiento: 29,3%.

CL-EM (MH+): 433/435.

Los compuestos **1**, **2**, **3**, **10**, **11**, **12**, **14**, **15**, **16**, **18**, **19**, **20**, **21**, **22**, **23**, **33**, **34** y **35** pueden sintetizarse conforme al mismo método.

- 30 **Ejemplo 3. Síntesis de (+)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona **27**.**



3.1 Síntesis de [5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamato de terc-butilo a31.

A una suspensión de 5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a25** (100 g, 0,69 moles, 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 moles, 1.1 eq.) y N,N-dimetilaminopiridina (8,35 g, 0,069 moles, 0,1 eq.). Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava con HCl 1 N (pH 5) para retirar la N,N-dimetilaminopiridina. El disolvente se retira luego a presión reducida y el residuo se recrystaliza en di-isopropil éter, para proporcionar 148,9 g de [5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamato de terc-butilo **a31** puro.

Rendimiento: 88,1%.

CL-EM (MH+): 246.

El {5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}carbamato de terc-butilo **a32** puede sintetizarse conforme al mismo método.

CL-EM (MH+): 314.

3.2 Síntesis del ácido {2-[(terc-butoxicarbonil)imino]-5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-il}acético a33.

Se añade ácido yodoacético (409,3 g, 2,2 moles, 1,5 eq.) en una porción a una disolución de [5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamato de terc-butilo **a31** (360 g, 1,468 moles, 1 eq.) en tetrahidrofurano (3 l) a temperatura ambiente. A continuación, se añade hidruro sódico (52,83 g, 2,2 moles, 1,5 eq.) en porciones, 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 HCl acuoso 6 N, a continuación se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lava con Na₂S₂O₃ acuoso al 10% (para retirar la coloración del yodo) y se evapora hasta sequedad, para proporcionar 455,7 g de ácido {2-[(terc-butoxicarbonil)imino]-5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-il}acético **a33**, que se usa directamente en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento: 89,8%.

CL-EM (MH+): 304.

El ácido {2-[(terc-butoxicarbonil)imino]-5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-il}acético **a34** puede sintetizarse conforme al mismo método.

CL-EM (MH+): 372.

3.3 Síntesis de 6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol a35.

A ácido {2-[(terc-butoxicarbonil)imino]-5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-il}acético **a33** (418 g, 1,378 mol, 1 eq.) en acetonitrilo (2,5 l) a temperatura ambiente, se añaden sucesiva y lentamente trietilamina (278,9 g, 2,756 moles, 2 eq.), y luego oxocloruro de fósforo (633,9 g, 4,134 moles, 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 2 N), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se condensan a presión reducida. El residuo se recrystaliza en acetonitrilo/agua (1/1) para proporcionar 99,8 g de 6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a35** puro.

Rendimiento: 35,6%.

CL-EM (MH+): 204/206.

El 6-cloro-2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a36** puede sintetizarse conforme al mismo método.

CL-EM (MH+): 272/274.

3.4 Síntesis de (+)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona 27.

A una disolución caliente (80°C) de AlCl₃ (0,842 g, 6,3 mmoles, 1 eq.) y 6-cloro-2-(metoxi-metil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a35** (0,643 g, 3,156 mmoles, 1 eq.) en dioxano (35 ml) se añade una disolución de 1-(clorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona **a20** (1,2 g) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se calienta a 85°C durante 3 días. Después de enfriamiento e hidrólisis con una disolución saturada de NaHCO₃ (40 ml), la mezcla de reacción cruda se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas acumuladas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se condensan a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1) y se recrystaliza en diisopropil éter para proporcionar (+)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona **27** pura.

Rendimiento: 56%.

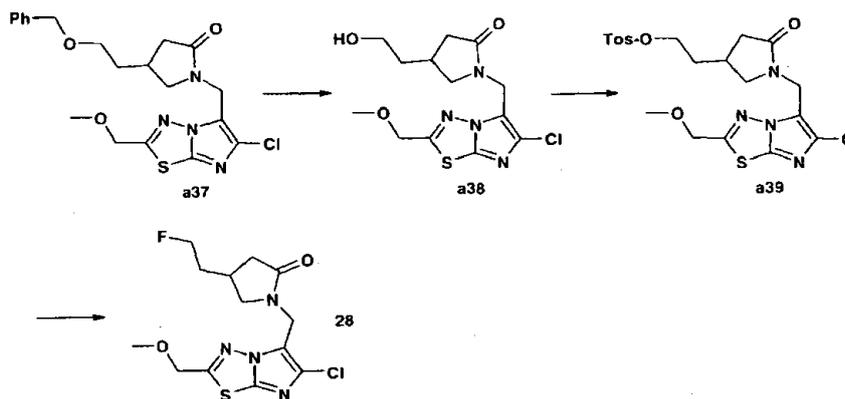
CL-EM (MH+): 397/399.

Los compuestos **24**, **25** y **26** pueden sintetizarse conforme al mismo método.

5 La 4-[2-(benciloxi)etil]-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **a37** puede sintetizarse también conforme al mismo método.

CL-EM (MH+): 435/437.

Ejemplo 4. Síntesis de 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-ona **28.**



10 **4.1 Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de 2-(1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-oxopirrolidin-3-il)etilo **a39**.**

Se calienta la 4-[2-(benciloxi)etil]-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **a37** (300 mg, 0,69 mmoles, 1 eq.) a 60°C durante 3 horas en ácido trifluoroacético (3 ml). La 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-hidroxi)etilpirrolidin-2-ona **a38** cruda se obtiene después de enfriamiento y evaporación de los compuestos volátiles a presión reducida. Se añade diclorometano (10 ml) al residuo, la mezcla se enfría a 0°C, luego se añaden cloruro de tosilo (158 mg, 0,828 mmoles, 1,2 eq.), trietilamina (0,48 ml, 3,45 mmoles, 5 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (8 mg, 10% en moles) a 0°C. La reacción se mantiene durante 1 h a 0°C, luego se calienta a temperatura ambiente y la agitación continúa durante 2 días. Después de hidrólisis (H₂O, 10 ml) y extracción con CH₂Cl₂ (4 x 10 ml), las capas orgánicas acumuladas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 97:3) para proporcionar 308 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-(1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-oxopirrolidin-3-il)etilo **a39**.

Rendimiento: 89%.

CL-EM (MH+): 246.

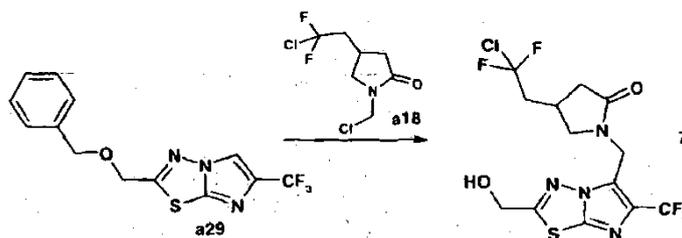
25 **4.2 Síntesis de 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-ona **28**.**

Se añade una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en disolución de THF (4 ml) al 4-metilbencenosulfonato de 2-(1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-oxopirrolidin-3-il)etilo **a39** (308 mg, 0,617 mmoles, 1 eq.). La disolución resultante se irradia en un aparato de microondas (Biotage) a 100°C durante 1 h. Se añade agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y el compuesto crudo se extrae con acetato de etilo (4 x 10 ml). Las capas orgánicas acumuladas se lavan sucesivamente con una disolución saturada de NH₄Cl (2 x 10 ml), agua (2 x 10 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se condensan a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 99:1) para proporcionar 47 mg de 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-ona **28** pura.

35 Rendimiento: 22%.

CL-EM (MH+): 347/349.

Ejemplo 5. Síntesis de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona 7.



Una disolución de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a18** en dioxano (5 ml) se añade a una disolución caliente (90°C) de ZnCl₂ seco (0,272 g, 2 mmoles, 0,5 eq.) y 2-[(benciloxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a29** (1,3 g, 4 mmoles, 1 eq.) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 3 días y se retira el 1,4-dioxano a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se recoge con ácido trifluoroacético (20 ml) y se calienta a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar, el ácido trifluoroacético se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) y se obtiene la 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **7** pura (573 mg) después de recristalización en acetato de etilo.

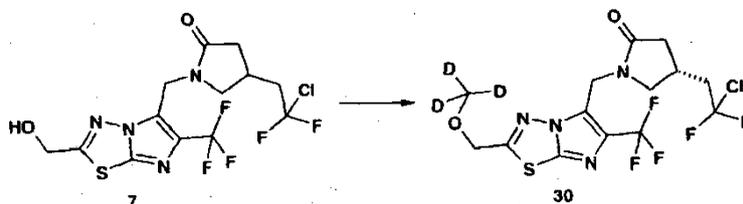
Rendimiento: 36%.

CL-EM (MH⁺): 419/421.

Los compuestos **13**, **29** y **17** pueden sintetizarse conforme al mismo método.

Los enantiómeros del compuesto **7** se separan mediante cromatografía quiral (fase: Chiralpak AS-V; 30°C; columna: 50 x 500 mm; eluyente: iPrOH/n-heptano 50:50) para proporcionar (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **8** y (4S)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **9**.

Ejemplo 6. Síntesis de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-[[²H₃]metiloxi]metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **30.**

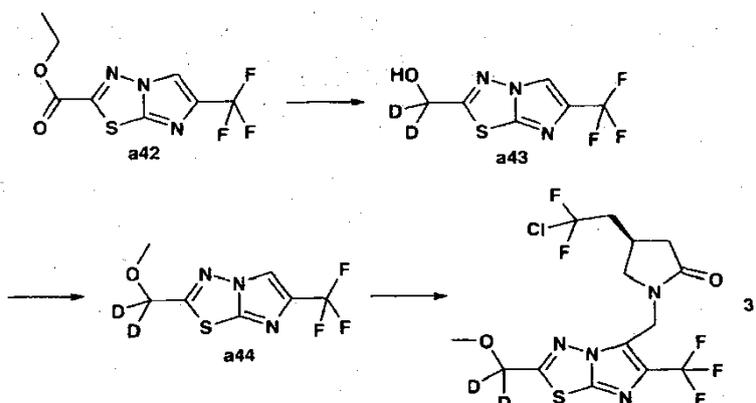


Una disolución de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **7** (0,2 g, 0,48 mmoles, 1 eq.) e hidróxido de cesio (0,16 g, 0,96 mmoles, 2 eq.) en tetrahidrofurano (10 ml) se trata con yoduro de metilo perdeuterado (0,277 g, 1,91 mmoles, 4 eq.). La mezcla se agita a 22°C durante 24 h. Luego se diluye con acetato de etilo y se lava con agua (2 x 10 ml) y con salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida, para proporcionar un aceite naranja. Se purifica mediante HPLC de fase inversa (X-Bridge C18, eluyente: MeCN/H₂O/NH₃) para proporcionar 100 mg de un aceite amarillo pálido. Se tritura en diisopropil éter y se filtra. El sólido resultante se seca a presión reducida a 40°C para proporcionar 50 mg de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-[[²H₃]metiloxi]metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **30** como sólido blanco.

Rendimiento: 42%.

CL-EM (MH⁺): 436/438.

Ejemplo 7. Síntesis de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-((2-[metoxi(²H₂)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)metil)pirrolidin-2-ona 31.



7.1 Síntesis de 6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo a42.

- 5 El 6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo **a42** se prepara como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir del 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo disponible comercialmente.

Rendimiento: 24%.

CL-EM (MH+): 266.

7.2 Síntesis de [6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il](²H₂)metanol a43.

- 10 Una disolución de 6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo **a42** (1 g, 3,77 mmoles, 1 eq.) en etanol (20 ml) es tratada con borodeuteruro sódico (0,316 g, 7,54 mmoles, 2 eq.). La mezcla se agita a 22°C durante 24 h. La mezcla se vierte luego en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida, para proporcionar 554 mg de [6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il](²H₂)metanol **a43** como un aceite naranja. Este aceite se utiliza en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento: 65%.

CL-EM (MH+): 226.

7.3 Síntesis de 2-[metoxi(²H₂)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol a44.

- 20 Una disolución de [6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il](²H₂)metanol **a43** (554 mg, 2,46 mmoles, 1 eq.) e hidróxido de cesio (0,826 g, 4,92 mmoles, 2 eq.) en tetrahidrofurano (50 ml) se trata con yoduro de metilo (612 µl, 9,84 mmoles, 4 eq.). La mezcla se agita 24 h a 22°C. Se diluye luego con acetato de etilo y se lava con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida para proporcionar 560 mg de un aceite naranja. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/heptano 50:50, 23 ml/min, temperatura ambiente) para proporcionar 307 mg de 2-[metoxi(²H₂)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a44**.

Rendimiento: 59%.

CL-EM (MH+): 240.

7.4 Síntesis de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-((2-[metoxi(²H₂)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)metil)pirrolidin-2-ona 31.

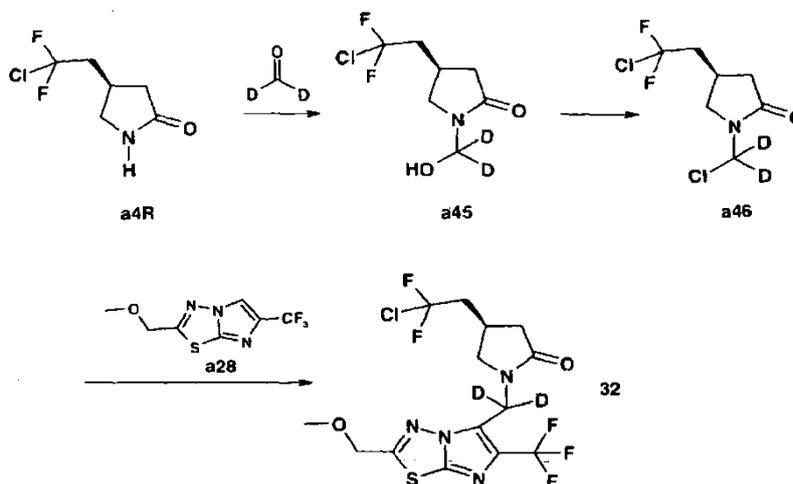
- 30 Una disolución de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona **a12R** (0,281 g, 1,32 mmoles, 1,5 eq.) en diclorometano (25 ml) es tratada con cloruro de tionilo (382 µl, 5,27 mmoles, 6 eq.). La mezcla se agita durante 1 h a 22°C y se concentra a vacío para obtener (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a18R**. El líquido resultante se añade luego a una disolución de cloruro de cinc anhidro (0,239 g, 1,76 mmoles, 2 eq.) y 2-[metoxi(²H₂)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a44** (0,210 g, 0,88 mmoles, 1 eq.) en dioxano. La mezcla se agita a 80°C durante 4 días. Se añade luego algo más de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona **a12R** (1,5 eq.), y la mezcla se agita durante otras 24 h. Se añade de nuevo (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona **a12R** (2 eq.), y la mezcla se agita durante otros 3 días. La mezcla se diluye luego con diclorometano y se lava con agua (2 x 25 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida para proporcionar 1,28 g de un aceite marrón. La mezcla se purifica mediante HPLC de fase inversa (X-Bridge C18, eluyente: MeCN/H₂O/NH₃) para proporcionar (4R)-4-(2-cloro-2,2-

difluoroetil)-1-([2-(metoxi(²H₂)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)metil)pirrolidin-2-ona **31** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 36%.

CL-EM (MH⁺): 435/437.

5 **Ejemplo 8. Síntesis de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-([2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il](²H₂)metil)pirrolidin-2-ona **32**.**



8.1 Síntesis de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[hidroxi(²H₂)metil]pirrolidin-2-ona **a45**.

10 La (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a4R** (1,67 g) se suspende en agua (5,1 ml) y se enfría a 0°C. Después de la adición de una cantidad catalítica de hidróxido potásico (0,03 g, 0,05 eq. mol), se añade una disolución acuosa al 10% p/p de formaldehído deuterado (3,4 g, 1,2 eq. mol), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de la compleción de la reacción (comprobada mediante HPLC), el producto se extingue con bisulfito sódico, se extrae con cloruro de metileno y se evapora a sequedad, para proporcionar 1,89 g de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[hidroxi(²H₂)metil]pirrolidin-2-ona **a45**.

15 Rendimiento: 95%.

CL-EM (MH⁺): 216/218.

8.2 Síntesis de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[cloro(²H₂)metil]pirrolidin-2-ona **a46**.

20 Se disuelve (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[hidroxi(²H₂)metil]pirrolidin-2-ona **a45** (0,80 g) en cloruro de metileno (5 ml) y se enfría a 0°C. Se añade luego gota a gota cloruro de tionilo (0,44 g, 1,05 eq. mol) diluido con cloruro de metileno (1 ml). Después de la compleción de la reacción, la mezcla se separa por arrastre hasta sequedad para proporcionar (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[cloro(²H₂)metil]pirrolidin-2-ona **a46**, y se usa como tal para la siguiente etapa.

8.3 Síntesis de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-([2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il](²H₂)metil)pirrolidin-2-ona **32**.

25 Se redisuelve (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[cloro(²H₂)metil]pirrolidin-2-ona **a46** en dioxano seco (3,4 ml) y se añade a 90°C a una mezcla de 2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a28** (0,85 g, 1,0 eq. mol) y cloruro de cinc (0,27 g, 0,55 eq. mol) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 5 días a esta temperatura. Después de la compleción de la reacción y una elaboración con extracción, el producto se purifica mediante cromatografía preparativa en fase inversa (eluyente: CH₃CN/H₂O/NH₄OH 30/70/0,1) seguido de una
30 cromatografía en fase normal (eluyente: CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH 99,5/0,5/0,05) para proporcionar 0,46 g de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-([2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il](²H₂)metil)pirrolidin-2-ona **32**.

Rendimiento: 30%.

CL-EM (MH⁺): 435/437.

35 La tabla I indica el nombre según la IUPAC del compuesto, el pico del ión observado en la espectroscopía de masas, la descripción de ¹H RMN, el punto de fusión o inicio en la calorimetría diferencial de barrido (DSC), y el alfa_D.

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

n°	NOMBRE DE LA IUPAC	MH ⁺	¹ H RMN δ (CDCl ₃ a menos que se especifique de otra manera)	PF °C (DSC)	alfa _D
1	4-(2,2-difluoropropil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona	413	4,90 (m, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (m, 3 H), 3,42 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,63 (m, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 1,97 (m, 2 H), 1,59 (s, 3H)		
2	(+)-4-(2,2-difluoropropil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona	413	4,90 (m, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (m, 3 H), 3,42 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,63 (m, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 1,97 (m, 2 H), 1,59 (s, 3H)	70	+0,056
3	(-)-4-(2,2-difluoropropil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona	413	4,90 (m, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (m, 3 H), 3,42 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,63 (m, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 1,97 (m, 2 H), 1,59 (s, 3H)	67	-0,046
4	trifluoroacetato de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona	433/435	(DMSO) 4,90 (dd, J = 30, 9 Hz, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,48 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,71 (m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 2,22 (m, 1 H)		
5	(4S)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona	433/435	4,90 (dd, J = 30, 9 Hz, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,48 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,71 (m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 2,22 (m, 1 H)		-0,045
6	(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona	433/435	4,90 (dd, J = 30, 9 Hz, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,48 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,71 (m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 2,22 (m, 1 H)	83	+0,050
7	4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona	419/421	(DMSO) 6,52 (s, 1 H), 4,77 (m, 4 H), 3,42 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,63 (m, 3 H), 2,43 (dd, J = 16,6, 8,3 Hz, 1 H), 2,17 (dd, J = 16,6, 8,8 Hz, 1 H)		
8	(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona	419/420	(DMSO) 6,52 (s, 1 H), 4,77 (m, 4 H), 3,42 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,63 (m, 3 H), 2,43 (dd, J = 16,6, 8,3 Hz, 1 H), 2,17 (dd, J = 16,6, 8,8 Hz, 1 H)	154	+0,027
9	(4S)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona	419/421	(DMSO) 6,52 (s, 1 H), 4,77 (m, 4 H), 3,42 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,63 (m, 3 H), 2,43 (dd, J = 16,6, 8,3 Hz 1 H), 2,17 (dd, J = 16,6, 8,8 Hz, 1 H)		
10	1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-	417	(DMSO) 4,90 (m, 2 H), 4,74 (m, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,47 (t, J = 6 Hz, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,65 (t, J		

ES 2 565 515 T3

n°	NOMBRE DE LA IUPAC	MH ⁺	¹ H RMN δ (CDCl ₃ a menos que se especifique de otra manera)	PF °C (DSC)	alfa _D
	b)[1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona		= 6 Hz, 2 H), 2,23 (m, 3 H)		
11	(4R)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	417	(DMSO) 4,90 (m, 2 H), 4,74 (m, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,47 (t, J = 6 Hz, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,65 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2,23 (m, 3 H)	72	+0,045
12	(4S)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	417	(DMSO) 4,90 (m, 2 H), 4,74 (m, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,47 (t, J = 6 Hz, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,65 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2,23 (m, 3 H)	73	-0,050
13	1-{{2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	403	(DMSO) 6,52 (s, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 4,75 (m, 2 H), 3,40 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,56 (m, 1 H), 2,42 (m, 3 H), 2,15 (dd, J = 16,3, 8,5 Hz, 1 H)		
14	1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	431	(DMSO) 4,90 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,41 (m, 1 H), 2,89 (dd, J = 9,7, 6,6 Hz, 1 H), 2,60 (dd, J = 16,7, 8,8 Hz, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 2,06 (m, 3 H), 1,66 (m, 2 H)		
15	(4S)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	431	(DMSO) 4,90 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,41 (m, 1 H), 2,89 (dd, J = 9,7, 6,6 Hz, 1 H), 2,60 (dd, J = 16,7, 8,8 Hz, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 2,06 (m, 3 H), 1,66 (m, 2 H)	63	+0,044
16	(4R)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	431	(DMSO) 4,90 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,41 (m, 1 H), 2,89 (dd, J = 9,7, 6,6 Hz, 1 H), 2,60 (dd, J = 16,7, 8,8 Hz, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 2,06 (m, 3 H), 1,66 (m, 2 H)	(63,36)	-0,026
17	(4S)-1-{{2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	417	(DMSO) 6,52 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,76 (m, 2 H), 3,35 (m, 1 H), 2,89 (dd, J = 9,3, 6,5 Hz, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,24 (m, 3 H), 2,03 (dd, J = 16,3, 7,3 Hz, 1 H), 1,53 (m, 2 H)		+0,029
18	4-(2,2-difluoroetil)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}pirrolidin-2-ona	399	5,83 (tt, J = 55,9, 4,0 Hz, 1 H), 4,90 (m, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,45 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,62 (m, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 1,97 (m, 2 H)		
19	(+)-4-(2,2-difluoroetil)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}pirrolidin-2-ona	399	5,83 (tt, J = 55,9, 4,0 Hz, 1 H), 4,90 (m, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,45 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,62 (m, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 1,97 (m, 2 H)		+0,041
20	(-)-4-(2,2-difluoroetil)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-	399	5,83 (tt, J = 55,9, 4,0 Hz, 1 H), 4,90 (m, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,45 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,62 (m, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 1,97 (m, 2 H)		-0,023

ES 2 565 515 T3

n°	NOMBRE DE LA IUPAC	MH ⁺	¹ H RMN δ (CDCl ₃ a menos que se especifique de otra manera)	PF °C (DSC)	alfa _D
	il]metil}pirrolidin-2-ona				
21	4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}pirrolidin-2-ona	415/417	6,91 (t, J = 53,4 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,26 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 2,39 (m, 3 H), 2,19 (dd, J = 16,5, 8,1 Hz, 1 H), 1,93 (dd, J = 16,5, 8,8 Hz, 1 H)		
22	(-)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}pirrolidin-2-ona	415/417	6,91 (t, J = 53,4 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,26 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 2,39 (m, 3 H), 2,19 (dd, J = 16,5, 8,1 Hz, 1 H), 1,93 (dd, J = 16,5, 8,8 Hz, 1 H)	(73,2)	-0,156
23	(+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}pirrolidin-2-ona	415/417	6,91 (t, J = 53,4 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,26 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 2,39 (m, 3 H), 2,19 (dd, J = 16,5, 8,1 Hz, 1 H), 1,93 (dd, J = 16,5, 8,8 Hz, 1 H)	73	+0,162
24	4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{6-cloro-2-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}pirrolidin-2-ona	467/ 469/ 471	4,98 (s, 2 H), 4,77 (m, 2 H), 4,01 (c, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,71 (m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 2,22 (m, 1 H)		
25	1-{{6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	397/399	(DMSO) 4,76 (s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,45 (m, 1H), 2,94 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,36 (m, 1 H), 2,04 (m, 3 H), 1,65 (m, 2 H)		
26	(-)-1-{{6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	397/399	(DMSO) 4,76 (s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,45 (m, 1H), 2,94 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,36 (m, 1 H), 2,04 (m, 3 H), 1,65 (m, 2 H)	(59,16)	-0,034
27	(+)-1-{{6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	397/399	(DMSO) 4,76 (s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,45 (m, 1H), 2,94 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,36 (m, 1 H), 2,04 (m, 3 H), 1,65 (m, 2 H)	60	+0,049
28	1-{{6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-ona	347/349	(DMSO) 4,82 (s, 2 H), 4,64 (m, 2 H), 4,43 (m, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,39 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,38 (m, 2 H), 2,06 (m, 1 H), 1,73 (m, 2 H)	2,06	
29	(4R)-1-{{2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	403	(DMSO) 6,52 (s, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 4,75 (m, 2 H), 3,40 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,56 (m, 1 H), 2,42 (m, 3 H), 2,15 (dd, J = 16,3, 8,5 Hz, 1 H)		+0,039
30	(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{2-{{[(² H ₃)metiloxi]metil}-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-	436/438	(DMSO) 4,84 (s, 2 H), 4,83 (d, J = 15,3 Hz, 1 H) 4,73 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 3,44 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,07 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,63 (m, 3 H), 2,43 (dd, J = 16,6, 8,3 Hz, 1 H), 2,17 (dd, J = 16,3, 8,8		

n°	NOMBRE DE LA IUPAC	MH ⁺	¹ H RMN δ (CDCl ₃ a menos que se especifique de otra manera)	PF °C (DSC)	alfa _D
	il]metil}pirrolidin-2-ona		Hz, 1 H)		
31	(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-({2-[metoxi(² H ₂)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}pirrolidin-2-ona	435/437	(DMSO) 4,83 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,73 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 3,43 (s, 4 H), 3,07 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,63 (m, 3 H), 2,43 (dd, J = 16,6, 8,3 Hz, 1 H), 2,17 (dd, J = 16,3, 8,5 Hz, 1 H)		
32	(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}(² H ₂)metil}pirrolidin-2-ona	435/437	(DMSO) 4,84 (s, 2 H), 3,45 (s, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,07 (s, 1 H), 2,69-2,55 (m, 2 H), 2,63 (s, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H)		
33	4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-{{2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}pirrolidin-2-ona	447/449	4,94 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 3,73 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,49 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,27 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,03 (dd, J = 9,9, 8,1 Hz, 1 H), 2,70 (m, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 2,23 (dd, J = 15,8, 8,3 Hz, 1 H)		
34	1-{{2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	431	4,94 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,86 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 3,73 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,48 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,27 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,02 (m, 1 H), 2,65 (m, 2 H), 2,22 (m, 3 H)		
35	1-{{2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	445	(DMSO, señales ocultadas por el disolvente) 4,76 (s, 2 H), 3,70 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,90 (dd, J = 9,3, 6,3 Hz, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,24 (m, 3 H), 2,04 (dd, J = 16,3, 7,3 Hz, 1 H), 1,53 (m, 2 H)		

Ejemplo 9: Ensayo de enlace a SV2A,

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).

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.

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 20 mmol/l de Tris-HCl (pH 7,4), 250 mmol/l de sacarosa (tampón A); todas las operaciones se llevaron a cabo a 4°C. El homogeneizado se centrifuga a 30.000 g durante 15 min. El sedimento bruto de membranas obtenido se resuspende en 50 mmol/l de Tris-HCl (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 sedimento 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.

Las membranas (150-200 µg de proteína / ensayo) se incuban a 4°C durante 120 min en 0,5 ml de tampón de Tris-HCl de 50 mmol/l (pH 7,4) que contiene 2 mmol/l de MgCl₂, sobre 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 la sustancia de referencia (por ejemplo, 10⁻³ mol/l de levetiracetam) que se une 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 polietilenimina a 0,1% y 10⁻³ mol/l de levetiracetam para reducir el 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 computerizado usando una serie de ecuaciones que describen varios modelos de enlace suponiendo poblaciones de receptores independientes que no interaccionan, los cuales obedecen la ley de masas.

Los compuestos de fórmula I conforme a la invención muestran valores de pIC_{50} de al menos 7,0.

Ejemplo 10. Ensayo de enlace a SV2C.

Para este ensayo, se usan SV2C expresados en células COS-7 en condiciones normales (véase el ejemplo 6). 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 IC_{50} de los compuestos de ensayo se calculan en condiciones conocidas por un experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula I conforme a la invención muestran valores de pIC_{50} de al menos 6,5.

Ejemplo 11. Modelos de convulsiones.

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).

11.1 Modelo animal de ratones sensibles al sonido (convulsiones audiógenas).

El objetivo de este ensayo es evaluar la potencia anticonvulsiva de un compuesto en ratones sensibles 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., *Epilepsia* (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 de 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 5 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.

11.2 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 encendidas a las 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., *Epilepsia* (2004), 45,

864-867). Brevemente, se aplica una estimulación en la córnea (44 mA, pulsos rectangulares monopoles 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% (Unicaine, Thea, Francia) en los ojos antes de la estimulación eléctrica. Durante la estimulación, los ratones son sujetados manualmente 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 in vivo determinadas para los compuestos de ensayo están comprendidas entre 0,05 mg/kg y 10 mg/kg.

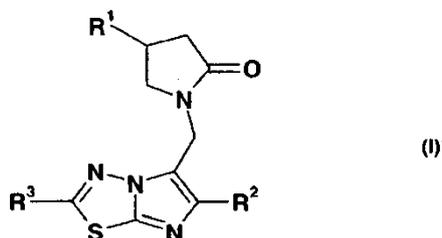
11.3 Modelo de convulsiones del pentilentetrazol (PTZ)

Los animales se preparan como se describió en el ejemplo 11.2.

Se usa pentilentetrazol 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 pentilentetrazol los ratones se colocan individualmente en jaulas de Perspex y se observan respecto a la presencia de convulsiones clónicas en las cuatro extremidades y extensión tónica de las extremidades posteriores durante un período de 60 min.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de 2-oxo-1-pirrolidinil imidazotiadiazol conforme a la fórmula I, sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



5 en la que

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

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

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

estando los compuestos de fórmula (I) deuterados opcionalmente en cualquier posición.

10 2. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, en el que R^1 es un resto de 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 3,3,3-trifluoropropilo o 2-fluoroetil.

3. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 o 2, en el que R^2 es un resto de cloro, difluorometilo o trifluorometilo.

4. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es un resto de hidroximetilo, metoximetilo, [(2H_3)metiloxi]metilo, metoxi(2H_2)metilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo o 2-metoxietilo.

15 5. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

R^1 es un resto de 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil o 3,3,3-trifluoropropilo;

R^2 es un resto de cloro, difluorometilo o trifluorometilo;

R^3 es un resto de metoximetilo.

20 6. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado del grupo que comprende:

4-(2,2-difluoropropil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

(+)-4-(2,2-difluoropropil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

(-)-4-(2,2-difluoropropil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

25 trifluoroacetato de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

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

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

30 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

(4S)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;

35 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;

(4R)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;

- (4S)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
 1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
 1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 (4S)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
- 5 (4R)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 (4S)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 4-(2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 10 (+)-4-(2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona, isómero A;
 (-)-4-(2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona, isómero B;
 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 15 (-)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
 (+)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[6-cloro-2-[[2,2,2-trifluoroetoxy]metil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 20 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 (-)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 (+)-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona;
 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-ona;
 (4R)-1-[[2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona;
- 25 (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-[[²H₃]metiloxi]metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
 (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-[[²H₂]metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
- 30 (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il](2H₂)metil]pirrolidin-2-ona
 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona;
 1-[[2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona; y
 1-[[2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona.
7. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como un medicamento.
- 35 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto conforme a las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria.