



No. 12-050584- -00000-0000

Fecha: 2012-03-26 16:10:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

DERIVADOS DE 2-OXO-1-PIRROLIDINILA IMIDAZOTIADIAZOL

54. **TITULO** _____

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

UCB PHARMA, S.A.

71. **SOLICITANTE** _____

BRUSSELS, BELGICA.

DOMICILIO _____

74. **APODERADO** _____ JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-050584- -00000-0000

Fecha: 2012-03-26 16:10:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

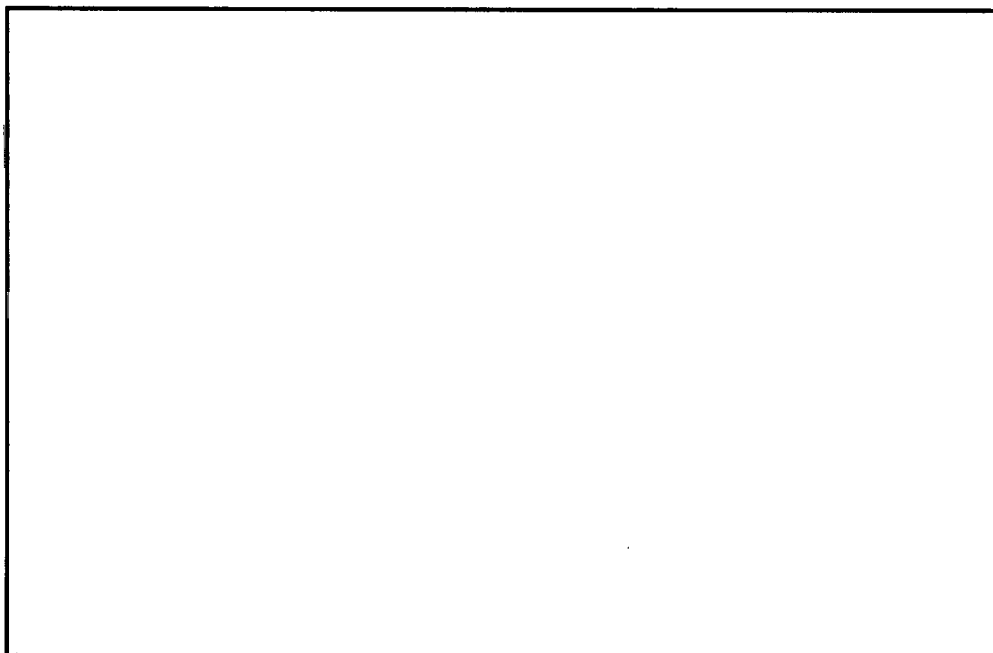
1			
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE	Nombre: UCB PHARMA, S.A. Dirección: Intellectual Property Department, 60, allée de la Recherche, B-1070 Brussels, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Bélgica Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Calle 70A #4 – 41, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número <u>80.410.337 TP 57492</u>
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el numero de radicación (del poder). _____			
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: QUESNEL, Yannick; TURET, Laurent; MERCIER, Joël. Dirección: c/o UCB Pharma, S.A., 60, allée de la Recherche, B-1070 Brussels, Bélgica; respectivamente. Nacionalidad o Domicilio: Bélgica, respectivamente.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2010/006434</u> Fecha <u>21.10.2010</u> Publicación Internacional No <u>WO 2011/047860 A1</u> Fecha <u>28.04.2011</u>			
6 Título (54): <u>DERIVADOS DE 2-OXO-1-PIRROLIDINILA IMIDAZOTIADIAZOL</u>			
7 Clasificación Internacional (51): _____			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	EP	23.10.2009	09173912.8
9 Comprobante de pago No. <u>12-26836</u> Fecha <u>21.03.2012</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

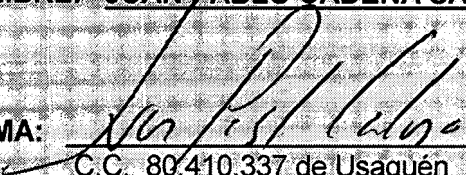
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 590.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 34.
- ☐ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales \$ --- (---*\$30.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

AS. 120256

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0026836	
				Bogotá D.C., Marzo 15 de 2012 - 17:08:52	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891670	15/03/2012	49.220.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-050584- -00000-0000 Fecha: 2012-03-26 16:10:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 62					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Marzo 15 de 2012 - 17:09:02					

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 April 2011 (28.04.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/047860 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/006434

(22) International Filing Date:
21 October 2010 (21.10.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09173912.8 23 October 2009 (23.10.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): UCB PHARMA, S.A. [BE/BE]; Intellectual Property Department, 60, allée de la Recherche, B-1070 Brussels (BE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): QUESNEL, Yannick [FR/BE]; c/o UCB Pharma, S.A., 60, allée de la Recherche, B-1070 Brussels (BE).

(74) Agent: UCB; Intellectual Property, c/o UCB Pharma S.A., Intellectual Property Department, 60, allée de la Recherche, B-1070 Brussels (BE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

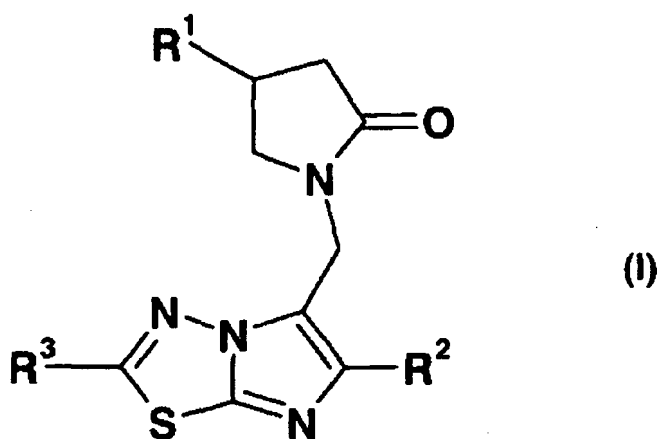
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: 2-OXO-1-PYRROLIDINYL IMIDAZOTHIADIAZOLE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to 2-oxo-1-pyrrolidine imidazothiadiazole derivatives, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use as pharmaceuticals.

DERIVADOS DE 2-OXO-1-PIRROLIDINILA IMIDAZOTIADIAZOL

Introducción

La presente invención se refiere a derivados de 2-oxo-1-pirrolidinila imidazotiadiazol, procesos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como productos farmacéuticos.

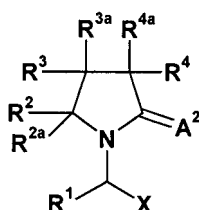
La patente europea No. 0 162 036 B1 describe el compuesto (S)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, que se conoce con la Denominación Común Internacional (DCI) de levetiracetam.

El levetiracetam, un compuesto levógiro, se describe como un agente protector para el tratamiento y prevención de agresiones del tipo hipóxicas e isquémicas del sistema nervioso central. Este compuesto es también efectivo en el tratamiento de la epilepsia (control de convulsiones), una indicación terapéutica para la que se ha demostrado que su enantiómero dextro (R)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, también conocido mediante la patente europea No. 0 165 919 B1, carece totalmente de actividad (Gower A.J. *et al.*, Eur. J. Pharmacol. (1992), 222, 193-203).

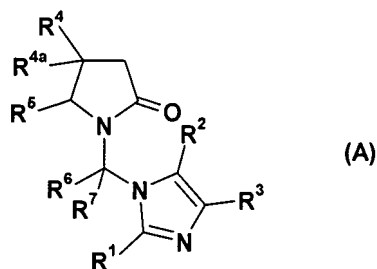
Un problema persistente en el control de las convulsiones surge con aquellos pacientes que no responden en lo absoluto o solo insuficientemente a tratamientos disponibles en la actualidad. Esos pacientes se ven como refractarios al tratamiento y representan un desafío considerable para la comunidad médica. Se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia se clasifican como refractarios. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar nuevas medicaciones que apunten específicamente a esta población de pacientes.

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

La patente WO 01/62726 divulga compuestos de pirrolidinona que tienen la siguiente fórmula:

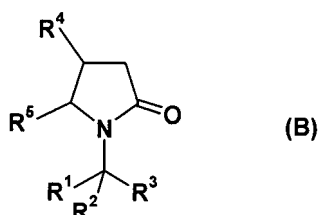


La patente WO 2005/054188 divulga derivados de imidazol que tienen la fórmula A



El imidazol o bencimidazol se encuentra unido por un nitrógeno al enlazante de metileno de la pirrolidinona.

La patente WO 2006/128693 divulga compuestos de pirrolidinona de la siguiente fórmula (A)



donde

R¹ es hidrógeno, alquiloC₁₋₁₂ sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido o heterociclo de 3-8 miembros sustituido o insustituido.

R² es hidrógeno. Alternativamente, R¹ y R² pueden estar enlazados juntos de manera tal que formen un cicloalquiloC₃₋₆.

R³ es

- (a) un heterociclo sustituido o insustituido enlazado al resto de la molécula mediante uno de sus átomos C, dicho heterociclo se selecciona del grupo que consiste en:
- 1H-bencimidazol-6-ilo;
 - 1H-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;
 - 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;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-indol-2-ilo;
- 1H-indol-3-ilo;
- 1H-indol-4-ilo;
- 1H-indol-7-ilo;
- 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;
- piridazin-4-ilo;
- piridin-2-ilo;
- piridin-3-ilo;
- piridin-4-ilo;
- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilo;
- 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;
- 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;

o alternativamente R³ es

(b) un heterociclo sustituido o insustituido enlazado al resto de la molécula mediante uno de sus átomos N, dicho heterociclo se selecciona del grupo que consiste en:

- 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo;
- 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo;

- 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;
- 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;
- 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.

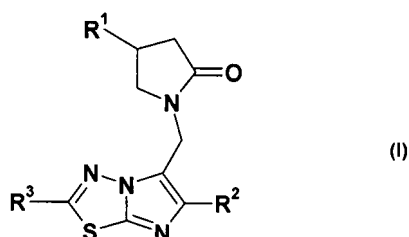
El R⁴ de la fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende o consiste en hidrógeno; alquiloC₁₋₁₂ que se sustituye opcionalmente por halógeno, alcoxiC₁₋₄, alquiltioC₁₋₄, azido, nitrooxi o un arilo; alquenciloC₂₋₁₂ que se sustituye opcionalmente por halógeno; alquiniloC₂₋₁₂ que se sustituye opcionalmente por halógeno; azido; alcóxicarbonilamino; arilsulfonilo; un arilo sustituido o insustituido; o un heterociclo de 3-8 miembros sustituido o insustituido.

Se afirma que los compuestos de la patente WO 2006/128693 son muy útiles en el tratamiento de la epilepsia, epileptogenesis, trastornos convulsivos, convulsiones, enfermedad de Parkinson, disquinesia inducida por terapia de reemplazo de dopamina, disquinesia tardía inducida por la administración de fármacos neurolépticos, Corea de Huntington y otros trastornos neurológicos incluidos trastornos bipolares, manía, depresión, ansiedad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), migraña, neuralgia del trigémino y otras neuralgias, dolor crónico, dolor neuropático, isquemia cerebral, arritmia cardíaca, miotonía, abuso de cocaína, accidente cerebrovascular, mioclono, temblores, temblores esenciales, tics simples o complejos, síndrome de Tourette, síndrome de pierna inquieta y otros trastornos de movimiento, hemorragia cerebral neonatal, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedades de espasticidad y degenerativas, asma bronquial, bronquitis alérgica y asmática, síndrome asmático,

hiperreactividad bronquial y síndromes broncoespásticos así como rinitis alérgica y vasomotora y rinoconjuntivitis.

Compendio de la invención

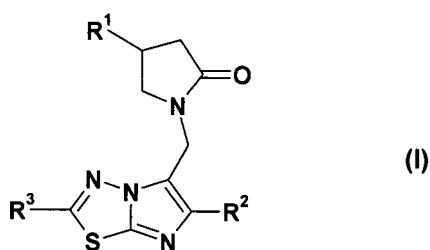
La invención proporciona nuevos derivados de 2-oxo-1-pirrolidinil imidazotiadiazol que tienen la fórmula I, sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,



Aspectos adicionales de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 2-oxo-1-pirrolidinil imidazotiadiazol de conformidad con la fórmula I,



donde

R¹ es un alquiloC₁₋₄ que contiene al menos un sustituyente halógeno.

R² es un halógeno (cloro, bromo, yodo) o un alquiloC₁₋₄ que contiene al menos un sustituyente halógeno.

R³ es un alquiloC₁₋₄ (por ejemplo, un metilo o etilo) que contiene al menos un sustituyente hidroxilo (OH) o un alcoxi (por ejemplo, metoxi o etoxi o propoxi).

También comprende tautómeros, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula I. Las moléculas de la presente invención pueden deuterarse en cualquier posición.

En una realización específica, R¹ es un resto 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 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 3,3,3-trifluoropropilo.

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

En una realización adicional, R^3 es un resto hidroximetilo, metoximetilo, $[(^2H_3)\text{metiloxi}]\text{metilo}$, metoxi($^2H_2$)metilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo o 2-metoxetilo, preferiblemente un resto metoximetilo.

En una realización específica adicional los compuestos de fórmula I son aquellos donde:

- R^1 es un resto 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 3,3,3-trifluoropropilo;
- R^2 es un resto cloro, difluorometilo o trifluorometilo;
- R^3 es un resto metoximetilo.

Compuestos específicos de la presente invención son aquellos que se seleccionan del grupo que consiste en:

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;

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

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;

(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;

(+)-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;

(+)-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-trifluoroetoxi)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;

(-)-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;

(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;

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 varios restos químicos que constituyen los compuestos de conformidad con la invención y pretenden aplicarse uniformemente a toda la memoria descriptiva y sus reivindicaciones a menos que una definición expresamente establecida proporcione una definición más amplia.

“AlquiloC₁₋₄” se refiere a los grupos alquilos que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo. Los grupos “alquiloC₁₋₄” pueden sustituirse por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno, hidroxilo o alcoxi.

Cualquier resto “H” en fórmula I puede ser el isótopo de hidrógeno, deuterio o tritio.

“Hidroxilo” representa un grupo de fórmula -OH.

“Alcoxi” se refiere al grupo -O-R donde R incluye “alquiloC₁₋₄”.

“Halógeno” se refiere a los átomos de flúoro, cloro, bromo e yodo, preferiblemente flúoro y cloro.

Las “sales farmacéuticamente aceptables” de conformidad con la invención incluyen formas de sal no tóxicas ácidas o básicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula I pueden formar.

La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I que ocurre en su forma libre como una base pueden obtenerse mediante tratamiento de la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un hidrohálico tal como ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o un ácido orgánico como, por ejemplo, acético, trifluoroacético, hidroxiacético, propanoico, láctico, malónico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

Los compuestos de fórmula I que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición básicas no tóxicas terapéuticamente activas, por ejemplo, sales de metal o amina, mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal básicas apropiadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metal alcalinas y alcalinotérreas, por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, sales de calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, N-metil-D-glucamina, sales hidrabamina y sales con ácidos amino como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

Por el contrario, dichas formas de sal pueden convertirse en las formas libres mediante tratamiento con una base o ácido apropiados.

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden presentarse en la forma de un solvato, que está incluido dentro del alcance de la presente invención. Dichos solvatos incluyen por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Muchos de los compuestos de fórmula I y algunos de sus intermediarios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede presentarse en una configuración R o S, dichas notaciones R y S se utilizan en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

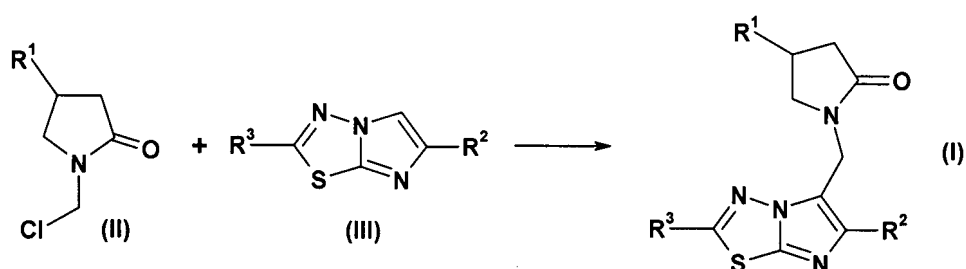
La invención también se refiere a todas las formas estereoisoméricas como formas enantioméricas y diastereoisoméricas de los compuestos de fórmula I o mezclas de los mismos (incluidas todas las mezclas posibles de estereoisómeros). Con respecto a la referencia de la presente invención a un compuesto o compuestos se pretende abarcar el compuesto en cada una de sus formas isoméricas posibles y las mezclas de los mismos, a menos que se refiera a la forma isomérica particular específicamente.

La expresión "enantioméricamente puro" se utiliza en la presente para referir a compuestos que tienen exceso enantiomérico (ee) mayor a un 95%.

Los compuestos de conformidad con la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, tales formas pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I de conformidad con la invención pueden prepararse de forma análoga a métodos convencionales como lo entienda el experto en la técnica de la química orgánica sintética.

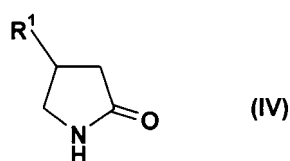
De conformidad con una realización, los compuestos que tienen la fórmula general I pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula II con un heterociclo de fórmula III de conformidad con la ecuación:



donde R^1 , R^2 y R^3 tienen las mismas definiciones tal como se definió anteriormente para compuestos de fórmula I.

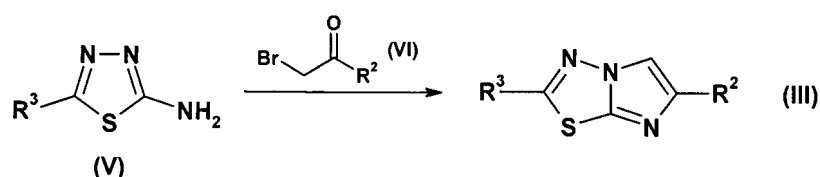
Esta reacción puede llevarse a cabo en dioxano en presencia de un ácido de Lewis tal como $AlCl_3$ o $ZnCl_2$, a una temperatura que varía de $20^\circ C$ a $100^\circ C$, o de conformidad con cualquier método conocido por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse a partir de las correspondientes pirrolidonas de fórmula IV de conformidad con los métodos descritos en la solicitud de patente PCT WO2006/128693 o de conformidad con cualquier otro método conocido por el experto en la técnica.



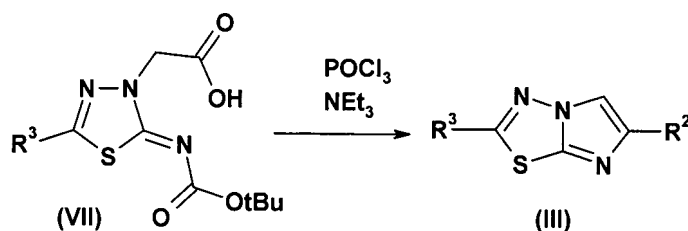
La síntesis de los compuestos de fórmula IV puede llevarse a cabo utilizando procedimientos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula III donde R^2 es alquilo C_{1-4} pueden llevarse a cabo mediante reacción de un compuesto de fórmula V con un derivado de bromo de fórmula VI de conformidad con la ecuación



donde R^2 es alquilo C_{1-4} y R^3 tiene la misma definición tal como se describió anteriormente para compuestos de fórmula I. Esta reacción puede llevarse a cabo utilizando procedimientos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la técnica.

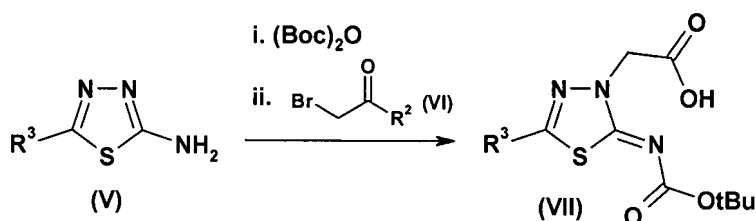
Los compuestos de fórmula III donde R^2 es Cl pueden prepararse mediante ciclización de un compuesto de fórmula VII de conformidad con la ecuación



donde R^2 es Cl y R^3 tiene la misma definición tal como se describió anteriormente para compuestos de fórmula I.

Esta reacción puede llevarse a cabo mediante tratamiento de un compuesto de fórmula VII con un agente halogenante tal como oxiclورو de fósforo con una amina terciaria tal como trietilamina en disolvente orgánico clásico tal como acetonitrilo o de conformidad con otro método conocido por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse mediante protección de su grupo amino mediante un grupo Boc, luego mediante reacción del intermediario resultante con un derivado de bromo de fórmula VI donde R^2 es OH, de conformidad con la ecuación



Esta reacción puede llevarse a cabo utilizando procedimientos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la técnica.

De conformidad con otra realización, pueden llevarse a cabo variaciones en las cadenas laterales R¹ de compuestos de fórmula I de conformidad con cualquier método conocido por el experto en la técnica.

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

Ácido 3-(aminometil)-5-cloro-5,5-difluoropentanoico;
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;
etil 6,6,6-trifluoro-3-(nitrometil)hexanoato;
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;
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;
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;
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;
(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;

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-[(benziloxi)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;
 [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;
 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-hidroxietil)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)etilo;
 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;
 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 se utilizan como un medicamento, en el tratamiento de la epilepsia, epileptogenesis, trastornos convulsivos, convulsiones, en particular para convulsiones refractarias.

Las convulsiones pueden clasificarse como refractarias cuando un paciente no logra estar libre de convulsiones durante 12 meses o más de tratamiento de última generación con uno o más fármacos antiepilépticos con dosis máximas toleradas.

Los métodos de la invención que comprenden administración a mamíferos (preferiblemente un ser humano) que sufren de las condiciones o trastornos mencionados anteriormente, de un compuesto de conformidad con la invención en una cantidad suficiente para aliviar o prevenir el trastorno o condición.

El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada, incluida a modo no taxativo, una que contiene 1 a 2.000 mg, preferiblemente 1 a 1.000 mg, más preferiblemente 1 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

El término "tratamiento" tal como se utiliza en la presente incluye tratamiento curativo y tratamiento profiláctico.

Por "curativo" se hace referencia a la eficacia en el tratamiento de un episodio sintomático actual de un trastorno o dolencia.

Por "profiláctico" se hace referencia a la prevención de la ocurrencia o recurrencia de un trastorno o dolencia.

El término "epilepsia" tal como se utiliza en la presente hace referencia a una condición neurológica crónica caracterizada por convulsiones epilépticas recurrentes no provocadas. Una convulsión epiléptica es la manifestación de una descarga anormal, excesiva y sincronizada de un conjunto de neuronas cerebrales; sus manifestaciones clínicas son repentinas y transitorias. El término "epilepsia" tal como se utiliza en la presente puede también referir a un trastorno de función cerebral caracterizado por la ocurrencia periódica de convulsiones. Las convulsiones pueden ser "no epilépticas" cuando se evocan en un cerebro normal por condiciones como fiebre alta o exposición a toxinas o "epilépticas" cuando se evocan sin provocación evidente.

El término "convulsión" tal como se utiliza en la presente hace referencia a una alteración transitoria del comportamiento debida a la activación trastornada, sincronizada y rítmica de poblaciones de neuronas cerebrales.

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

La actividad de cualquiera de las indicaciones mencionadas anteriormente puede por supuesto determinarse mediante realización de pruebas clínicas adecuadas de la manera conocida por el experto en la técnica correspondiente para la indicación particular y/o en el diseño de pruebas clínicas en general.

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

Por lo tanto, otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto

de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para preparar una composición farmacéutica de conformidad con la invención, uno o más de los compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se mezclan profundamente con un diluyente o vehículo farmacéutico de conformidad con técnicas de composición farmacéutica convencionales conocidas por el especialista.

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

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de conformidad con la invención pueden, por ejemplo, administrarse oralmente, parenteralmente, es decir, intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente, intratorácicamente, transdérmicamente (parche), mediante inhalación o intranasalmente.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser sólidos o líquidos y pueden, por ejemplo, presentarse en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes, gomas de mascar y similares.

A estos efectos el ingrediente activo puede mezclarse con un diluyente inerte o un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como almidón y lactosa. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas pueden también contener un aglutinante como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina, un desintegrante 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 saborizante tal como menta o metilsalicilato.

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

Las composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse para administración parenteral están en forma convencional, soluciones acuosas u oleosas o suspensiones generalmente contenidas en ampollas, jeringas, vasos o viales plásticos descartables o contenedores de infusión.

Además del ingrediente activo, estas soluciones o suspensiones pueden contener opcionalmente un diluyente estéril tal como agua para inyección, una solución

salina fisiológica, aceites, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos, agentes antibacterianos como alcohol bencílico, antioxidantes como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes como ácido etileno diamina-tetra-acético, soluciones amortiguadoras como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la osmolalidad, como cloruro de sodio o dextrosa.

Estas formas farmacéuticas se preparan utilizando métodos que son utilizados de manera rutinaria por los farmacéuticos.

La cantidad de ingrediente activos en las composiciones farmacéuticas puede encontrarse dentro de un amplio rango de concentraciones y depende de una variedad de factores como el sexo, la edad, el peso y la condición médica del paciente, así como del método de administración. De esta forma, la cantidad de compuesto de fórmula I en composiciones para administración oral es al menos el 0,5% en peso y puede llegar al 80% en peso respecto al peso total de la composición.

De conformidad con la invención, se descubrió también que los compuestos de fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse solos o en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos. Ejemplos no taxativos de dichos compuestos de adición que pueden citarse para su uso en combinación con los compuestos de conformidad con la invención son los antivirales, antiespásticos (por ejemplo baclofen), antieméticos, agentes antimaniacos estabilizadores 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), bloqueadores del canal de calcio, anfetamina, clonidina, lidocaína, mexiletina, capsaicina, cafeína, quetiapina, antagonistas de serotonina, β -bloqueadores, antiarrítmicos, triptanos, derivados del ergot y amantadina.

Para composiciones orales, la dosis diaria se encuentra en el intervalo de 1 mg a 2.000 mg de compuestos de fórmula I. Para composiciones orales, la dosis unitaria se encuentra en el rango de 1 mg a 1.000 mg de compuestos de fórmula I, preferiblemente 1 mg a 500 mg.

En composiciones para administración parenteral, la cantidad de compuesto de fórmula I presente es al menos el 0,5% en peso y puede llegar al 33 % en peso respecto al peso total de la composición. Para composiciones parenterales preferidas, la dosis unitaria se encuentra en el rango de 1 mg a 2.000 mg de compuestos de fórmula I.

La dosis diaria puede encontrarse dentro de un amplio intervalo de unidades de dosificación de compuesto de fórmula I y generalmente se encuentra en el rango de 1 a 2.000 mg, preferiblemente de 1 a 1.000 mg. Sin embargo, debería entenderse que las dosis específicas pueden adaptarse a casos particulares en función de las necesidades individuales, a criterio del médico.

Los compuestos aglutinantes de proteínas SV2 proporcionados por esta invención y los derivados marcados de los mismos pueden ser útiles como estándares y reactivos para la determinación de la capacidad de los compuestos evaluados (por ejemplo, un potencial producto farmacéutico) de unirse a las proteínas SV2.

Los derivados marcados de los ligandos de proteínas SV2 proporcionados por esta invención pueden también ser útiles como radiotrazadores para imágenes tomográficas por emisión de positrones (PET) o para tomografías computadas por emisión de fotón simple (SPECT).

La presente invención por lo tanto proporciona, además, ligandos marcados como herramientas para monitorear bibliotecas químicas para el descubrimiento de agentes farmacéuticos potenciales, en particular para el tratamiento y prevención de las condiciones establecidas en la presente, en base a una unión 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 en los cuales SV2A es el sitio de unión para el fármaco anti-epiléptico leveiracetam y sus análogos. Los isofórmos de SV2, SV2A, SV2B o SV2C pueden derivarse de tejidos, especialmente del cerebro, de cualquier especie mamífera, incluidos los seres humanos, ratas o ratones. Alternativamente, los isofórmos pueden ser versiones clonadas de cualquier especie mamífera, incluidos humanos, ratas y ratones, heterológamente expresadas y utilizadas para los ensayos. El método de monitoreo comprende exponer membranas cerebrales, como membranas cerebrales mamíferas o humanas o líneas celulares que expresen proteínas SV2 o sus fragmentos, especialmente SV2A y SV2C, pero inclusive SV2B, a un posible agente e incubar las membranas o proteínas o fragmentos y el agente con

compuesto marcado de fórmula I. El método comprende, además, la determinación de si la unión del compuesto de fórmula I a la proteína se inhibe por el agente posible, identificando así reactivos de unión para la proteína. Por lo tanto, los ensayos de monitoreo permiten la identificación de nuevos fármacos o compuestos que interactúan con proteínas SV2. La presente invención proporciona también ligandos fotoactivables de proteínas SV2.

Los ligandos marcados pueden también utilizarse como herramientas para evaluar el estado de conformación de las proteínas SV2 después de la solubilización, purificación y cromatografía. Los ligandos marcados pueden marcarse directa o indirectamente. Ejemplos de marcas adecuadas incluyen una radiomarca, como ^3H , una marca fluorescente, una enzima, europio, biotina y otras marcas convencionales para ensayos de este tipo.

Los compuestos marcados de fórmula I son útiles en los métodos como sondas en ensayos para monitoreo de nuevos compuestos o agentes que se unan a proteínas SV2 (SV2A, SV2B y SV2C). En dichas realizaciones de ensayo, los ligandos pueden utilizarse sin modificación o pueden modificarse en una variedad de formas; por ejemplo, mediante marcaje, como unión covalente o no covalente de un resto que directa o indirectamente proporciona una señal detectable. En cualquiera de estos ensayos, los materiales pueden marcarse directa o indirectamente. Las posibilidades de marcaje directo incluyen grupos marcadores como: radiomarcas que incluyen, a modo no taxativo, [^3H], [^{14}C], [^{32}P], [^{35}S] o [^{125}I], enzimas como peroxidasa y fosfatasa alcalina y marcas fluorescentes capaces de monitorear el cambio en la intensidad de fluorescencia, desplazamiento de longitud de onda o polarización fluorescente, incluidas, a modo no taxativo, fluoresceína o rodamina. Las posibilidades de marcaje indirecto incluyen biotinilación de un constituyente seguida de unión a la avidina acoplada a uno de los grupos de marca anteriores o al uso de anticuerpos antiligantes. Los compuestos pueden también incluir espaciadores o enlazadores en casos donde los compuestos deben unirse a un soporte sólido. Para identificar agentes o compuestos que compiten o interactúan con ligandos marcados de conformidad con la invención para la unión a las proteínas SV2 (especialmente SV2A y SV2C), puede utilizarse células intactas, fragmentos de células o membranas que contienen SV2A o SV2C o la totalidad de la proteína SV2 o un fragmento de la misma. El agente o compuesto puede incubarse con las células, membranas, proteína SV2 o fragmento antes, durante o después de la incubación con

levetiracetam marcado o un análogo o derivado del mismo. Los ensayos pueden modificarse o prepararse en cualquier formato disponible, incluidos ensayos de monitoreo de rendimiento elevado (HTS) que monitorean la unión de levetiracetam o la unión de derivados o análogos del mismo a proteínas SV2 o fragmentos de las mismas. En muchos programas de monitoreo que evalúan bibliotecas de compuestos, los ensayos de alto rendimiento son deseables para maximizar el número de compuestos investigados en un cierto período de tiempo. Dichos ensayos de monitoreo pueden utilizar células intactas, fragmentos de células o membranas que contengan SV2 así como sistemas libres de células o membranas, como los que se puedan derivar con proteínas purificadas o semipurificadas. La ventaja del ensayo con fragmento de membrana que contiene proteínas SV2 o SV2 purificadas y péptidos es que los efectos de toxicidad celular y/o biodisponibilidad del compuesto de prueba pueden generalmente ignorarse, el ensayo en cambio se enfoca principalmente en el efecto del fármaco en el blanco molecular como puede quedar de manifiesto en una inhibición, por ejemplo, de unión entre dos moléculas. El ensayo puede formularse para detectar la capacidad de un agente o compuesto de prueba de inhibir la unión de un ligando marcado de conformidad con la invención a SV2 o un fragmento de SV2 o del levetiracetam marcado, o derivados o análogos del mismo, a SV2 o un fragmento de proteína SV2. La inhibición de formación de complejos puede detectarse mediante una variedad de técnicas como ensayos de filtración, Flashplates (Perkin Elmer), ensayos de centelleo por proximidad (SPA, GE). Para monitoreos de alto rendimiento (HTS), ensayos de centelleo por proximidad que utilizan microesferas recubiertas con membranas biológicas o placas multipocillos recubiertas con membranas biológicas son métodos potentes que no requieren etapas de separación o lavado.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran cómo pueden sintetizarse los compuestos abarcados por la fórmula I. Se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no pretenden ser restrictivos de la invención de ninguna manera, ni deberán interpretarse como tales. Aquellos entendidos en la técnica apreciarán que pueden realizarse variaciones y modificaciones de rutina a los siguientes ejemplos sin apartarse el espíritu o el alcance de la invención.

Los espectros de NMR se registran en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 NMR equipado con una computadora Linux que ejecuta un software XWIN NMR

3.5 y un cabezal de sonda inverso de 5 mm $^1\text{H}/\text{BB}$ o BRUKER DRX 400 NMR, equipado con una Fuel SG, que ejecuta un software XWIN NMR 2.6, y un cabezal de sonda triple de geometría inversa de 5mm $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$. El compuesto se estudia en solución d_6 -dimetilsulfóxido (o d_3 -cloroformo) a una temperatura de sonda de 313 K o 300 K y a una concentración de 10 mg/ml. El instrumento se traba con la señal de deuterio de d_6 -dimetilsulfóxido (o d_3 -cloroformo). Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm campo abajo de TMS (tetrametilsilano) que se toma como estándar interno.

Los análisis HPLC se llevan a cabo utilizando uno de los siguientes sistemas:

- un sistema Agilent 1100 series HPLC equipado 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 una retención a 100% B de 4 min. La velocidad de flujo se fija en 2,5 ml/min. La cromatografía se lleva a cabo a 35°C.

- un sistema HP 1090 series HPLC equipado con una columna HPLC Waters Symetry C18, 250 X 4,6 mm. El gradiente se ejecuta a partir de 100% de disolvente A (acetonitrilo, agua, ácido fosfórico (15/85/0.001M, v/v/M)) a 100% de disolvente B (metanol, agua, ácido fosfórico (85/15/0.001 M, v/v/M)) en 10 min con una retención a 100% B de 10 min. La velocidad de flujo se fija en 1 ml/min. La cromatografía se lleva a cabo a 40°C.

Las mediciones espectrométricas de masas en modo LC/MS se llevan a cabo como se describe a continuación:

Condiciones de HPLC

Los análisis se llevan a cabo utilizando un sistema WATERS Alliance HPLC equipado con una columna INERTSIL ODS 3, DP 5 μm , 250 X 4,6 mm.

El gradiente se ejecuta a partir 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 una retención a 100% B de 4 min. La velocidad de flujo se fija en 2,5 ml/min y se utiliza un desplazamiento de 1/25 justo antes de la fuente de API.

Condiciones de MS

Las muestras se disuelven en acetonitrilo/agua, 70/30, v/v a una concentración de aproximadamente 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Los espectros de API (+ or -) se llevan a cabo utilizando un espectrómetro de masas con trampa iónica FINNIGAN LCQ. La

fuelle de APCI funciona a 450°C y el calentador capilar a 160°C. La fuente de ESI funciona a 3,5 kV y el calentador capilar a 210°C.

Las mediciones espectrométricas de masas en modo DIP/EI se llevan a cabo como se describe a continuación: se vaporizan las muestras mediante calentamiento de la sonda de 50°C a 250°C en 5 min. Los espectros de EI (Impacto Electrónico) se registran utilizando un espectrómetro de masas cuádruple en tándem FINNIGAN TSQ 700. La temperatura de la fuente se fija en 150°C.

Las mediciones espectrométricas de masas en un espectrómetro de masas cuádruple en tándem TSQ 700 (Finnigan MAT) en modo GC/MS se llevan a cabo con un cromatógrafo de gases modelo 3400 (Varian) equipado con un inyector con/sin división y una columna de sílice fusionado DB-5MS (15 m x 0,25 mm I.D., 1 µm) de J&W Scientific. Se utiliza helio (pureza 99,999%) como gas vehículo. El inyector (muestreador automático CTC A200S) y la línea de transferencia operan a 290 y 250°C respectivamente. La muestra (1 µl) se inyecta en modo sin división y la temperatura del horno se programa como se describe a continuación: 50°C durante 5 min, aumentando a 280°C (23°C/min) y reteniendo durante 10 min. El espectrómetro TSQ 700 opera en modo de impacto electrónico (EI) o en modo de ionización química (CI/CH₄) (rango de masa 33 - 800, tiempo de escaneo 1,00 seg). La temperatura de la fuente se fija en 150°C.

Las mediciones espectrométricas de masas de alta resolución se ejecutan en un espectrómetro de masas en tiempo de vuelo Waters LCT equipado con una fuente de ESI y un Waters Acquity UPLC (columna: BEH C18 (1.7µm, 2,1 x 50 mm)) con detector de conjunto de diodos. El gradiente se ejecuta a partir de 98% de disolvente A (formato de amonio acuoso (63 mg/l), 30% amonio acuoso (50 µl/l)) a 95% acetonitrilo y nuevamente en 6 min. Los parámetros de la fuente son los que se describen a continuación: el voltaje capilar de ESI 2,5 kV, voltaje del cono 135 V, temperatura de bloqueo de la fuente 135°C, temperatura de desolvatación 350°C, flujo del gas del cono 20 L/Hr (Nitrógeno), flujo del Gas de desolvatación 800 L/Hr. El detector se equipa con un tubo de vuelo en 7,2 KV y un detector MCP a 2.500 V. La rotación específica se registra en un polarímetro Perkin-Elmer 341. El ángulo de rotación se registra a 25°C en solución al 1% en metanol, a 589 nm. Los puntos de fusión se determinan en un fusionómetro tipo Büchi 535 o 545 Tottoli, y no se corrigen, o mediante la temperatura de inicio en un Perkin Elmer DSC 7.

Las separaciones cromatográficas preparativas se llevan a cabo en gel de sílice 60 Merck, tamaño de partícula 15-40 μm , referencia 1.15111.9025, utilizando columnas de compresión axial Novasep (80 mm i.d.), velocidades de flujo entre 70 y 150 ml/min. La cantidad de mezclas de gel de sílice y disolventes como se describen en los procedimientos individuales. Las separaciones de fase inversa se llevan a cabo utilizando 500 g de gel de sílice Kromasil C18 10 μm (condiciones ácidas o neutras) o Phenomenex Gemini C18 10 μm (condiciones básicas) en columnas de 8-cm ID con una velocidad de flujo de 150 ml/min. Los productos se detectan a 215 nm a menos que se indique de otra forma.

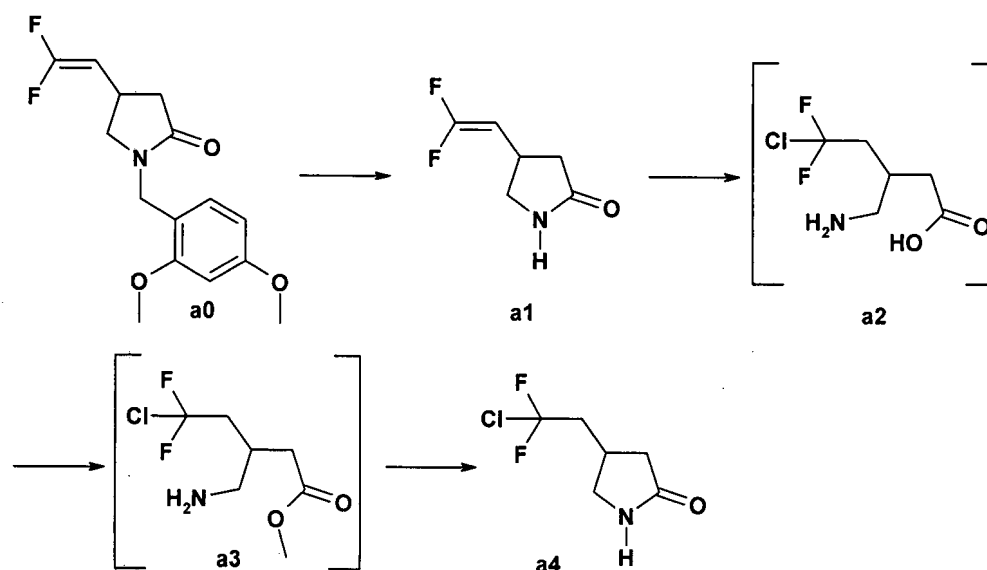
Las separaciones por cromatografía quirales se llevan a cabo en una columna DAICEL Chiralpak AD 20 μm , 100*500 mm o en una columna Phenomenex celulosa Lux-2, 250*4,6 mm utilizando un instrumento construido in situ con varias mezclas de alcoholes más bajos y alcanos C5 a C8 lineales, ramificados o cíclicos a $\pm$ 350 ml/min. Las mezclas de solventes se describen en los procedimientos individuales.

Los experimentos que requieren irradiación de microondas se llevan a cabo en un horno microondas Biotage Initiator Sixty con versión actualizada 2.0 del programa operativo. Los experimentos se ejecutan para alcanzar las temperaturas requeridas tan rápido como sea posible (potencia máxima de irradiación: 400 W, sin enfriamiento externo).

Ejemplo 1. Síntesis de derivados de 1-(clorometil)pirrolidin-2-ona 4-sustituída.

1.1 Síntesis de pirrolidonas 4-sustituidas.

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



Se disuelve 4-(2,2-difluoroetenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)pirrolidin-2-ona **a0** (50 g) en ácido acético (4 vol.) y un 37% de ácido clorhídrico (1 vol.) y la mezcla se calienta

a 90°C durante 4 horas. Después de enfriar se precipita 4-(2,2-difluoroetenil)pirrolidin-2-ona **a1** y se filtra la mezcla de reacción. Este intermediario **a1** se recoge en un 37% de ácido clorhídrico (5 vol.) y la mezcla de reacción resultante se calienta hasta 75°C durante 5 días para proporcionar el anillo abierto **a2** como el principal compuesto (LC-MS (MH⁺): 202/204). Esta mezcla de reacción se evapora y se seca lavando dos veces con tolueno. El aceite bruto resultante se disuelve en metanol (6 vol.) y se agrega SOCl₂ (1,2 mol eq) 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 **a3** crudo como un aceite. Este aceite bruto se disuelve en metanol (4 vol.) y se agrega diisopropiletilamina (~1,5 mol eq) hasta un pH=9. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 4 horas para completar la ciclación. Elaboración mediante evaporación de metanol seguido de la adición de hidróxido de sodio 2M acuoso (6 vol.) seguido de la extracción con diclorometano. Las capas orgánicas de diclorometano acumuladas se vuelven a lavar con fracciones de HCl 0,5M hasta un pH levemente ácido para eliminar rastros de DIPEA en el compuesto final. Se obtiene 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a4** después de eliminar el solvente bajo presión reducida y se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: 66%.

LC-MS (MH⁺): 184/186.

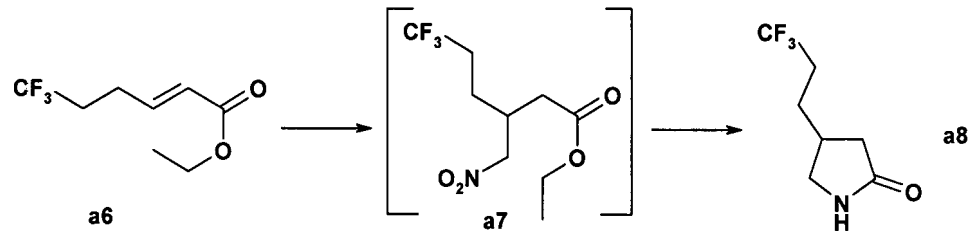
(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a4R** se obtiene por separación mediante cromatografía quiral de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a4** (fase: Chiralpak AD-H; 30°C; columna: 100*500 mm; eluyente: MeOH/EtOH/iso-hexano/dietilamina 8:2:90:0,1; 300 ml/min).

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

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

LC-MS (MH⁺): 168.

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



A 6,6,6-trifluorohex-2-enoato de etilo **a6** (54,42 g, 0,277 mol, 1 eq) en nitrometano (250 ml) se agrega en una porción 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 41,5 ml, 0,277 mol, 1 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, después la capa de nitrometano se lava dos veces a solución acuosa de HCl 2N (250 ml). Las capas acuosas acumuladas se extraen mediante acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas acumuladas se secan sobre MgSO₄, se filtran y condensan al vacío para proporcionar 50 g de 6,6,6-trifluoro-3-(nitrometil)hexanoato de etilo **a7** bruto que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (MH⁺): 258.

Una mezcla de 6,6,6-trifluoro-3-(nitrometil)hexanoato de etilo **a7** bruto (50 g), níquel de Raney (570 mg, 9,7 mmol, 0,05 eq) y metavanadato de vanadio (227 mg, 2 mmol, 0,01 eq) en etanol (1 l) se coloca en un autoclave de laboratorio bajo de presión de hidrógeno (50 bars) a 50°C durante 40 h. Después de enfriar, filtrar sobre celite y condensar al vacío, se aísla 4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona **a8** (34,3 g).

Rendimiento: 68,4%.

LC-MS (MH⁺): 182.

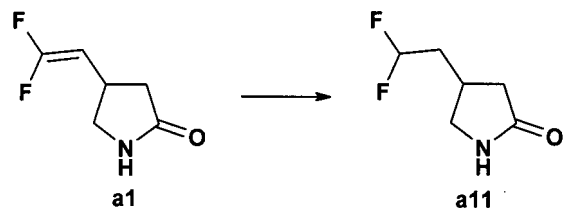
Los siguientes compuestos se pueden sintetizar de conformidad con el mismo método.

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

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

LC-MS (MH⁺): 182.

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



Una solución de 4-(2,2-difluoroetenil)pirrolidin-2-ona **a1** (2,8 g, 18,77 mmol, 1 eq) y paladio sobre carbón (10% p., 300 mg) en metanol (500 ml) se agita durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (40 psi) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra sobre celite y el solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar 4-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-ona **a11** que se puede usar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 100%.

LC-MS (MH⁺): 150.

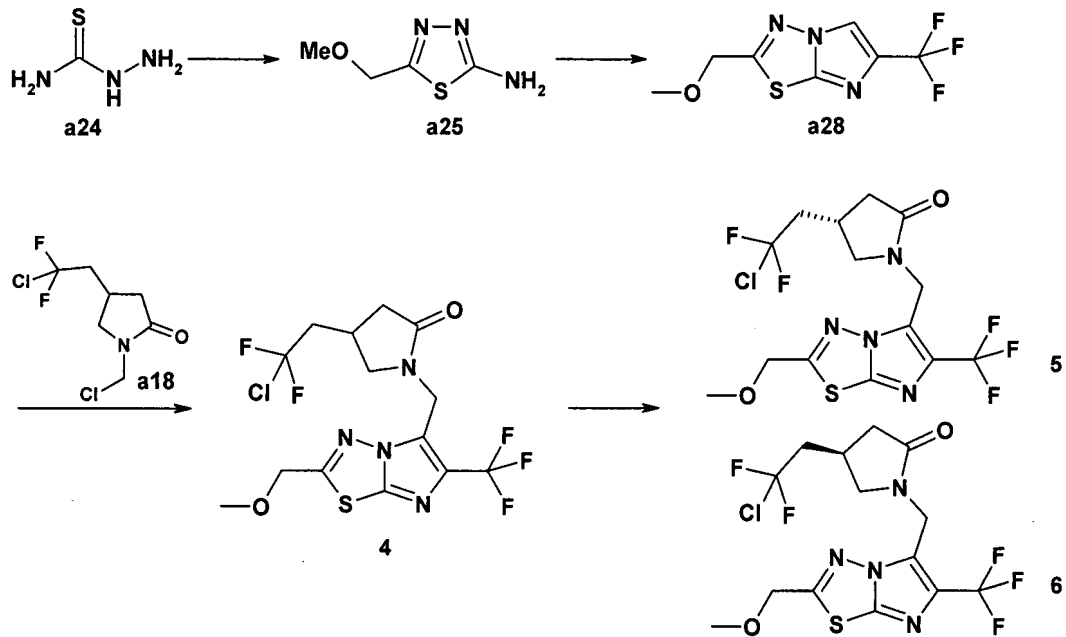
1.2 Síntesis de 1-(hidroximetil)pirrolidin-2-onas y 1-(clorometil)pirrolidin-2-onas 4-sustituídas.

Estos intermediarios se pueden preparar de conformidad con los métodos que se describen en las solicitudes de patentes PCT WO2006128692, WO2006128693 y WO 2005054188.

a12	4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH ⁺): 214/216
a12R	(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH ⁺): 214/216
a13	1-(hidroximetil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH ⁺): 198
a13R	(4R)-1-(hidroximetil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH ⁺): 198
a14	1-(hidroximetil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH ⁺): 212
a14S	(4S)-1-(hidroximetil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH ⁺): 212
a15	4-(2,2-difluoropropil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH ⁺): 194
a16	4-[2-(benciloxi)etil]-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH ⁺): 236
a17	4-(2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH ⁺): 180
a18	4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona	No detectable en MS

a18R	(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona	No detectable en MS
a19	1-(clorometil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	No detectable en MS
a19R	(4R)-1-(clorometil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona	No detectable en MS
a20	1-(clorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	No detectable en MS
a20S	(4S)-1-(clorometil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-ona	No detectable en MS
a21	1-(clorometil)-4-(2,2-difluoropropil)pirrolidin-2-ona	No detectable en MS
a22	4-[2-(benciloxi)etil]-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona	No detectable en MS
a23	1-(clorometil)-4-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-ona	No detectable en MS

Ejemplo 2. Síntesis 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 **4** y enantiómeros.



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

A una suspensión de tiosemicarbazida **a24** (40 g, 0,44 mol, 1 eq) en dioxano (400 ml) a temperatura ambiente se agrega ácido metoxiacético (39,56 g, 0,44 mol, 1 eq) en una porción, se calienta la mezcla de reacción a 80°C y se agrega cuidadosamente oxiclورو fosforoso (67,54 g, 0,44 mol, 1 eq) durante 1,5 horas. Después de completarse la reacción (4 horas), se agrega agua y la solución se neutraliza hasta un pH=6-7 con gránulos de hidróxido de sodio. Después de la extracción con EtOAc/iPrOH (9/1) y evaporación al vacío, el residuo se recrystaliza a partir de MeTHF/iPrOH para proporcionar 51 g de 5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a25** pura.

Rendimiento: 81%.

LC-MS (MH⁺): 146.

5-[(benciloxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a26** (LC-MS (MH⁺): 222) y 5-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a40** (LC-MS (MH⁺): 160) se puede obtener de conformidad con el mismo método.

LC-MS (MH⁺): 222.

Método alternativo para la síntesis de 5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a27**: se calienta una solución de TFA (25 ml) de tiosemicarbazida **a24** (4,9 g, 35 mmol, 1 eq) y (2,2,2-trifluoroetoxi)acetonitrilo (3,2 g, 35 mmol, 1 eq) en TFA (25 ml) a 60°C durante una hora. Después de enfriar se elimina el ácido trifluoroacético al vacío y el producto en bruto se vierte en una solución helada de hidróxido de sodio (30%p, 50 ml) donde se produjo el producto esperado. El filtrado y posterior secado del producto deseado al vacío proporciona 4,8 g de 5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina **a27** pura como un sólido blanco (4,8 g, 64%).

Rendimiento: 64%.

LC-MS (MH⁺): 214.

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

Se agrega 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 hasta 80°C hasta que se logra la máxima conversión (<24 h). Se agrega agua (4 l) a la mezcla de reacción a 32°C y el compuesto esperado cristaliza desde la mezcla de reacción. La suspensión cristalina se enfría a 10°C para completar el proceso de cristalización, 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%.

LC-MS (MH⁺): 238.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar de conformidad con el mismo método.

a29	2-[(benciloxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol	LC-MS (MH ⁺): 313
------------	---	----------------------------------

a30	6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol	LC-MS (MH ⁺): 220
a41	2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol	LC-MS (MH ⁺): 252

2.3 Síntesis 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 **4** y enantiómeros **5** y **6**.

A una solución caliente (80°C) de ZnCl₂ (0,23 g, 1,69 mmol, 10 mol%) y 2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a28** (4 g, 16,96 mmol) en dioxano (200 ml) se agrega una solución 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, se agrega en una porción 2 g de pirrolidinona **a18** y la mezcla de reacción se deja bajo agitación a 90°C durante 1 día. La adición de pirrolidinona **a18** (2 g) con el fin de asegurar la conversión completa del compuesto **a28** y el calentamiento adicional de de la mezcla de reacción a reflujo durante 3 días incrementó significativamente la conversión de imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a28**. Después de enfriar y someter a hidrólisis (250 mL de agua), la mezcla bruta se extrae mediante CH₂Cl₂ (2 x 250 ml). Las capas orgánicas acumuladas se secan sobre MgSO₄, se filtran y condensan bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 99/1/0,1) para proporcionar 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%.

LC-MS (MH⁺): 433/435.

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

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 la recristalización en CH₂Cl₂/hexano.

Rendimiento: 28,6%.

LC-MS (MH⁺): 433/435.

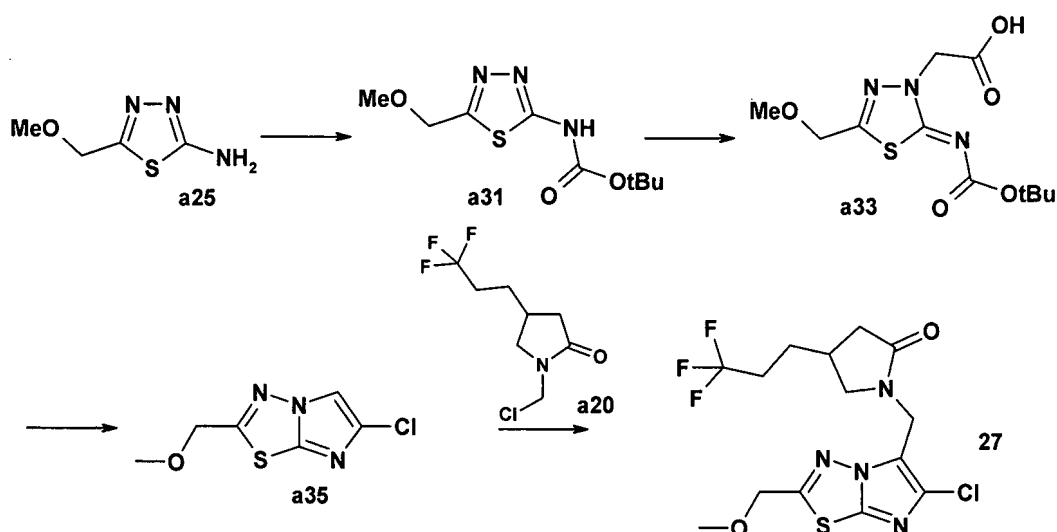
Se obtiene (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **6** pura (2,15 g) después de la recristalización en CH₂Cl₂/hexano.

Rendimiento: 29,3%.

LC-MS (MH⁺): 433/435.

Los compuestos **1**, **2**, **3**, **10**, **11**, **12**, **14**, **15**, **16**, **18**, **19**, **20**, **21**, **22**, **23**, **33**, **34** y **35** se pueden sintetizar de conformidad con el mismo método.

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 mol, 1 eq) en diclorometano (1 l) a temperatura ambiente se agrega, cada uno sucesivamente en una porción, dicarbonato de di-terc-butilo (132 g, 0,76 mol, 1,1 eq,) y N,N-dimetilamino-piridina (8,35 g, 0,069 mol, 0,1 eq). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente la mezcla de reacción se lava con HCl 1N (pH 5) para eliminar la N,N-dimetilaminopiridina. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se recristaliza a partir de di-isopropil éter para proporcionar 148,9 g de [5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamato de terc-butilo puro **a31**.

Rendimiento: 88,1%.

LC-MS (MH⁺): 246.

Se pueden sintetizar {5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}carbamato de terc-butilo **a32** de conformidad con el mismo método.

LC-MS (MH⁺): 314.

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

Se agrega en una porción ácido yodoacético (409,3 g, 2,2 mol, 1,5 eq) a una solución de [5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamato de terc-butilo **a31** (360 g, 1,468 mol, 1 eq) en tetrahidrofuran (3 l) a temperatura ambiente. Se agrega en porciones hidruro de sodio (52,83 g, 2,2 mol, 1,5 eq), en 30 minutos, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante la noche y el solvente se evapora bajo presión reducida. Se agrega agua al residuo, la solución se acidificó hasta un pH=2 con HCl 6N acuoso, se extrae con CH₂Cl₂, la capa orgánica se lava con Na₂S₂O₃ acuoso al 10% (para eliminar la coloración de yodo) y se evaporó a 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 utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 89,8%.

LC-MS (MH⁺): 304.

Se pueden sintetizar ácido {2-[(terc-butoxicarbonil)imino]-5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-il} acético **a34** de conformidad con el mismo método.

LC-MS (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 agregan lentamente y en forma sucesiva trietil amina (278,9 g, 2,756 mol, 2 eq) y oxiclورو fosforoso (633,9 g, 4,134 mol, 3 eq). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante una hora. Después de completarse la reacción, se agrega agua (2,2 l) cuidadosamente y lentamente a 50°C. La mezcla de reacción se extrae con diclorometano (2 x 1,2 l), las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa de NaOH/NaCl (1,4 l de solución saturada de NaCl + 400 ml de NaOH 2N), se secan sobre MgSO₄, se filtran y condensan bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza a partir de acetonitrilo/agua (1/1) para proporcionar 99,8 g de 6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol puro **a35**.

Rendimiento: 35,6%.

LC-MS (MH⁺): 204/206.

Se puede sintetizar 6-cloro-2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a36** de conformidad con el mismo método.

LC-MS (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 solución caliente (80°C) de AlCl₃ (0,842 g, 6,3 mmol, 1 eq) y 6-cloro-2-(metoxi-metil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a35** (0,643 g, 3,156 mmol, 1 eq) en dioxano (35 ml) se agrega una solución 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 enfriar y someter a hidrólisis mediante una solución saturada de NaHCO₃ (40 ml), la mezcla de reacción bruta se extrae mediante acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas acumuladas se secan sobre MgSO₄, se filtran y condensan bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 99:1:0,1) y se recrystalizó a partir de 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%.

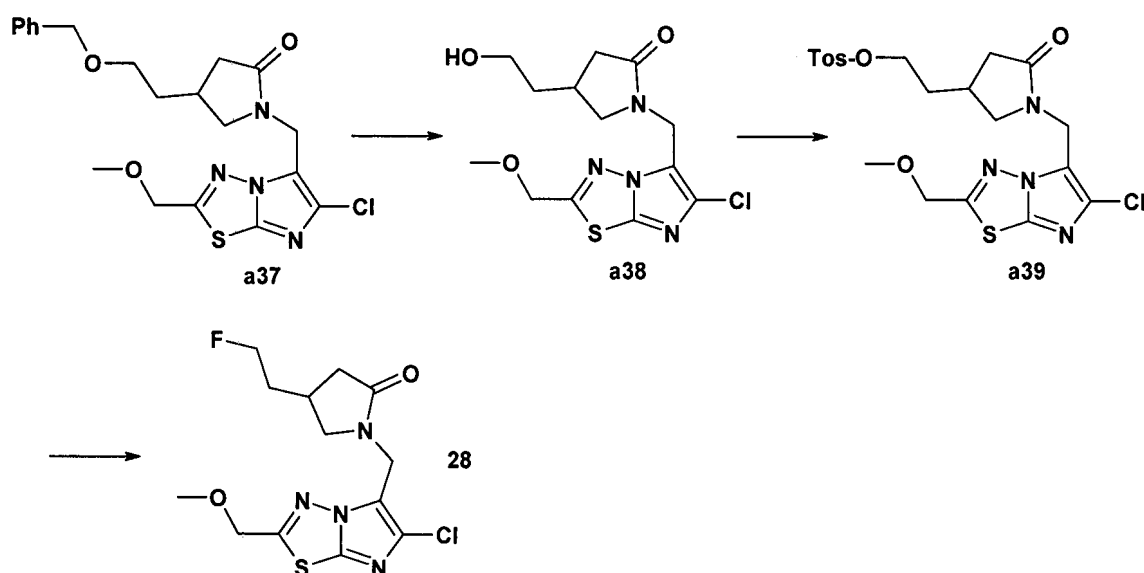
LC-MS (MH⁺): 397/399.

Los compuestos **24**, **25** y **26** se pueden sintetizar de conformidad con el mismo método.

También se puede sintetizar 4-[2-(benciloxi)etil]-1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **a37** de conformidad con el mismo método.

LC-MS (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**.



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 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 mmol, 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-hidroxietil)pirrolidin-2-ona **a38** bruta se obtiene después de enfriar y de la evaporación de los extractos volátiles bajo presión reducida. Se agrega diclorometano (10 ml) al residuo, la mezcla se enfría a 0°C, se agregaron cloruro de tosilo (158 mg, 0,828 mmol, 1,2 eq), trietil amina (0,48 ml, 3,45 mmol, 5 eq) y 4-dimetilamino-piridina (8 mg, 10 mol %,) a 0°C. La reacción se deja durante 1 h a 0°C, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 días. Después de someterse a 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 bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida 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%.

LC-MS (MH⁺): 246.

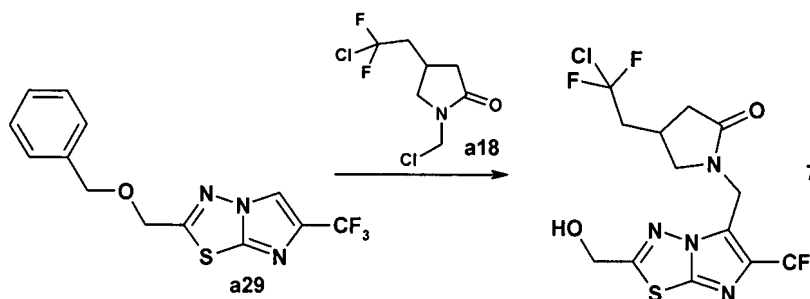
4,2 Síntesis de 1-[[6-cloro-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-4-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-ona **28**.

Una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en solución THF (4 ml) se agrega a 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 mmol, 1 eq). La solución resultante se irradia en un aparato de microondas (Biotage) a 100°C durante 1 h. Se agrega agua (10 ml) a la mezcla de reacción y el compuesto bruto se extrae mediante acetato de etilo (4 x 10 ml). Las capas orgánicas acumuladas se lavan sucesivamente con una solución saturada acuosa de NH₄Cl (2 x 10 ml), agua (2 x 10 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y condensan bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida 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 pura **28**.

Rendimiento: 22%.

LC-MS (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 solución de 4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a18** en dioxano (5 ml) se agrega a una solución caliente (90°C) de ZnCl₂ seco (0,272 g, 2 mmol, 0,5 eq) y 2-[(benciloxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4] tiadiazol **a29** (1,3 g, 4 mmol, 1 eq) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 3 días y se elimina el 1,4-dioxano bajo presión reducida. La mezcla de reacción bruta se recoge en ácido trifluoroacético (20 ml) y se calienta a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar, el ácido trifluoroacético se elimina bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) y se obtiene 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 recrystalizar a partir de acetato de etilo.

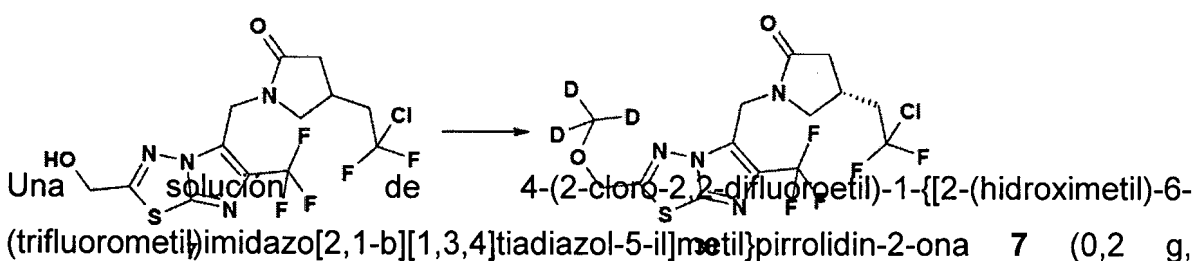
Rendimiento: 36%.

LC-MS (MH^+): 419/421.

Los compuestos **13**, **29** y **17** se pueden sintetizar de conformidad con el mismo método.

Los enantiómeros del compuesto **7** se separan mediante cromatografía quiral (fase: Chiralpak AS-V; 30°C; columna: 50*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**.

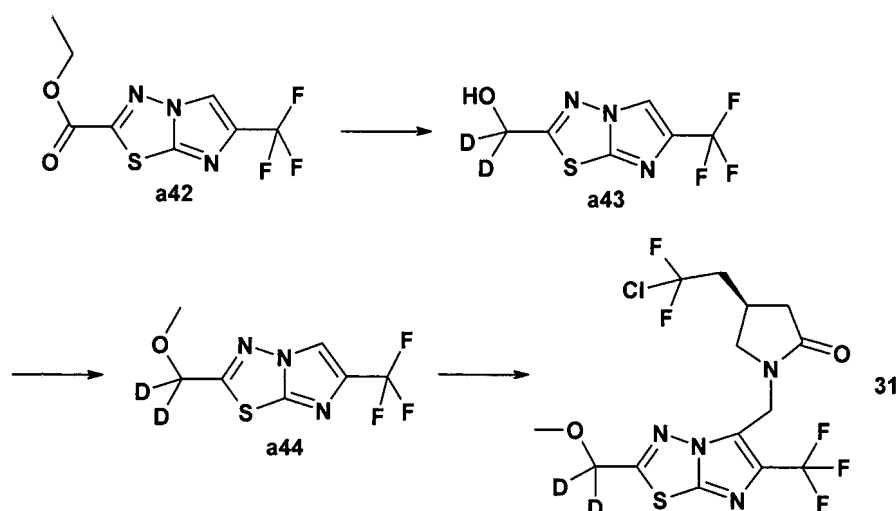
Ejemplo 6. Síntesis de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-[[$(^2H_3)$ metiloxi]metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona **30**.



Rendimiento: 42%.

LC-MS (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**.

Se prepara 6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo **a42** como se describe en el Ejemplo 2 a partir de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo que está disponible comercialmente.

Rendimiento: 24%.

LC-MS (MH⁺): 266.

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

Una solución de 6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo **a42** (1 g, 3,77 mmol, 1 eq) en etanol (20 ml) se trata con borodeuterida de sodio (0,316 g, 7,54 mmol, 2 eq). La mezcla se agita a 22°C durante 24 h. La mezcla se vierte en agua en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo 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 anaranjado. Este aceite se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 65%.

LC-MS (MH⁺): 226.

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

Una solución de [6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il](²H₂)metanol **a43** (554 mg, 2,46 mmol, 1 eq) e hidróxido de cesio (0,826 g, 4,92 mmol, 2 eq) en tetrahidrofuran (50 ml) se trata con yoduro de metilo (612 µl, 9,84 mmol, 4 eq). La mezcla se agita 24 h a 22°C. Se diluye con acetato de etilo y se lava con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 560 mg de un aceite anaranjado. Este 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%.

LC-MS (MH⁺): 240.

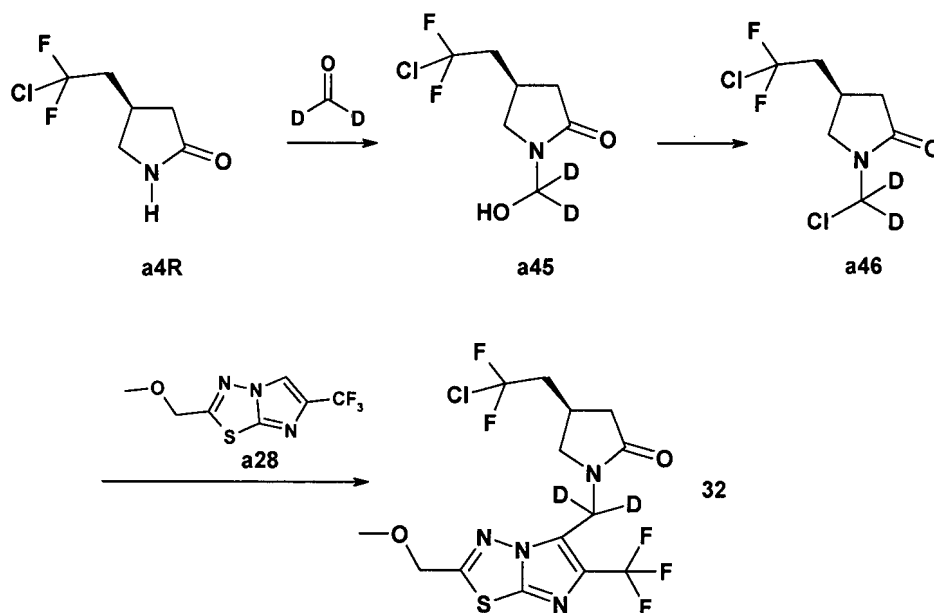
7.4 Síntesis de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-({2-[metoxi(²H₂)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il}metil)pirrolidin-2-ona **31**.

Una solución de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona **a12R** (0,281 g, 1,32 mmol, 1,5 eq) en diclorometano (25 ml) se trata con cloruro de tionilo (382 µl, 5,27 mmol, 6 eq). La mezcla se agita durante 1 h a 22°C y se concentra al vacío para obtener (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a18R**. El líquido resultante se agrega a una solución de cloruro de zinc anhidro (0,239 g, 1,76 mmol, 2 eq) y 2-[metoxi(²H₂)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **a44** (0,210 g, 0,88 mmol, 1 eq) en dioxano. La mezcla se agita a 80°C durante 4 días. Se agrega más (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 agrega nuevamente (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona **a12R** (2 eq) y la mezcla se agita durante otras 3 días. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con agua (2 x 25 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo 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 aceite amarillo.

Rendimiento: 36%.

LC-MS (MH^+): 435/437.

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]($^2H_2$)metil}pirrolidin-2-ona **32**.



8.1 Síntesis de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[hidroxi($^2H_2$)metil]pirrolidin-2-ona **a45**.

Se suspende (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-(clorometil)pirrolidin-2-ona **a4R** (1,67 g) en agua (5,1 ml) y se enfría a 0°C. Después de la adición de una cantidad catalítica de hidróxido de potasio (0,03 g, 0,05 eq mol), se agrega una solución acuosa de formaldehído 10% p/p deuterado (3,4 g, 1,2 eq mol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de completarse la reacción (verificado mediante HPLC), el producto se neutraliza con bisulfato de sodio, 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($^2H_2$)metil]pirrolidin-2-ona **a45**.

Rendimiento: 95%.

LC-MS (MH^+): 216/218.

8.2 Síntesis de (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[cloro($^2H_2$)metil]pirrolidin-2-ona **a46**.

Se disuelve (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[hidroxi($^2H_2$)metil]pirrolidin-2-ona **a45** (0,80 g) en cloruro de metileno (5 ml) y se enfría a 0°C. Se diluye cloruro de tionilo (0,44 g, 1,05 eq mol) agregando por goteo cloruro de metileno (1 ml). Después de completarse la reacción, la mezcla se evapora a sequedad para

proporcionar (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[cloro(²H₂)metil]pirrolidin-2-ona **a46** y se utiliza como tal para la etapa siguiente.

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**.

(4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[cloro(²H₂)metil]pirrolidin-2-ona **a46** se vuelve a disolver en dioxano seco (3,4 ml) y se agrega 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 zinc (0,27 g, 0,55 eq mol) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 5 días a esa temperatura. Después de completarse la reacción y de recoger mediante extracción, el producto se purifica mediante cromatografía preparativa de fase inversa (eluyente: CH₃CN/H₂O/NH₄OH 30/70/0,1) seguido de a cromatografía sobre 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%.

LC-MS (MH⁺): 435/437.

La tabla I indicó el nombre IUPAC del compuesto, el pico de ion que se observa en la espectroscopía de masa, la descripción ¹H NMR, el punto de fusión o inicio en la DSC y la α_D .

Tabla I: Caracterización física de los compuestos ejemplares.

n°	NOMBRE IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR δ (CDCl ₃ a menos que se indique lo contrario)	MP°C (DSC)	α_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

n°	NOMBRE IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR δ (CDCl ₃ a menos que se indique lo contrario)	MP°C (DSC)	alfa _D
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, 3 H)	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, 9Hz, 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, 9Hz, 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, 9Hz, 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- 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 = 6Hz, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,65 (t, J = 6Hz, 2 H), 2,23 (m, 3 H)		

n°	NOMBRE IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR δ (CDCl ₃ a menos que se indique lo contrario)	MP°C (DSC)	alfa _D
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 = 6Hz, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,65 (t, J = 6Hz, 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 = 6Hz, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,65 (t, J = 6Hz, 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

n°	NOMBRE IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR δ (CDCl ₃ a menos que se indique lo contrario)	MP°C (DSC)	alfa _D
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-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)		-0,023
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 (q, 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)		

n°	NOMBRE IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR δ (CDCl ₃ a menos que se indique lo contrario)	MP°C (DSC)	alfaD
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)		
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-il]metil]pirrolidin-2-ona	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 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)		

n°	NOMBRE IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR δ (CDCl ₃ a menos que se indique lo contrario)	MP°C (DSC)	alfaD
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 ocultas por el solvente) 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 unión a SV2A.

La constante de inhibición (K_i) de un compuesto se determina en experimentos de unión competitiva mediante medición de la unión de una única concentración de un ligando radioactivo en equilibrio con varias concentraciones de la sustancia de prueba sin marcar. La concentración de la sustancia de prueba que inhibe un 50% de la unión específica del radioligando se denomina el IC₅₀. La constante de disociación en equilibrio K_i es proporcional al IC₅₀ y se calcula utilizando la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng Y. et al., Biochem. Pharmacol. (1972), 22, 3099-3108).

El intervalo de concentración normalmente abarca 6 unidades logarítmicas con etapas variables (0,3 a 0,5 logaritmos). Los ensayos se llevan a cabo en mono o

duplicado, cada determinación de K_i se lleva a cabo en dos muestras diferentes de la sustancia de prueba.

Se homogenizan los cortes cerebrales de 200-250 g de ratas macho Sprague-Dawley utilizando un homogenizador Potter S (10 toques a 1.000 rpm; Braun, Alemania) en 20 mmol/l Tris-HCl (pH 7,4), 250 mmol/l de sacarosa (solución amortiguadora A); todas las operaciones se llevan a cabo a 4°C. El homogenado se centrifuga a 30.000 g durante 15 min. El granulado de membrana crudo obtenido se resuspende en 50 mmol/l Tris-HCl (pH 7,4), (solución amortiguadora B) y se incuba 15 min a 37°C, se centrifuga a 30.000 g durante 15 min y se lava dos veces con la misma solución amortiguadora. El granulado final se resuspende en solución amortiguadora A a una concentración proteica 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 una solución amortiguadora 50 mmol/l Tris-HCl (pH 7,4) que contiene 2 mmol/l $MgCl_2$ 1 a $2 \cdot 10^{-9}$ mol/l de [3H]-2-[4-(3-azidofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida y concentraciones en aumento del compuesto de prueba de fórmula I. La unión no específica (NSB) se define como la unión residual observada en presencia de una concentración de sustancia de referencia (por ejemplo, 10^{-3} mol/l levetiracetam) que une esencialmente todos los receptores. Los radioligandos unidos a la membrana y libres se separan mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (equivalentes a Whatman GF/C o GF/B; VEL, Bélgica) empapados previamente en 0,1% de polietileneimina y 10^{-3} mol/l levetiracetam para reducir la unión no específica. Las muestras y filtros se enjuagan mediante al menos 6 ml de solución amortiguadora 50 mmol/l Tris-HCl (pH 7,4). La totalidad del procedimiento de filtración no excede los 10 segundos por muestra. La radioactividad retenida en los filtros se cuenta mediante centelleo líquido en un β-contador (Tri-Carb 1900 o TopCount 9206, Camberra Packard, Bélgica, o cualquier otro contador equivalente). El análisis de los datos se lleva a cabo mediante un método de ajustes analíticos computarizados no lineal utilizando un conjunto de ecuaciones que describen varios modelos de unión que asumen poblaciones de receptores independientes que no interactúan, que obedecen las leyes de masa.

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

Ejemplo 10. Ensayo de unión a SV2C.

Para este ensayo, se utilizan SV2C expresados en células COS-7 en condiciones estándar (ver ejemplo 6). $[^3\text{H}]$ -(+)-4-(3-azido-2,4-difluorofenil)-1-(1H-imidazol-1-ilmetil) pirrolidin-2-ona se utiliza como el radioligando que se une selectivamente a SV2C por el cual se mide la unión diferencial de los compuestos de prueba, el IC_{50} s de los compuestos de prueba se calcula según las condiciones conocidas por el experto en la técnica.

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

Ejemplo 11. Modelos de convulsiones.

Los 3 siguientes modelos de convulsiones se ven como una predicción en la evaluación de compuestos que son potencialmente útiles en el control de convulsiones en pacientes con epilepsia. Además, el modelo de convulsión de 6 Hz se propuso como 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 susceptibles al sonido (convulsiones audiogénicas).

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

Se utilizan ratones macho o hembra genéticamente sensibles al sonido (14-28 g; N=10), derivados de una cepa DBA originalmente seleccionada por Dr. Lehmann del Laboratorio de Fisiología Acústica (París) y criados en la unidad de cría del UCB Pharma Sector desde 1978. El diseño experimental consiste en varios grupos, un grupo que recibe el testigo con vehículo y los otros grupos diferentes dosis del compuesto de prueba. Los compuestos se administran intraperitonealmente 60 minutos antes de la inducción de las convulsiones audiogénicas. El intervalo de las dosis administradas tenía una progresión logarítmica, generalmente entre $1,0 \times 10^{-5}$ mol/kg y $1,0 \times 10^{-3}$ mol/kg, pero se evalúan dosis más altas y más bajas si es necesario.

Para la evaluación, los animales se colocan en pequeñas jaulas, un ratón por jaula, en una cámara con sonido atenuado. Luego de un período de orientación de 30 segundos, el estímulo acústico (90 dB, 10-20 kHz) se envía durante 30 segundos a través de altavoces posicionados sobre cada jaula. Durante este intervalo, se observa los ratones y se registra la presencia de 3 fases de actividad de convulsión, a saber, corridas frenéticas, convulsiones clónicas y tónicas. Se calcula la proporción de ratones protegidos contra las corridas frenéticas, las convulsiones clónicas y tónicas, respectivamente.

Para compuestos activos, se calcula un valor ED50, es decir, la dosis que produce 50% de protección con respecto al grupo de control, junto con el 95% de límites de confianza, utilizando un Análisis Probit (SAS/STAT® Software, versión 6.09, procedimiento PROBIT) de las proporciones de ratones protegidos para cada una de las 3 fases de la actividad de convulsión.

Los compuestos sintetizados de conformidad con el procedimiento descrito en los ejemplos 1 al 5 y descritos en la tabla 1 se evalúan en las convulsiones audiogénicas de los ratones, de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente, y resultan activos.

11.2 Modelo de ataque 6 Hz

En todos los experimentos se utilizan ratones macho NMRI (Charles River, Francia) que pesan 20-30 g. Los animales se mantienen en un ciclo de 12/12-h luz/oscuridad con luces encendidas a 0600 h y se albergan a una temperatura mantenida a 20-21°C con humedad de aproximadamente 40%. Los ratones se albergan en grupos de 10 por jaula (38 x 26 x 14 cm). Todos los animales tienen libre acceso a alimentos granulados estándar y a agua antes de que se los asigne aleatoriamente a grupos experimentales que consisten en 10 ratones cada uno. Todos los experimentos con animales se realizan de conformidad con la declaración Helsinki y llevados a cabo de conformidad con los lineamientos del Consejo de la Comunidad Europea, directiva 86/609/EEC. Un comité de ética local aprobó el protocolo experimental.

El modelo 6 Hz se lleva a cabo de conformidad con el protocolo descrito previamente (Kaminski et al., *Epilepsia* (2004), 45, 864-867). Brevemente, una estimulación de la córnea (44 mA, 0,2 ms-pulsos de duración monopolar rectangular a 6 Hz durante 3 s) se envía mediante un dispositivo de corriente constante (ECT Unit 57800; Ugo Basile, Comerio, Italia). Se coloca una gota de 0,4% de clorohidrato de oxibuprocaína (Unicaine, Thea, Francia) en los ojos antes

de la estimulación eléctrica. Durante la estimulación, se contiene manualmente a los ratones y se los libera en la jaula de observación (38 x 26 x 14 cm) inmediatamente después de la aplicación de corriente. Las convulsiones a menudo son precedidos por un breve período (~2-3 s) de agitación locomotora intensa (corridas y saltos frenéticos). Los animales exhiben luego una postura "aturdida" asociada con levantamiento y movimientos automáticos de los miembros posteriores y clono, crispación de las vibrisas y flexión y extensión de la cola. Al final de la convulsión, los animales retoman su comportamiento exploratorio normal. El punto final del experimento es la protección contra la convulsión. El animal se considera protegido si retoma su comportamiento exploratorio normal en el correr de 7 s a partir de la estimulación.

Las actividades en vivo determinadas para compuestos de prueba se encuentran comprendidas entre 0,05 mg/kg y 10 mg/kg.

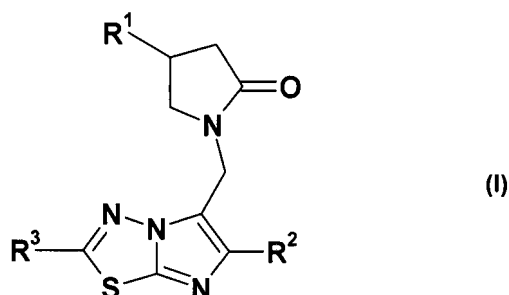
11.3 Modelo de ataque pentilenotetrazol (PTZ)

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

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

REIVINDICACIONES

1. Derivados de 2-Oxo-1-pirrolidinil imidazotiadiazol de conformidad con la fórmula I, sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,



donde

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 alcoxi;

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde R^1 es un resto 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 2-fluoroetilo.
3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, donde R^2 es un resto cloro, difluorometilo o trifluorometilo.
4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^3 es un resto hidroximetilo, metoximetilo, [($^2H_3$)metiloxi]metilo, metoxi($^2H_2$)metilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo o 2-metoxetilo.
5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde
 R^1 es un resto 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 3,3,3-trifluoropropilo;
 R^2 es un resto cloro, difluorometilo o trifluorometilo;

R³ es un resto metoximetilo.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que se selecciona 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;

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;

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;

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;

(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;
 (+)-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;
 (-)-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;
 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;
 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;
 (4R)-4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-[($^2\text{H}_3$)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-[metoxi($^2\text{H}_2$)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]($^2\text{H}_2$)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;

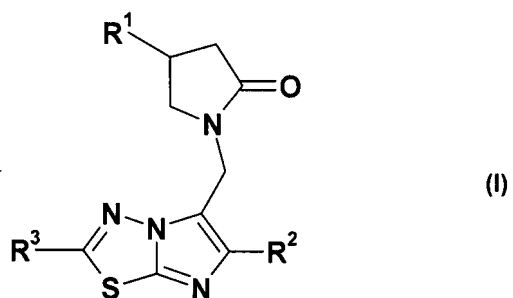
1-{{2-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil}-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona; y

1-{{2-(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 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como un medicamento.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de pacientes epilépticos refractarios.

RESUMEN

La presente invención se refiere a los derivados de 2-oxo-1-pirrolidina imidazotiadiazol, los procesos para prepararlos, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como productos farmacéuticos.



ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

UCB
Intellectual Property
c/o UCB Pharma S.A.
Intellectual Property Department
60, allée de la Recherche
B-1070 Brussels
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year) 25 October 2011 (25.10.2011)	
Applicant's or agent's file reference B0066_WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2010/006434	International filing date (day/month/year) 21 October 2010 (21.10.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address TURET, Laurent c/o UCB Pharma, S.A. 60, allée de la Recherche B-1070 Bruxelles Belgium	State of Nationality BE	State of Residence BE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been added as applicant for US only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Baert Carole
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2010/006434

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

UCB
Intellectual Property
c/o UCB Pharma S.A.
Intellectual Property Department
60, allée de la Recherche
B-1070 Brussels
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year) 25 October 2011 (25.10.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference B0066_WO	
International application No. PCT/EP2010/006434	International filing date (day/month/year) 21 October 2010 (21.10.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address MERCIER, Joël c/o UCB Pharma, S.A. 60, allée de la Recherche B-1070 Bruxelles Belgium	State of Nationality BE	State of Residence BE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 has been added as applicant for US only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Baert Carole
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

Brigard & Castro
BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

El(Los) Suscrito(s).....

En calidad de.....

de.....

Sociedad constituida de acuerdo con las leyes.....

con domicilio en.....

Oficinas principales en.....

Nombre(amos) a JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculta(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro (amos) a JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 71-21 Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en.....

Hoy..... de..... de...200...

Firma.....

Nombre.....

Cargo.....

POWER OF ATTORNEY

The Undersigned..... Allen NORRIS.....

Acting as..... Legal and proxy representative.....

of..... UCB PHARMA, S.A.....

Company incorporated as per the laws of..... Belgium.....

domiciled in..... Allée de la Recherche 60.....

B - 1070 Brussels, Belgium.....

With principal offices in.....

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems; registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses; action of unfair competition; criminal proceedings; actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law; renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm deeds, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time, I (We) hereby appoint JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 18-66, Piso 8, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

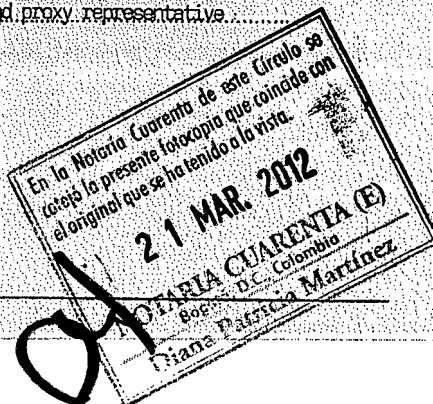
Granted and signed in.....

This..... day of..... of 200.....

Signature.....

Name..... Allen NORRIS.....

Title..... Legal and proxy representative.....



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
on fecha

que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

On this 23 day of May of 2007 personally appeared before me

Allen Norris

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Legal & Proxy representative

of

UCB Pharma SA

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof, and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.



Public Notary (Seal)

Damien HISSETTE

Notaire Associé - Geassocieerde notaris
30 Verenigingstraat
1050 Brussels

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



di

de

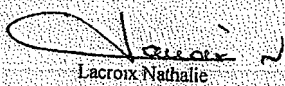
Sc
du
au
qu

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Belgique
2. Le présent acte public a été signé par: Hisette, Damien
3. Agissant en qualité de: Notaire
4. Est revêtu du sceau / timbre de: Notaire
Brussels
5. A Bruxelles
6. Le: 29/05/2007
7. Par le Service public fédéral Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coopération
au Développement
8. Sous le n°: **9805070529512679**
9. Sceau/timbre:

10. Signature:

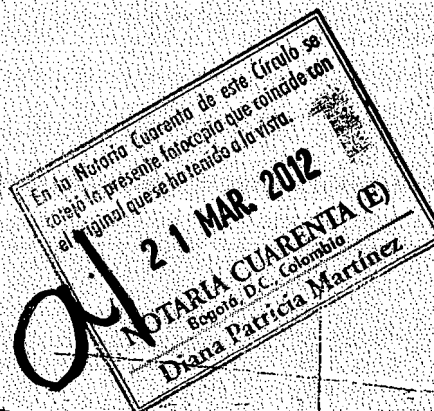

Lacroix Nathalie



Hoy
mi

a o
pen
quik
proj

LEG



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por UCB
PHARMA, S.A., con domicilio en Allée de la Recherche 60 B – 1070 Bruselas,
Bélgica.

Hay un sello que dice:

Damien Hisette
Notario Asociado – Geassocieerde notaris
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Bruselas

Hay un sello que dice:

Damien Hisette
Notario Asociado de Bruselas
Geassocieerde notaris te Brussel

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Bélgica

Este documento público

2. ha sido firmado por: Hisette, Damien

3. actuando en capacidad de: Notario

4. lleva el sello/timbre de: Notario
Bruselas

Certificado

5. en Bruselas

6. El: 29/05/2007

7. por el Servicio Público federal de Asuntos extranjeros, Comercio exterior y
Cooperación para el Desarrollo

8. No. 9805070529512679

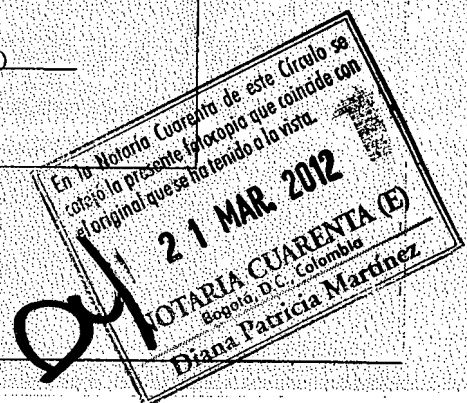
9. Sello/timbre:
hay un sello que dice:

10. Firma

SERVICIO PÚBLICO FEDERAL
DE ASUNTOS EXTRANJEROS
COMERCIO EXTERIOR Y COO-
PERACION PARA EL DESARROLLO

(FIRMA)

Lacroix Nathalie



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILID.

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐