

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 896 331**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2018 PCT/EP2018/068207**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2019 WO19011770**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2018 E 18740157 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.09.2021 EP 3652183**

54 Título: **Derivados del 2-oxo-1,3-oxazolidinilimidazotiadiazol**

30 Prioridad:

10.07.2017 EP 17180432

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

24.02.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PROVINS, LAURENT;
CHANTEUX, HUGUES y
QUESNEL, YANNICK**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 896 331 T3

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

DESCRIPCIÓN

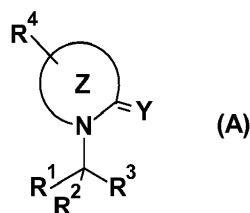
Derivados del 2-oxo-1,3-oxazolidinilimidazotiadiazol

Introducción

5 La presente invención se refiere a derivados del 2-oxo-1,3-oxazolidinilimidazotiadiazol, procedimientos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como productos farmacéuticos.

10 Un problema persistente en el control de las convulsiones surge con los pacientes que no responden en absoluto o solo de manera insuficiente a los tratamientos actualmente disponibles. Se considera que esos pacientes son insensibles al tratamiento y representan un desafío considerable para la comunidad médica. Se estima que aproximadamente el 30 % de los pacientes con epilepsia se clasifican entre los pacientes que no responden al tratamiento. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos medicamentos que se dirijan específicamente a esta población de pacientes.

Los compuestos antiepilépticos de la fórmula (A) se describen en la solicitud de patente internacional WO 2008/132139:



15 en donde

Y es O o S;

R¹ es hidrógeno o alquilo(C₁₋₆);

R² es hidrógeno;

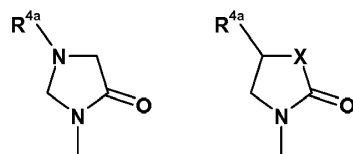
R³ es -CONR⁵R⁶, -COR⁷, un resto imidazolilo, un resto imidazopiridinilo, un resto imidazopiridazinilo;

20 R⁵, R⁶ son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo(C₁₋₆);

R⁷ es alquilo(C₁₋₆);

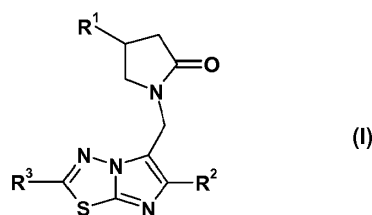
25 Z es un resto heterocíclico monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en imidazolidín-1-ilo, 1,3-oxazolidín-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 1,3-tiazol-3(2H)-ilo, 1,3-tiazolidín-3-ilo, piperidín-1-ilo, azepán-1-ilo, 5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-4-ilo, hexahidro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-tieno[3,4-b]pirrol-1-ilo, 1,3-benzotiazol-3(2H)-ilo, 1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, pirazolo[1,5-a]piridín-1(2H)-ilo, 3,4-dihidroisoquinolín-2(1H)-ilo, 3,4-dihidroquinolín-1(2H)-ilo, 1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepín-2-ilo, 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepín-3-ilo.

En una realización específica de la solicitud de patente internacional WO 2008/132139, el resto Z = Y en la fórmula (A) podría ser:



30 en donde X es O o S.

Los compuestos antiepilépticos de la fórmula (I) se describen en la solicitud de patente internacional WO 2011/047860: derivados del 2-oxo-1-pirrolidinilimidazotiadiazol de acuerdo con la fórmula (I)



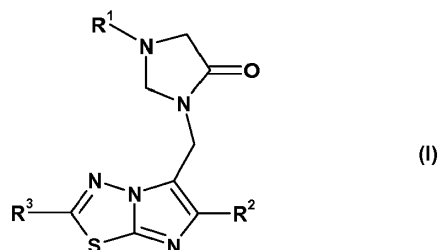
en donde

R¹ es un alquilo(C₁₋₄) que contiene al menos un sustituyente de tipo halógeno;

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

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

Los compuestos antiepilépticos de la fórmula (I) se describen en la solicitud de patente internacional WO 2012/143116: derivados del 4-oxo-1-imidazolidinilimidazotiadiazol de acuerdo con la fórmula (I),



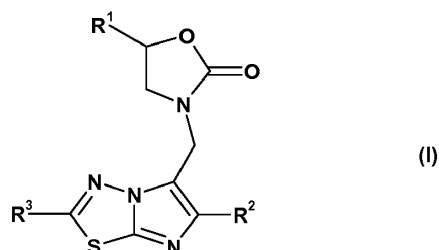
en donde

10 R¹ es un alquilo(C₁₋₄) opcionalmente sustituido con uno o más (1 a 6, preferiblemente 2, 3 o 5) halógenos, con un fenilo sustituido o sin sustituir o con un cicloalquilo(C₁₋₄); sustituido o sin sustituir;

R² es un halógeno (cloro, bromo, yodo) o un alquilo(C₁₋₄) que contiene uno o más (es decir, 1, 2 o 3) sustituyentes de tipo halógeno;

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

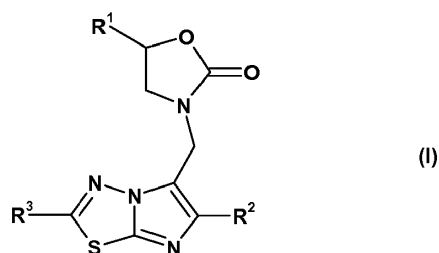
La invención da a conocer nuevos derivados del 2-oxo-1,3-oxazolidinilimidazotiadiazol que tienen la fórmula (I), sus isómeros geométricos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



20 Otros aspectos de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a derivados del 2-oxo-1,3-oxazolidinilimidazotiadiazol de acuerdo con la fórmula (I),



en donde

25 R¹ es un alquilo(C₁₋₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de tipo halógeno;

R² es un átomo de halógeno o un alquilo(C₁₋₄) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R³ es un alquilo(C₁₋₄) sustituido con un sustituyente de tipo alcoxi.

También se incluyen tautómeros, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, isótopos y mezclas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la fórmula (I), así como cualquier variante deuterada.

5 En una realización específica, R¹ es un resto de i-butilo, n-propilo, 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2-fluoroetilo.

En una realización más específica, R¹ es un resto de n-propilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

Preferiblemente, R¹ es un resto de 2,2-difluoropropilo, 2,2,2-trifluoroetilo o n-propilo.

En otra realización específica, R² es un átomo de cloro, un resto difluorometilo o un resto trifluorometilo.

10 En una realización preferida, R² es un resto difluorometilo o un resto trifluorometilo.

En otra realización específica, R³ es un resto de metoximetilo, [(²H₃)metiloxi]metilo, metoxi(²H₂)metilo, o [(²H₃)metiloxi](²H₂)metilo.

En una realización preferida, R³ es un resto metoximetilo.

En una realización específica adicional, los compuestos de la fórmula (I) son aquellos en los que:

- 15
- R¹ es un resto n-propilo, un resto de 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo;
 - R² es un átomo de cloro, un resto de difluorometilo o trifluorometilo;
 - R³ es un resto de metoximetilo, [(²H₃)metiloxi]metilo, metoxi(²H₂)metilo, o [(²H₃)metiloxi](²H₂)metilo.

En una realización específica adicional, los compuestos de la fórmula (I) son aquellos en los que:

- 20
- R¹ es un resto n-propilo; un resto de 2,2-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo
 - R² es un resto de difluorometilo o trifluorometilo;
 - R³ es un resto de metoximetilo, [(²H₃)metiloxi]metilo, metoxi(²H₂)metilo o [(²H₃)metiloxi](²H₂)metilo.

En una realización preferida, los compuestos de la fórmula (I) son aquellos en los que:

- 25
- R¹ es un resto n-propilo; un resto de 2,2-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo;
 - R² es un resto de difluorometilo o trifluorometilo;
 - R³ es un resto de metoximetilo.

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

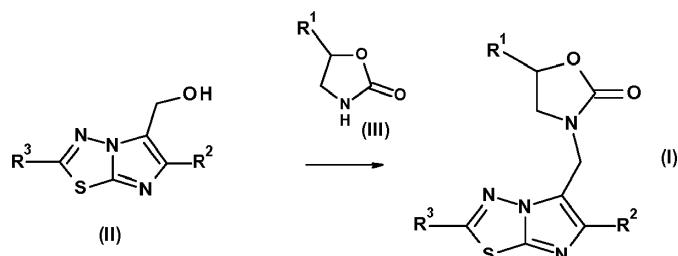
- 30
- (+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona;
 - (-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona;
 - (+)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona;
 - (-)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona;
 - (+)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona;
 - (-)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona;
 - (+)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona;
 - 35
 - (-)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona;
 - (+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona;
 - (-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona;

- (+)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona;
 - (-)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona;
 - (-)-5-(2,2-difluoropropil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]oxazolidín-2-ona;
 - 5 • (+)-5-(2,2-difluoropropil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]oxazolidín-2-ona;
 - 3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona, enantiómero 1;
 - 3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona, enantiómero 2.
- 10 Los compuestos de la presente invención son para uso como un medicamento, en el tratamiento de la epilepsia, epileptogénesis, trastornos convulsivos, convulsiones, en concreto, para las crisis comiciales que no responden al tratamiento.
- 15 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que forman los compuestos de acuerdo con la invención y se pretende que se apliquen uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, a menos que una definición establecida expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia.
- "Alquilo(C₁₋₄)" se refiere a los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo. Los grupos "alquilo(C₁₋₄)" pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno o alcoxi.
- 20 Cualquier resto "H" en la fórmula (I) puede ser el isótopo de hidrógeno, deuterio o tritio.
- "Alcoxi" se refiere al grupo -O-R en donde R incluye "alquilo(C₁₋₄)".
- "Halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor y cloro.
- Las "sales farmacéuticamente aceptables" de acuerdo con la invención incluyen formas de sales de ácido o de base no tóxicas y terapéuticamente activas que los compuestos de la fórmula (I) son capaces de formar.
- 25 La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) que se presenta en su forma libre como una base puede obtenerse al tratar la base libre con un ácido apropiado, tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un hidroháluro, tal como clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acético, trifluoroacético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.
- 30 Los compuestos de la fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sales de adición de base no tóxicas y terapéuticamente activas, p. ej., sales de metales o de amina, mediante el tratamiento con las bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares,
- 35 sales con bases orgánicas, p. ej., N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.
- Y a la inversa, dichas formas de sales se pueden convertir en las formas libres mediante el tratamiento con una base o ácido apropiados.
- 40 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales pueden estar en forma de solvato, que está incluido dentro del alcance de la presente invención. Dichos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.
- Los compuestos de la fórmula (I) y/o sus intermedios pueden tener al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, en donde dicha notación R y S se utiliza en correspondencia con las reglas descritas en *Pure Appl. Chem.*, 45 (1976) 11-30. Por lo tanto, la invención también se refiere a todas las formas estereoisoméricas, tales como las formas enantioméricas y diastereoisoméricas de los
- 45 compuestos de la fórmula (I) o las mezclas de los mismos (incluidas todas las posibles mezclas de estereoisómeros). Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos pretende abarcar ese compuesto en cada una de sus posibles formas isoméricas y mezclas de las mismas, a menos que se mencione específicamente la forma isomérica concreta. La expresión "enantioméricamente puro", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a los compuestos que tienen un exceso enantiomérico (ee) superior al 95 %.
- 50 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no se

indica explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que tales formas estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden preparar de forma análoga a los métodos convencionales como los entiende el experto en la técnica de la química orgánica sintética.

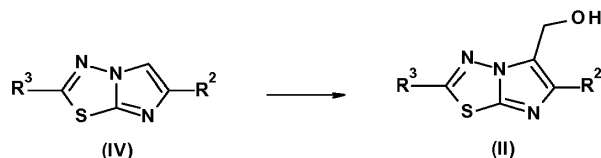
- 5 Según una realización, los compuestos que tienen la fórmula general (I) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con una urea de la fórmula (III) según la ecuación:



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

- 10 Esta reacción se puede llevar a cabo con un ácido, tal como el ácido p-toluensulfónico en un solvente aprótico como el sulfolano a alta temperatura.

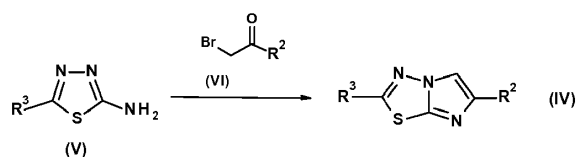
Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar mediante la hidroximetilación de un compuesto de la fórmula (IV) de acuerdo con la ecuación:



en donde R² y R³ tienen la misma definición que la definida anteriormente para los compuestos de la fórmula (I).

- 15 Esta reacción se puede realizar con un agente formilante, tal como el paraformaldehído, en condiciones ácidas en un solvente polar, tal como el dioxano a 100°C, o de acuerdo con cualquier otro método conocido por el experto en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden sintetizar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (V) con un derivado del bromo de la fórmula (VI) de acuerdo con la ecuación:

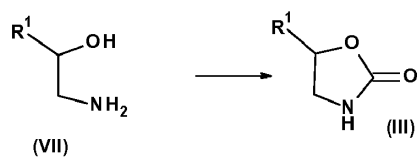


- 20 en donde R² y R³ tienen la misma definición que la descrita anteriormente para los compuestos de la fórmula (I).

Esta reacción se puede realizar con los procedimientos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la técnica.

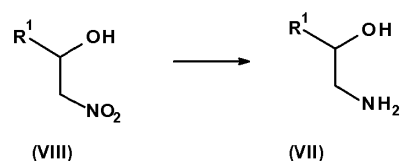
Los compuestos de la fórmula (V) y los compuestos de la fórmula (VI) están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse de acuerdo con algún método conocido por el experto en la técnica.

- 25 Según una realización, los compuestos de la fórmula (III) pueden prepararse mediante la ciclación de un compuesto de la fórmula (VII) según la ecuación:



Esta reacción se puede realizar con el 1,1'-carbonildiimidazol en un solvente polar, tal como el tetrahidrofurano, en presencia de una base, tal como el hidruro de sodio, a temperatura ambiente o mediante el uso de los procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar mediante la reducción de un compuesto de la fórmula (VIII) de acuerdo con la ecuación



en donde R¹ tiene la misma definición que la definida anteriormente.

- 5 Esta reacción se puede llevar a cabo con un reductor, tal como, pero sin limitarse a ellos, hidrógeno en presencia de un catalizador tal como el paladio sobre carbón en un solvente polar tal como el etanol, o por otros procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

- 10 Los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de aldehídos o alcoholes disponibles en el mercado, en los que R¹ tiene la misma definición que la definida anteriormente según cualquier secuencia de reacción conocida por el experto en la técnica.

Los compuestos de la presente invención son para uso como medicamento, para el tratamiento de la epilepsia, epileptogénesis, trastornos convulsivos, convulsiones, en concreto, para las crisis comiciales que no responden al tratamiento.

- 15 Las convulsiones se pueden clasificar como insensibles cuando un paciente no se mantiene sin convulsiones durante 12 meses o más con el tratamiento más avanzado con dos o más fármacos antiepilépticos a las dosis máximas toleradas. La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por su nombre en inglés) ha definido la epilepsia farmacorresistente como "el fracaso de los ensayos adecuados de dos pautas de FAE tolerados, elegidos y utilizados apropiadamente (ya sea como monoterapias o en politerapias) para lograr una ausencia sostenida de convulsiones".

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

El compuesto se administra por comodidad en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada, que incluye, pero no se limita a ellas, una que contiene de 1 a 2000 mg, preferiblemente de 1 a 1000 mg, más preferiblemente de 1 a 500 mg, del ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

- 25 El término "tratamiento", tal y como se usa en la presente memoria, incluye un tratamiento curativo y un tratamiento profiláctico.

Por "curativo" se entiende la eficacia para el tratamiento de un episodio sintomático actual de un trastorno o afección.

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

- 30 El término "epilepsia", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a una afección neurológica crónica caracterizada por crisis epilépticas recurrentes no provocadas. Una crisis epiléptica es la manifestación de una descarga sincronizada anómala y excesiva de un conjunto de neuronas cerebrales; sus manifestaciones clínicas son repentinas y transitorias. El término "epilepsia" tal y como se usa en la presente memoria también puede referirse a un trastorno del funcionamiento cerebral caracterizado por la aparición periódica de convulsiones. Las convulsiones pueden ser "no epilépticas" cuando se desencadenan en un cerebro normal por afecciones tales como fiebre alta o la exposición a toxinas, o "epilépticas" cuando aparecen sin una provocación evidente.

El término "convulsión", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a una alteración transitoria del comportamiento debido a la descarga desordenada, sincronizada y rítmica de poblaciones de neuronas cerebrales.

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

- 40 Por supuesto, la actividad en cualquiera de las indicaciones mencionadas anteriormente puede determinarse cuando se llevan a cabo ensayos clínicos adecuados de una manera conocida por un experto en la técnica relevante para la indicación en concreto y/o en el diseño de los ensayos clínicos en general.

Para el tratamiento de las enfermedades, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse a una dosis diaria eficaz y se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica.

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

Para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, uno o más de los compuestos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se mezclan íntimamente con un diluyente o vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica conocidas por el facultativo experto.

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

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

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

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

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

- 20 Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar para la administración parenteral están en forma convencional, tales como soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, por lo general contenidas en ampollas, jeringuillas desechables, viales de vidrio o plástico, o recipientes para infusión.

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

Estas formas farmacéuticas se preparan con los métodos que los farmacéuticos utilizan habitualmente.

- 30 La cantidad de ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas puede caer dentro de un amplio margen de concentraciones y depende de numerosos factores, tales como el sexo, la edad, el peso y el estado médico del paciente, así como del método de administración. Por tanto, la cantidad del compuesto de la fórmula (I) en las composiciones para la administración oral es de al menos el 0,5 % en peso y puede llegar al 80 % en peso con respecto al peso total de la composición.

- 35 De acuerdo con la invención, también se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse solos o en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos adicionales que pueden citarse para su uso en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención son antivíricos, antiespásticos (por ejemplo, baclofeno), antieméticos, agentes estabilizadores del estado de ánimo, antimaníacos, analgésicos (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, paracetamol), analgésicos narcóticos, anestésicos tópicos, analgésicos opioides, sales de litio, antidepresivos (p. ej., mianserina, fluoxetina, trazodona), antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina, desipramina), anticonvulsivos (p. ej., ácido valproico, carbamazepina, fenitoína), antipsicóticos (p. ej., risperidona, haloperidol), neurolépticos, benzodiazepinas (por ejemplo, diazepam, clonazepam), fenotiazinas (por ejemplo, clorpromazina), bloqueadores de los canales de calcio, anfetamina, clonidina, lidocaína, mexiletina, capsaicina, cafeína, quetiapina, antagonistas de la serotonina, betabloqueantes, antiarrítmicos, triptanos, derivados del alcaloide del cornezuelo y amantadina.

- 45 Para las composiciones orales, la dosis diaria está en el intervalo de 1 mg a 2000 mg de los compuestos de la fórmula (I). Preferiblemente en el intervalo de 1 mg a 1000 mg de los compuestos de la fórmula (I), lo más preferiblemente de 1 mg a 500 mg.

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

- 55 La dosis diaria puede caer dentro de un amplio margen de unidades de dosificación del compuesto de la fórmula (I) y generalmente está en el margen de 1 a 2000 mg, preferiblemente de 1 a 1000 mg. Sin embargo, debe entenderse que las dosis específicas se pueden adaptar a casos particulares en función de los requisitos individuales, a criterio del médico.

Los compuestos de fijación a las proteínas SV2 que dan a conocer en esta invención y los derivados marcados de los mismos pueden ser útiles como patrones y reactivos a la hora de determinar la capacidad que tienen los compuestos analizados (por ejemplo, un producto farmacéutico potencial) para unirse a las proteínas SV2.

5 Los derivados marcados de los ligandos de las proteínas SV2 que dan a conocer en esta invención también pueden ser útiles como radiotrazadores para la formación de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) o para la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT).

Por lo tanto, la presente invención da a conocer además ligandos marcados como herramientas para cribar quimiotecas para el descubrimiento de posibles sustancias farmacéuticas, en concreto, para el tratamiento y la prevención de las afecciones presentadas en la presente memoria, sobre la base de una fijación más potente a las proteínas SV2, para localizar las proteínas SV2 en los tejidos y para caracterizar las proteínas SV2 purificadas. Las proteínas SV2 incluyen SV2A, SV2B y SV2C, por lo que SV2A es el sitio de unión para el fármaco anticonvulsivo levetiracetam y sus análogos. Las isoformas de SV2, SV2A, SV2B o SV2C, pueden obtenerse de tejidos, especialmente del cerebro, de cualquier especie de mamífero, incluidos los humanos, las ratas o los ratones. Como alternativa, las isoformas pueden ser versiones clonadas de cualquier especie de mamífero, incluidos los humanos, las ratas y los ratones, expresadas heterológamente y utilizadas para los ensayos. El método de cribado comprende exponer las membranas cerebrales, tales como las membranas cerebrales de mamíferos o humanos, o las líneas celulares que expresan las proteínas SV2 o fragmentos de las mismas, sobre todo SV2A y SV2C, pero que incluyen SV2B, a un posible agente e incubar las membranas o las proteínas o los fragmentos y el agente con un compuesto marcado de la fórmula (I). El método comprende además determinar si la unión del compuesto de la fórmula (I) a la proteína está inhibida por el posible agente, con lo que así se identifican los compañeros de unión para la proteína. Por lo tanto, los ensayos de cribado permiten la identificación de nuevos fármacos o compuestos que interactúan con las proteínas SV2. La presente invención también da a conocer los ligandos fotoactivables de las proteínas SV2.

Los ligandos marcados también se pueden usar como herramientas para valorar el estado conformacional de las proteínas SV2 después de la solubilización, purificación y cromatografía. Los ligandos marcados pueden estar marcados directa o indirectamente. Los ejemplos de las etiquetas adecuadas incluyen una radiomarcación, tal como ^3H , un marcador fluorescente, una enzima, europio, biotina y otros marcadores convencionales para los ensayos de este tipo.

Los compuestos marcados de la fórmula (I) son útiles en los métodos como sondas en los ensayos para identificar nuevos compuestos o agentes que se unen a las proteínas SV2 (SV2A, SV2B y SV2C). En tales realizaciones del ensayo, los ligandos pueden usarse sin modificación o pueden modificarse de diversas formas; por ejemplo, mediante marcación, tal como la unión covalente o no covalente a un resto que proporciona directa o indirectamente una señal detectable. En cualquiera de estos ensayos, los materiales pueden estar marcados directa o indirectamente. Las posibilidades de etiquetado directo incluyen grupos de etiquetas tales como: radiomarcadores que incluyen, entre otros, [^3H], [^{14}C], [^{32}P], [^{35}S] o [^{125}I], enzimas tales como peroxidasa y fosfatasa alcalina, y marcadores fluorescentes capaces de monitorizar el cambio en la intensidad de la fluorescencia, el desplazamiento de la longitud de onda o la polarización de la fluorescencia, que incluyen, entre otros, fluoresceína o rodamina. Las posibilidades de marcación indirecta incluyen la biotilación de un constituyente seguida de la unión a la avidina acoplada a uno de los grupos marcadores anteriores, o el uso de anticuerpos contra el ligando. Los compuestos también pueden incluir espaciadores o conectores en los casos en que los compuestos deban unirse a un soporte sólido. Para identificar los agentes o compuestos que compiten o interaccionan con los ligandos marcados de acuerdo con la invención por unirse a las proteínas SV2 (sobre todo SV2A y SV2C), se pueden usar células intactas, fragmentos celulares o de membrana que contienen SV2A o SV2C, o la proteína SV2 completa o un fragmento de la misma. El agente o compuesto se puede incubar con las células, membranas, proteína SV2, o fragmentos, antes, al mismo tiempo 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 los ensayos de cribado de alto rendimiento (HTS, por su nombre en inglés) que controlan la unión del levetiracetam o la unión de derivados o análogos del mismo a las proteínas SV2 o a los fragmentos de las mismas. En muchos programas de selección de fármacos que analizan colecciones de compuestos, son deseables los ensayos de alto rendimiento para elevar al máximo el número de compuestos examinados en un período de tiempo dado. Dichos ensayos de cribado pueden usar células intactas, fragmentos celulares o de membrana que contienen SV2, así como sistemas acelulares o sin membrana, como los que se pueden derivarse con proteínas purificadas o semipurificadas. La ventaja del ensayo con fragmentos de membrana que contienen SV2 o proteínas y péptidos de SV2 purificados es que los efectos de la intoxicación celular y/o la biodisponibilidad del compuesto problema suelen poder ignorarse, para que el ensayo se pueda centrar principalmente en el efecto del fármaco en la diana molecular como puede ponerse de manifiesto en una inhibición de, por ejemplo, la unión entre dos moléculas. El ensayo puede formularse para detectar la capacidad que tiene un agente o compuesto problema para inhibir la unión del ligando marcado según la invención a SV2 o a un fragmento de SV2 o del levetiracetam marcado, o derivados o análogos del mismo, a SV2 o a un fragmento de la proteína SV2. La inhibición de la formación de los complejos puede detectarse mediante una serie de técnicas diferentes, tales como los ensayos de filtración, FlashPlate® (Perkin Elmer), ensayos de centelleo por proximidad (SPA, GE). Para los cribados de alto rendimiento (HTS), el ensayo de centelleo por proximidad que utiliza microesferas recubiertas con membranas biológicas o FlashPlate® recubiertas con membranas biológicas son métodos poderosos que no requieren etapas de separación ni de lavado.

5 Un problema que se puede afrontar al desarrollar compuestos para su uso en algún tratamiento es la capacidad que tienen ciertos compuestos (fármacos desencadenantes), que podrían coadministrarse junto con los compuestos de la presente invención (fármacos víctimas), para inducir las enzimas de tipo CYP450, en concreto el CYP3A4/5. La inducción de tales enzimas por los fármacos desencadenantes podría afectar la exposición del fármaco víctima, cuando es metabolizado principalmente por las enzimas de tipo CYP450 y el CYP3A4/5 en concreto, con lo que se podría alterar su perfil de eficacia. Por lo tanto, es deseable desarrollar compuestos que tengan pocas probabilidades de ser metabolizados por las enzimas de tipo CYP3A4/5.

10 La contribución del CYP3A4/5 al metabolismo total de los compuestos de acuerdo con la presente invención se ha evaluado al calcular la relación entre la eliminación de hepatocitos humanos en ausencia y presencia de un inhibidor selectivo del CYP3A4/5, tal como la azamulina.

Cuando se comprueban en este ensayo de acuerdo con el protocolo descrito en la presente solicitud de patente, una fracción de los compuestos de acuerdo con la presente invención acaban metabolizados por el CYP3A4/5 ($F_{m.CYP3A4/5}$), normalmente inferior al 40 %, lo que disminuye al mínimo el riesgo de interacciones farmacológicas cuando se coadministra con los inductores de los CYP450.

15 **Apartado experimental**

Abreviaturas/reactivos recurrentes

Ac: acetilo

ACN: acetonitrilo

Salmuera: solución acuosa saturada de cloruro de sodio

20 *n*Bu: n-butilo

*t*Bu: *tert*-butilo

Bz: benzoilo

VC: volúmenes de columna

DCM: diclorometano

25 DMF: *N,N*-Dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetilo

Et: etilo

EtOH: etanol

Et₂O: éter dietílico

30 EtOAc: acetato de etilo

h: Hora

HPLC: cromatografía líquida de alta presión

LC: cromatografía líquida

LCMS: espectrometría de masas (MS) acoplada a cromatografía líquida (LC)

35 MeOH: metanol

min: minutos

RMN: resonancia magnética nuclear

*i*PrOH: isopropanol

PTSA: ácido *p*-toluensulfónico

40 TA: temperatura ambiente

SFC: Cromatografía de fluidos supercríticos

THF: Tetrahidrofurano

TLC: Cromatografía en capa fina

En la presente solicitud, se emplea el nombre de la IUPAC (o el nombre generado a partir de Accelerlys Draw 4.0) de los compuestos.

5 Métodos analíticos

10 Todas las reacciones en las que intervienen reactivos sensibles a la humedad o al aire se realizaron en una atmósfera de nitrógeno o argón con el uso de solventes y material de vidrio secos. Los experimentos que requieren la irradiación de microondas se realizan en un horno microondas Biotage Initiator Sixty actualizado con la versión 2.0 del programa operativo. Los experimentos se llevan a cabo de manera que se alcance la temperatura necesaria lo más rápido posible (potencia máxima de irradiación: 400 W, sin refrigeración externa). Los solventes y reactivos comerciales se utilizaron generalmente sin purificación adicional, incluidos los solventes anhidros cuando sea apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, o AcroSeal™ de ACROS Organics). En general, tras las reacciones se realizaron análisis por cromatografía en capa fina, HPLC o espectrometría de masas.

15 Los análisis por HPLC se realizan con un sistema de HPLC de la serie 1100 de Agilent montado con una columna XBridge MS C18, 5 µm, 150 × 4,6 mm de Waters. El gradiente va desde el 100 % del solvente A (agua/ACN/solución de formiato de amonio 85/5/10 (v/v/v)) hasta el 100 % del solvente B (agua/ACN/solución de formiato de amonio 5/85/10 (v/v/v)) durante 6 min, con retención de 5 minutos cuando B está al 100 % . El flujo del caudal se establece en 8 ml/min durante 6 min, luego se incrementa a 3 ml/min durante 2 min con una retención a los 3 ml/min durante 3 minutos. Se utiliza una fracción de 1/25 justo antes de la fuente de API. La cromatografía se lleva a cabo a 45°C. La solución de formiato de amonio (pH de aproximadamente 8,5) se prepara mediante la disolución del formiato de amonio (630 mg) en agua (1 l) y la adición del hidróxido de amonio al 30 % (500 µl).

20 Resultará evidente para el experto en la técnica que pueden obtenerse diferentes tiempos de retención para los datos de LC si se utilizan diferentes condiciones analíticas.

Las mediciones de espectrometría de masas en modo LCMS se realizan de la siguiente manera:

25 - Para la elución básica, los análisis se realizan con:

30 Para el análisis por LCMS se utiliza un espectrómetro de masas con cuadrupolo simple QDA de Waters. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y una UPLC Acquity Hclass con un detector de matriz de diodos (200 a 400 nm). Los datos se adquieren en un barrido completo de la MS desde m/z 70 a 800 en modo positivo con una elución básica. La separación de la fase inversa se lleva a cabo a 45°C en una columna Acquity UPLC BEHC18 de 1,7 µm (2,1 × 50 mm) de Waters para la elución básica. El gradiente de elución se realiza con agua/ACN/formiato de amonio (95/5/63 mg/l) (solvente A) y ACN/agua/formiato de amonio (95/5/63 mg/l) (solvente B). Volumen de inyección: 1 µl. Flujo total en MS.

Programa básico "4 min"

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Flujo (ml/min)
0	99	1	0,4
0,3	99	1	0,4
3,2	0	100	0,4
3,25	0	100	0,5
4	0	100	0,5

35 Programa básico "10 min"

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Flujo (ml/min)
0	99	1	0,4
0,8	99	1	0,4
5,3	0	100	0,4
5,35	0	100	0,5
7,30	0	100	0,5

- Para la elución ácida, se realizan los análisis con:

5 Para el análisis por LCMS se utiliza un espectrómetro de masas cuadrupolo simple QDA de Waters. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y una UPLC Acquity Hclass con un detector de matriz de diodos (200 a 400 nm). Los datos se adquieren en un barrido completo de la MS desde m/z 70 a 800 en modo positivo con una elución ácida. La separación de fase inversa se lleva a cabo a 45°C en una columna Acquity UPLC HSS T3 de 1,8 µm (2,1 × 50 mm) de Waters para la elución ácida. El gradiente de elución se realiza con agua/ACN/TFA (95/5/0,5 ml/l) (solvente A) y ACN (solvente B). Volumen de inyección: 1 µl. Flujo total en MS.

Programa ácido "4 min"

Tiempo (min)	A (%)	B(%)	Flujo (ml/min)
0	99	1	0,4
0,3	99	1	0,4
3,2	5	95	0,4
3,25	5	95	0,5
4	5	95	0,5

10 **Programa ácido "10 min"**

Tiempo (min)	A (%)	B(%)	Flujo (ml/min)
0	99	1	0,4
0,8	99	1	0,4
5,3	5	95	0,4
5,35	5	95	0,5
7,30	5	95	0,5

Los materiales brutos se pudieron purificar mediante cromatografía en fase normal, cromatografía en fase inversa (ácida o básica), separación quiral o retrocristalización.

15 La cromatografía de fase inversa normal se realiza con columnas de gel de sílice (gel de sílice de malla 100:200 o columnas Puriflash®-50SIHC-JP de Interchim).

La cromatografía preparativa en fase inversa se realiza de la siguiente manera:

20 • La purificación por LCMS (modo básico, LCMS preparativa) con un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo SQD o QM de Waters se usa para la purificación por LCMS. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y una bomba cuaternaria de Waters con controlador de LC preparativa con un detector de matriz de diodos (210 a 400 nm).

Parámetros de la MS: Voltaje capilar de la ESI 3 kV. Voltaje del cono y del extractor 10. Temperatura del bloque de la fuente 120°C. Temperatura de desolvatación 300°C. Flujo de gas del cono 30 l/h (nitrógeno), flujo del gas de desolvatación 650 l/h. Los datos se adquieren en un barrido completo de la MS desde m/z 100 a 700 en modo positivo con una elución ácida o básica.

25 *Parámetros de la LC:* La separación en fase inversa se lleva a cabo a TA en una columna XBridge prep OBD C18 (5 µm, 30 × 50 mm) (elución básica). La elución en gradiente se realiza con agua (solvente A), ACN (solvente B), bicarbonato de amonio en agua 8 g/l + 500 µl/l de NH₄OH al 30 % (solvente C) (pH 8,5). Velocidad de flujo de la HPLC: 35 ml/min a 60 ml/min, volumen de la inyección: 1 ml. La relación de la división se ajusta a ±1/6000 para la MS.

Tiempo (min)	A (%)	B(%)	C (%)	Flujo (ml/min)
0	85	5	10	35
1	85	5	10	35
7	5	85	10	35
9	5	95	0	60
12	5	95	0	60

Tiempo (min)	A (%)	B(%)	C (%)	Flujo (ml/min)
12,5	85	5	10	35
16	85	5	10	35

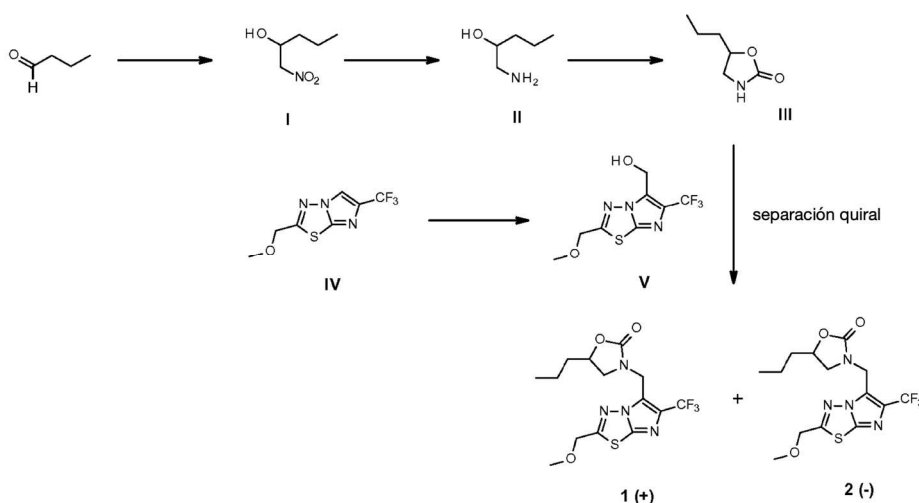
Las separaciones cromatográficas quirales preparativas se realizan con el uso de instrumentos de cromatografía en fase líquida o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) con diversas mezclas de alcoholes inferiores y alcanos lineales, ramificados o cíclicos de C₅ a C₈ a 360 ml/min. Las mezclas de los solventes y las columnas se describen en cada uno de los procedimientos. Los productos se suelen secar al vacío antes de los análisis finales y se someten a pruebas biológicas.

Los espectros de la RMN se registran en un espectrómetro de RMN AVANCEIII 400 MHz-Ultrashield de BRUKER equipado con una estación de trabajo de Windows 7 Professional en la que se ejecuta el programa informático Topspin 3.2 y una sonda de banda ancha de doble resonancia de 5 mm (PABBI 1H/19F-BB Z-GRD Z82021/0075) o una sonda de resonancia triple de 1 mm (PATXI 1H/D-13C/15N Z-GRD Z868301/004). Los compuestos se estudiaron en una solución de DMSO-*d*₆, o CDCl₃ a una temperatura de la sonda de 300 K y a una concentración de 10 mg/ml. El instrumento está bloqueado en la señal de deuterio de DMSO-*d*₆ o CDCl₃. Los desplazamientos químicos se dan en ppm campo abajo del TMS (tetrametilsilano) tomado como patrón interno.

Las rotaciones ópticas ([α]_D) se midieron en un polarímetro 341 de PERKIN-ELMER en una cubeta (l = 1 dm) a una concentración de 10 mg/ml, a una temperatura mencionada en los ejemplos específicos, a 589 nm (lámpara de sodio).

Los siguientes ejemplos ilustran cómo se pueden sintetizar los compuestos cubiertos por la fórmula (I). Se dan a conocer únicamente con fines ilustrativos y no pretenden, ni deben interpretarse, como limitantes de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1. Síntesis de la (+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona 1 y de la (-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona 2



1.1 Síntesis del 1-nitropentán-2-ol I

Una mezcla de butiraldehído (CAS: 123-72-8, 1 eq., 5,0 g, 69,3 mmol) y de carbonato de potasio (1 eq., 9,68 g, 69,3 mmol) en nitrometano (95 ml) se agitó a 50°C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad para dar un aceite marrón. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage Isolera Four (columna de gel de sílice KP-SNAP de 100 g con diclorometano al 100 % durante 12 VC) y las fracciones puras se evaporaron hasta la sequedad para dar el 1-nitropentán-2-ol I (4,7 g, 35,0 mmol) como un aceite incoloro.

Rendimiento: 51 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,26 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J = 12,2, 3,2 Hz, 1 H), 4,31 (dd, J = 12,1, 9,3 Hz, 1 H), 4,09 (ddt, J = 8,9, 5,9, 3,2 Hz, 1 H), 1,47-1,23 (m, 4 H), 0,95-0,77 (m, 3 H).

1.2 Síntesis del 1-aminopentán-2-ol II

Una solución de 1-nitropentán-2-ol I (1 eq., 200 mg, 1,5 mmol) en etanol (8 ml) se hidrogenó en un cartucho de Pd/C

al 10 %, a 50°C, con presión de H₂ (50 bar) en un reactor H-Cube durante 1 h (flujo: 1 ml/min, 7,5 ciclos). La mezcla bruta se evaporó hasta la sequedad y se secó a alto vacío para dar el 1-aminopentán-2-ol **II** (140 mg, 1,22 mmol) como un aceite incoloro. El compuesto bruto obtenido se usó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

5 Rendimiento: 81 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,37-3,25 (m, 1 H), 2,52 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 2,37 (dd, J = 12,6, 7,3 Hz, 1 H), 1,45-1,20 (m, 4 H), 0,93-0,79 (m, 3 H).

1.3 Síntesis de la 5-propiloxazolidín-2-ona **III**

10 A una solución de 1-aminopentán-2-ol **II** (1 eq., 1,0 g, 9,2 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (1 eq., 1,6 g, 9,7 mmol) en THF (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,1 eq., 23 mg, 0,92 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante 24 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad para dar un aceite amarillo. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida Biotage Isolera Four (50 g de columna de gel de sílice KP-SNAP en un gradiente del 0 % al 10 % de metanol en diclorometano a lo largo de 10 VC) y las fracciones puras se evaporaron hasta la sequedad para dar la 5-propiloxazolidín-2-ona **III** (990 mg, 7,59 mmol) como un sólido blanco.

Rendimiento: 82 %

LC/MS: [M + H]⁺ = 130,1

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,98 (s, 1 H), 4,73-4,55 (m, 1 H), 3,65 (td, J = 8,4, 0,8 Hz, 1 H), 3,22 (ddd, J = 8,2, 7,2, 0,9 Hz, 1 H), 1,87-1,70 (m, 1 H), 1,69-1,32 (m, 3 H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

1.4 Síntesis del [2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **V**

25 En un tubo sellado, se mezclaron 2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **IV** (CAS: 1294001-16-3, solicitud de patente internacional WO 2012/143117, 1 eq., 2,0 g, 8,4 mmol), paraformaldehído (6,0 eq., 1,52 g, 50,6 mmol) y una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 N) (1,0 equiv., 4,2 ml, 8,4 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 18 h y la reacción se comprobó por LC/MS. La mezcla bruta se enfrió a TA y se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que el pH = 6-7. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (tres veces) y la combinación de las capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage Isolera Four (columna de gel de sílice KP-SNAP de 100 g en un gradiente de metanol del 0 % al 10 % en diclorometano a lo largo de 15 VC) para dar el [2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol (1,06 g, 3,5 mmol) **V** como un sólido beis. El compuesto se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

Rendimiento: 41 %

LC/MS: [M + H]⁺ = 268,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,04 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 2,32 (t, J = 6,3 Hz, 1 H).

35 **1.5 Síntesis de la (+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **1** y la (-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **2****

40 A una mezcla de [2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **V** (1 eq., 200 mg, 0,74 mmol) y 5-propiloxazolidín-2-ona **III** (2 eq., 190 mg, 1,48 mmol) en sulfolano (3 ml), se le añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1 eq., 152 mg, 0,74 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. La mezcla bruta se purificó directamente mediante HPLC preparativa en fase inversa (condiciones básicas) para dar un sólido beis (155 mg del racemato) que se purificó mediante SFC quiral (fase WhelkO1 (R, R), 50 × 227 mm / Cosolvente de CO₂/EtOH al 20% / 30°C / 360 ml/min). Las fracciones más puras se evaporaron hasta la sequedad para dar la (+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **1** (primer eluido, 56 mg, 0,15 mmol) y la (-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **2** (segundo eluido, 56 mg, 0,15 mmol) como aceites incoloros.

Rendimientos: 20 %

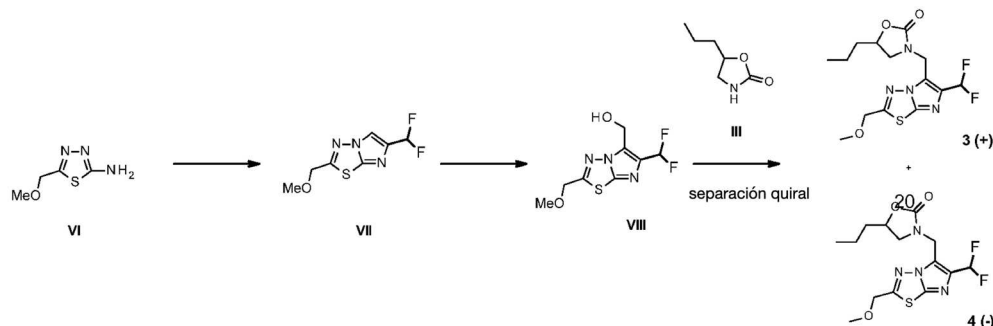
LC/MS: [M + H]⁺ = 379,4

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,84 (s, 2 H), 4,74 (qd, J = 15,8, 1,2 Hz, 2 H), 4,44 (dtd, J = 8,3, 7,0, 5,4 Hz, 1 H), 3,54 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,08 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1 H), 1,62-1,45 (m, 2 H), 1,28 (dddd, J = 16,1, 13,6, 8,4, 4,0 Hz, 1 H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

Alfa-D (1, MeOH, 10 mg/ml, 26,5°C) = +27,0

Alfa-D (2, MeOH, 10 mg/ml, 26,5°C) = -26,2

Ejemplo 2. (+)-3-[[6-(Difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona 3 y (-)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona 4



5

1.5 Síntesis del 6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol VII

A una solución de 5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina **VI** (CAS: 15884-86-3, 1,0 eq., 6,5 g, 45 mmol) en DMF (100 ml), a 100°C, se le agregó gota a gota una solución de 3-bromo-1,1-difluoro-propán-2-ona (CAS: 883233-85-0, 1,05 eq., 8,1 g, 47 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h y se comprobó que se había completado por LC/MS. Se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (tres veces). La combinación de las capas orgánicas se lavó con agua (cinco veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad para dar un sólido marrón (7,6 g). El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage Isolera Four (columna de gel de sílice KP-SNAP de 100 g en un gradiente del 0 % al 5 % de metanol en diclorometano a lo largo de 12 VC) y las fracciones puras se evaporaron a alto vacío para dar el 6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **VII** (3,95 g, 17,8 mmol) como un sólido naranja.

Rendimiento: 40 %

LC/MS: [M + H]⁺ = 220,2

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,53 (t, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,01 (t, *J* = 54,6 Hz, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 3,43 (s, 3 H).

1.6 Síntesis del [6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol VIII

En un tubo sellado, se mezclaron 6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **VII** (1,0 eq., 3,95 g, 18,0 mmol), paraformaldehído (6,0 eq., 3,24 g, 108 mmol) y una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 N) (0,9 equiv., 8,1 ml, 16,2 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 3,5 h y la reacción se comprobó mediante LC/MS. La mezcla bruta se enfrió a TA y se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que el pH = 6-7. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (tres veces) y la combinación de las capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida Biotage Isolera Four (columna de gel de sílice KP-SNAP de 100 g en un gradiente de metanol del 0 % al 10 % en diclorometano a lo largo de 15 VC) para dar un aceite amarillo (3 g) que se purificó por segunda vez por HPLC en fase inversa (KROMASIL-Eternity XT C₁₈ 10 μm / gradiente de ACN/H₂O/NH₄OH de 20/80/0,1 a 50/50/0,1). Las fracciones más puras se evaporaron hasta la sequedad para dar el [6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **VIII** (2 g, 8,02 mmol) como un sólido blanco.

Rendimiento: 45 %

LC/MS: [M + H]⁺ = 250,2

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,11 (t, *J* = 53,6 Hz, 1 H), 5,47 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,79 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 3,44 (d, *J* = 0,9 Hz, 3 H).

1.7. Síntesis de la (+)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona 3 y la (-)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona 4

A una mezcla de [6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **VIII** (1 eq., 200 mg, 0,8 mmol) y 5-propiloxazolidín-2-ona **III** (2 eq., 206 mg, 1,6 mmol) en sulfolano (3 ml), se le añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1 eq., 152 mg, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante 3,5 h. La mezcla bruta se purificó directamente mediante HPLC preparativa en fase inversa (condiciones básicas) para dar un sólido beis (216 mg del racemato) que se purificó mediante SFC quiral (fase WhelkO1 (R, R), 50 × 227 mm / Cosolvente de CO₂/EtOH al 20 %

40

/ 30°C / 360 ml/min). Las fracciones más puras se evaporaron hasta la sequedad para dar la (+)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **3** (primer eluido, 54 mg, 0,15 mmol, 19 % de rendimiento) y la (-)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **4** (segundo eluido, 52 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 18 %) como aceites incoloros.

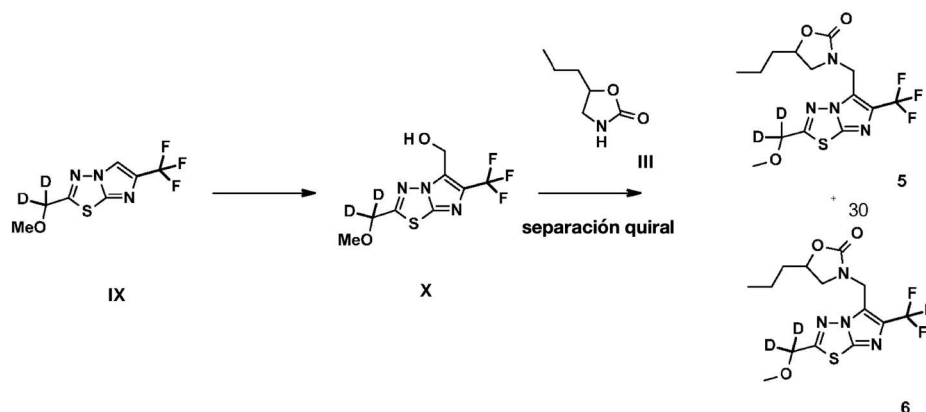
5 Rendimientos: 19 % (**3**) y 18 % (**4**)

LC/MS: [M + H]⁺ = 361,4

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,12 (t, J = 53,5 Hz, 1 H), 4,83 (d, J = 0,9 Hz, 2 H), 4,81-4,66 (m, 2 H), 4,46 (dtd, J = 8,4, 7,0, 5,5 Hz, 1 H), 3,56 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,09 (dd, J = 8,4, 7,0 Hz, 1 H), 1,65-1,42 (m, 2 H), 1,39-1,17 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

10 Alfa-D (**3**, MeOH, 10 mg/ml, 27,7 ° C) = +17.2

Ejemplo 3. Síntesis de la (+)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **5 y la (-)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **6****



15 3.1 Síntesis del [2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol X

Una solución de 2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **IX** (solicitud de patente internacional WO2011047860, 1,0 eq., 1,25 g, 5,24 mmol), paraformaldehído (6,0 equiv., 943 mg, 31,45 mmol) y ácido clorhídrico (1,0 eq., 2,6 ml, 5,24 mmol) en 1,4-dioxano (2,6 ml) se agitó a 100°C durante 18 h. Se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La combinación de las capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad para dar un aceite amarillo. El compuesto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida Biotage Isolera Four (50 g de columna de gel de sílice KP-SNAP desde diclorometano al 100 % a metanol al 10 % en diclorometano a lo largo de 15 VC) para dar un sólido marrón que se purificó mediante cromatografía de fase inversa en modo básico. La fracción más pura se evaporó hasta la sequedad para dar el [2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **X** (475 mg, 1,73 mmol) como un sólido blanco.

Rendimiento: 33 %

LC/MS: [M + H]⁺ = 270,01

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,56 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,44 (s, 3 H).

30 3.2 Síntesis de la (+)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **5** y la (-)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **6**

A una mezcla de [2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **X** (1,0 eq., 200 mg, 0,74 mmol) y 5-propiloxazolidín-2-ona **III** (2,0 eq., 190 mg, 1,47 mmol) en sulfolano (0,2 M, 3,5 ml), se le añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1,0 eq., 140 mg, 0,73 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. El compuesto bruto se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa en condiciones básicas para dar un aceite amarillo (172 mg). La mezcla de enantiómeros se purificó mediante SFC quiral (W (3 μm) * EtOH al 50 %-heptano al 50 %-DEA al 0,1 %) para dar la (+)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **5** (75 mg, 0,20 mmol) y la (-)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **6** (72 mg, 0,19 mmol) como aceites incoloros.

40

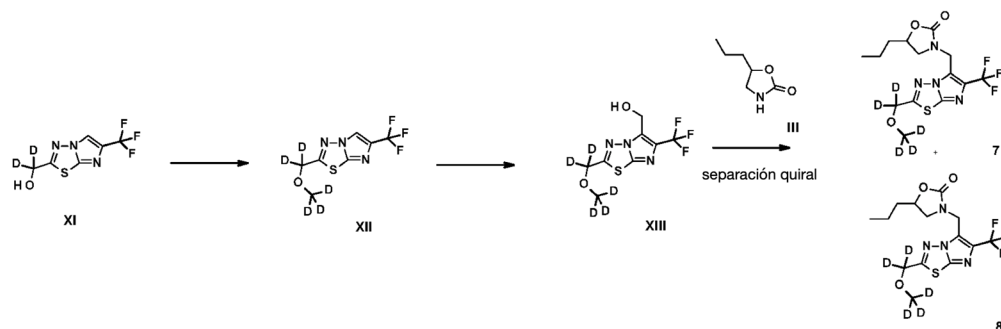
Rendimiento global: 52 % (26,5 % + 25,5 %)

LC/MS: $[M + H]^+ = 381,11$

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,00-4,75 (m, 2 H), 4,51-4,40 (m, 1 H), 3,51 (s, 4 H), 3,04 (dd, $J = 8,4, 7,4$ Hz, 1 H), 1,76-1,66 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,48-1,29 (m, 2 H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H).

5 Alfa-D (**5**, MeOH, 10 mg/ml, 25°C) = +17,6

Ejemplo 4. Síntesis de la (+)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **7 y la (-)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **8****



10 4.1 Síntesis del -[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **XII**

A una solución de dideuterio-[6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il]metanol **XI** (solicitud de patente internacional WO2011047860, 1,0 eq., 3,25 g, 13,0 mmol) en metanol (100 ml), a temperatura ambiente, se le añadió óxido de plata (1,3 eq., 3,9 g, 16,9 mmol) y yodometano- d_3 (4,0 eq., 3,23 ml, 52,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 20 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho filtrante de Celite y se evaporó hasta la sequedad. Se le añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La combinación de las capas orgánicas se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta la sequedad para dar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage Isolera Four (100 g de columna de gel de sílice KP-SNAP desde diclorometano al 100 % a metanol al 5 % en diclorometano a lo largo de 15 VC) para dar el 2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **XII** (2,11 g, 7,4 mmol) como un sólido blanco.

Rendimiento: 57 %

LC/MS: $[M + H]^+ = 243,08$

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,90 (s, 1 H).

25 4.2 Síntesis del [2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **XIII**

Una solución de 2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol **XII** (1,0 eq., 1,0 g, 4,1 mmol), paraformaldehído (6,0 eq., 743 mg, 24,7 mmol) y ácido clorhídrico (1,0 eq., 4,1 mmol, 2,0 ml) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a 100°C durante 18 h. Se le añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La combinación de las capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta la sequedad para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en fase inversa en modo básico. La fracción más pura se evaporó hasta la sequedad para dar el [2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **XIII** (560 mg, 1,97 mmol) como un sólido blanco.

Rendimiento: 48 %

35 LC/MS: $[M + H]^+ = 270,01$

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 5,30-6,30 (s ancho, 1 H) 4,77 (d, $J = 1,3$ Hz, 2 H).

4.3 Síntesis de la (+)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **7** y la (-)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **8**

40 A una mezcla de [2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **XIII** (1,0 eq., 200 mg, 0,73 mmol) y 5-propiloxazolidín-2-ona **III** (2,0 eq., 190 mg, 1,47 mmol) en sulfolano

(0,2 M, 3,5 ml), se le añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1,0 eq., 101 mg, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. El bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa en condiciones básicas para dar un aceite amarillo (175 mg). La mezcla de enantiómeros se purificó mediante SFC quiral (W (3 µm) * EtOH al 50 %-heptano al 50 %-DEA al 0,1 %) para dar la (+)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **7** (47 mg, 0,12 mmol) y la (-)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona **8** (51 mg, 0,13 mmol) como aceites transparentes.

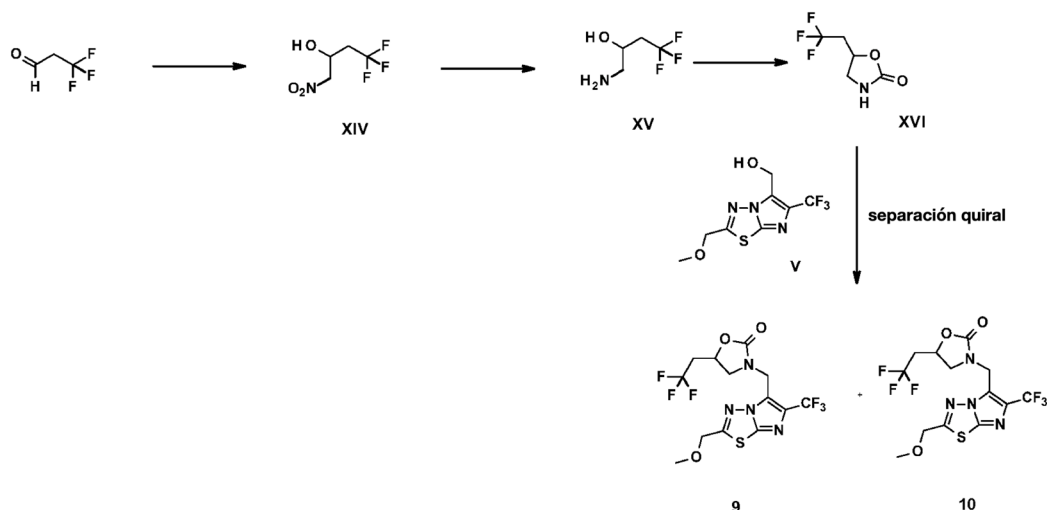
Rendimiento global: 35 % (17 % + 18 %)

LC/MS: [M + H]⁺ = 384,14

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,95 (dd, *J* = 15,7, 1,2 Hz, 1 H), 4,79 (dd, *J* = 15,6, 1,2 Hz, 1 H), 4,47 (qd, *J* = 7,7, 5,2 Hz, 1 H), 3,49 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,13-2,95 (m, 1 H), 1,70 (dddd, *J* = 12,8, 9,6, 7,5, 5,2 Hz, 1 H), 1,57-1,49 (m, 1 H), 1,48-1,28 (m, 2 H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H).

Alfa-D (7, MeOH, 10 mg/ml, 25°C) = +26,9

15 **Ejemplo 5. Síntesis de la (+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona **9** y la (-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona **10****



5.1 Síntesis del 4,4,4-trifluoro-1-nitrobután-2-ol **XIV**

20 Se agitó una mezcla de 3,3,3-trifluoropropanal (1,0 eq., 5,0 g, 44,62 mmol), carbonato de potasio (1,0 eq., 6,2 g, 44 mmol) y nitrometano (30 eq., 60,2 ml, 1340 mmol) a 50°C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y la combinación de las capas orgánicas se lavó con agua (2 veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida Biotage Isolera Four (columna en gel de sílice KP-SNAP de 100 g con gradiente de diclorometano al 100 % a lo largo de 10 VC). Las fracciones más puras se evaporaron hasta la sequedad para dar el 4,4,4-trifluoro-1-nitrobután-2-ol **XIV** (3,8 g, 22 mmol) como un aceite incoloro.

Rendimiento: 49 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,73 (dddd, *J* = 12,7, 7,6, 5,0, 3,8 Hz, 1 H), 4,58-4,43 (m, 2 H), 3,01 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 2,60-2,28 (m, 2 H).

5.2 Síntesis del 1-amino-4,4,4-trifluorobutan-2-ol **XV**

30 Una mezcla de 4,4,4-trifluoro-1-nitrobután-2-ol **XIV** (1,0 eq., 4,8 g, 28 mmol) en etanol (140 ml) se hidrogenó con un reactor H-cube equipado con un cartucho de Ni Raney (flujo de 1 ml/min, 50°C, 50 bar). La mezcla se evaporó hasta la sequedad para dar el 1-amino-4,4,4-trifluorobutan-2-ol **XV** (2,5 g, 17 mmol) como un aceite incoloro.

Rendimiento: 63 %

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,89 (tt, *J* = 8,0, 3,9 Hz, 1 H), 2,86 (dd, *J* = 12,8, 3,5 Hz, 1 H), 2,62 (dd, *J* = 12,8, 8,3 Hz, 1 H), 2,35-2,07 (m, 2 H).

5.3 Síntesis de la 5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona XVI

5 A una mezcla de 1-amino-4,4,4-trifluorobután-2-ol **XV** (1,0 eq., 2,5 g, 17 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (1,0 eq., 2,9 g, 18 mmol) en THF (35 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,1 eq., 42 mg, 1,75 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. Se le agregaron unas gotas de agua (neutralización del NaH) y la mezcla se evaporó directamente hasta la sequedad y se purificó por cromatografía en fase inversa en modo básico para dar la 5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona **XVI** (2,25 g, 13,2 mmol) como un sólido blanco.

Rendimiento: 75 %

LC/MS: [M + H]⁺ = 170,11

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,61 (s, 1 H), 4,81 (qd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 3,62 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 3,20 (dd, *J* = 8,9, 7,2 Hz, 1 H), 2,89-2,68 (m, 2 H).

5.4 Síntesis de la (+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona 9 y la (-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona 10

15 A una mezcla de [2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **V** (1,0 eq., 200 mg, 0,75 mmol) y 5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona **XVI** (1,8 eq., 227 mg, 1,34 mmol) en sulfolano (0,5 M, 3,7 ml), se le añadió monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (1,0 eq., 142 mg, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante 3 h y 30 min. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa en condiciones básicas para dar un aceite amarillo (250 mg). La mezcla de enantiómeros obtenida se purificó mediante HPLC preparativa quiral (AS * EtOH al 50 %-heptano al 50 %-DEA al 0,1 %) para dar la (+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona **9** (29 mg, 0,07 mmol) y la (-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona **10** (30 mg, 0,07 mmol).

Rendimiento global: 19 % (9,3 % + 9,6 %)

LC/MS: [M + H]⁺ = 419,05

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,02-4,66 (m, 5H), 3,66 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,33-3,17 (m, 1 H), 2,76-2,58 (m, 1 H), 2,51-2,35 (m, 1 H).

Alfa-D (**9**, MeOH, 10 mg/ml, 25°C) = +13,0

30 La (+)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona **11** y la (-)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona **12** se sintetizan según el mismo procedimiento a partir de la 5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona **XVI** y el [6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **VIII**.

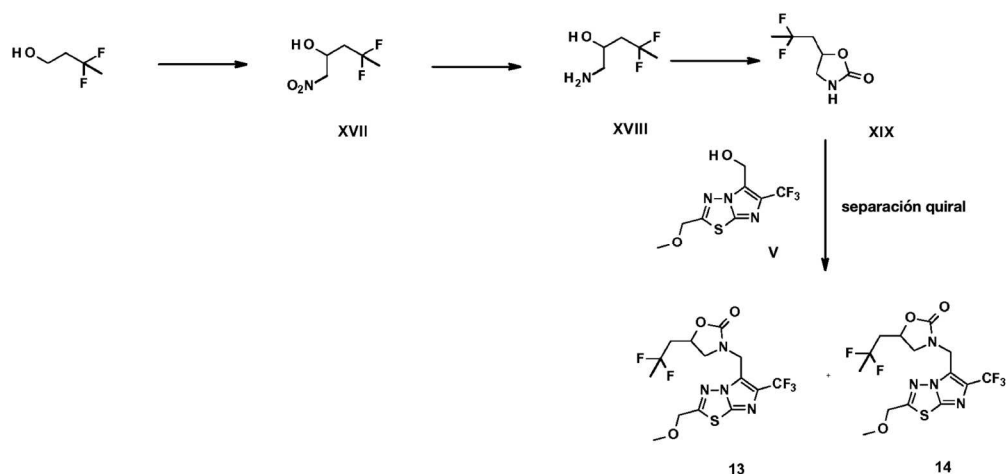
Rendimiento global: 14 % (7,8 % + 6,2 %)

LC/MS: [M + H]⁺ = 401,06

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,14 (t, *J* = 53,5 Hz, 1 H), 4,90-4,60 (m, 5 H), 3,67 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,25 (dd, *J* = 8,6, 7,0 Hz, 1 H), 2,91-2,63 (m, 2 H).

Alfa-D (**11**, MeOH, 10 mg/ml, 25°C) = +3,6

Ejemplo 6. Síntesis de la (-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona 13 y la (+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona 14



5 6.1 Síntesis del 4,4-difluoro-1-nitropentán-2-ol XVII

A una solución de 3,3-difluorobutan-1-ol (1,0 eq., 1,5 g, 9,8 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,2 eq., 5,1 g, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Después, la mezcla bruta se enfrío a -78°C, se filtró y el sólido obtenido se lavó con diclorometano frío (-78°C). Al filtrado obtenido calentado a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (15,0 eq., 21 g, 150 mmol) y nitrometano (30,0 eq., 18 g, 290 mmol), y la mezcla se agitó a 45°C durante 2 h. La mezcla bruta se filtró sobre Celite y el filtrado obtenido se concentró al vacío a 30°C para dar una goma amarilla. La goma obtenida se purificó mediante cromatografía ultrarrápida Biotage Isolera Four (columna de gel de sílice KP-SNAP de 100 g en un gradiente de diclorometano al 100 % a lo largo de 6 VC y luego del 0 % al 10 % de metanol en diclorometano a lo largo de 10 VC) para dar el 4,4-difluoro-1-nitropentán-2-ol XVII (678 mg, 4,0 mmol) como un aceite amarillo.

15 Rendimiento: 41 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,71 (tt, *J* = 7,9, 4,0 Hz, 1 H), 4,61-4,36 (m, 2 H), 2,79 (dd, *J* = 4,6, 1,7 Hz, 1 H), 2,32-2,03 (m, 2 H), 1,71 (t, *J* = 18,9 Hz, 3 H).

6.2 Síntesis del 1-amino-4,4-difluoropentán-2-ol XVIII

Una solución de 4,4-difluoro-1-nitropentán-2-ol XVII (1,0 eq., 1 g, 5,91 mmol) en etanol (40 ml) se hidrogenó en un H-Cube equipado con un cartucho de Pd 10 % (flujo de 1 ml/min, 50°C, 50 bar). La mezcla bruta se evaporó hasta la sequedad para dar el 1-amino-4,4-difluoropentán-2-ol XVIII (760 mg, 4,9 mmol) como un aceite incoloro.

Rendimiento: 83 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,95-3,76 (m, 1 H), 2,88 (dd, *J* = 12,7, 3,6 Hz, 1 H), 2,58 (dd, *J* = 12,7, 8,2 Hz, 1 H), 2,16-1,88 (m, 2 H), 1,69 (t, *J* = 18,9 Hz, 3 H).

25 6.3 Síntesis de la 5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona XIX

A una solución de 1-amino-4,4-difluoropentán-2-ol XVIII (1,0 eq., 760 mg, 5,46 mmol) en THF (18 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (1,0 eq., 876 mg, 5,30 mmol) e hidruro de sodio (0,1 eq., 21 mg, 0,53 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregaron unas gotas de agua a la solución (neutralización del NaH) y la mezcla se evaporó hasta la sequedad. El compuesto bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida Biotage Isolera Four (columna de gel de sílice KP-SNAP de 100 g en un gradiente del 0 % al 10 % de metanol en diclorometano a lo largo de 10 VC, y luego 10 % de metanol a lo largo de 4 VC) para dar la 5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona XIX (675 mg, 4,08 mmol) como un sólido beis.

Rendimiento: 75 %

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,34 (d, *J* = 37,0 Hz, 1 H), 4,96-4,85 (m, 1 H), 3,78 (td, *J* = 8,5, 8,0, 0,9 Hz, 1 H), 3,37 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 2,56-2,18 (m, 2 H), 1,71 (t, *J* = 18,9 Hz, 3 H).

6.4 Síntesis de la (-)-5-(2,2-difluoropropil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]oxazolidín-2-ona **13 y la (+)-5-(2,2-difluoropropil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]oxazolidín-2-ona **14****

A una mezcla de [2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **V** (1,0 eq., 150 mg, 0,56 mmol) y 5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona **XIX** (1,5 eq., 139 mg, 0,84 mmol) en sulfolano (3 ml), se le añadió monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (1,0 eq., 106 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 100°C. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa en modo básico para dar un aceite amarillo. La mezcla de enantiómeros se purificó mediante SFC quiral (AS * EtOH al 50 %-heptano al 50 %-DEA al 0,1 %) para dar la (-)-5-(2,2-difluoropropil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]oxazolidín-2-ona **13** (19,1 mg, 0,05 mmol) y la (+)-5-(2,2-difluoropropil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]oxazolidín-2-ona **14** (19,9 mg, 0,05 mmol) como sólidos blancos.

Rendimiento global: 16,7 % (8,2 % + 8,5 %)

LC/MS: [M + H]⁺ = 415,02

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,90-4,55 (m, 5 H), 3,63 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 2,42-2,26 (m, 2 H), 1,63 (t, *J* = 19,3 Hz, 3 H).

Alfa-D (**13**, MeOH, 10 mg/ml, 28,6°C) = -13,3

La 3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona **15** y la 3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona **16** se sintetizan según el mismo procedimiento a partir de la 5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona **XIX** y el [6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metanol **VIII**.

Rendimiento global: 8 % (4 % + 4 %)

LC/MS: [M + H]⁺ = 397,04

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,13 (t, *J* = 53,5 Hz, 1 H), 4,89-4,60 (m, 5 H), 3,64 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 2,41-2,17 (m, 2 H), 1,62 (t, *J* = 19,3 Hz, 3 H).

Cromatografía quiral (SFC, fase W, CO₂-MeOH al 15 %, 3 ml/min): pico 1 (15): 6,64 min y pico 2 (16): 7,72 min.

La tabla (I) indica el nombre de la IUPAC (o el nombre generado a partir de Accelerlys Draw 4.0) del compuesto, el pico de iones observado en la espectroscopía de masas y la descripción de la RMN ¹H.

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

n°	NOMBRE del compuesto	Estructura	MH ⁺	RMN ¹ H δ (DMSO- <i>d</i> ₆)
1	(+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona		379,4	4,84 (s, 2 H), 4,74 (qd, <i>J</i> = 15,8, 1,2 Hz, 2 H), 4,44 (dtd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 5,4 Hz, 1 H), 3,54 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,08 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,9 Hz, 1 H), 1,62-1,45 (m, 2 H), 1,28 (dddd, <i>J</i> = 16,1, 13,6, 8,4, 4,0 Hz, 1 H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3 H).
2	(-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona		379,4	4,84 (s, 2 H), 4,74 (qd, <i>J</i> = 15,8, 1,2 Hz, 2 H), 4,44 (dtd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 5,4 Hz, 1 H), 3,54 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,08 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,9 Hz, 1 H), 1,62-1,45 (m, 2 H), 1,28 (dddd, <i>J</i> = 16,1, 13,6, 8,4, 4,0 Hz, 1 H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3 H).
3	(+)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona		361,4	5,00-4,75 (m, 2 H), 4,51-4,40 (m, 1 H), 3,51 (s, 4 H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,4 Hz, 1 H), 1,76-1,66 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,48-1,29 (m, 2 H), 0,92 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H).

n°	NOMBRE del compuesto	Estructura	MH ⁺	RMN ¹ H δ (DMSO-d ₆)
4	(-)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona		361,4	5,00-4,75 (m, 2 H), 4,51-4,40 (m, 1 H), 3,51 (s, 4 H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,4 Hz, 1 H), 1,76-1,66 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,48-1,29 (m, 2 H), 0,92 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H).
5	(+)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona		381,1	5,00-4,75 (m, 2 H), 4,51-4,40 (m, 1 H), 3,51 (s, 4 H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,4 Hz, 1 H), 1,76-1,66 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,48-1,29 (m, 2 H), 0,92 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H).
6	(-)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona		381,1	5,00-4,75 (m, 2 H), 4,51-4,40 (m, 1 H), 3,51 (s, 4 H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,4 Hz, 1 H), 1,76-1,66 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,48-1,29 (m, 2 H), 0,92 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H).
7	(+)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona		384,1	4,95 (dd, <i>J</i> = 15,7, 1,2 Hz, 1 H), 4,79 (dd, <i>J</i> = 15,6, 1,2 Hz, 1 H), 4,47 (qd, <i>J</i> = 7,7, 5,2 Hz, 1 H), 3,49 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 3,13-2,95 (m, 1 H), 1,70 (dddd, <i>J</i> = 12,8, 9,6, 7,5, 5,2 Hz, 1 H), 1,57-1,49 (m, 1 H), 1,48-1,28 (m, 2 H), 0,93 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H).
8	(-)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona		384,1	4,95 (dd, <i>J</i> = 15,7, 1,2 Hz, 1 H), 4,79 (dd, <i>J</i> = 15,6, 1,2 Hz, 1 H), 4,47 (qd, <i>J</i> = 7,7, 5,2 Hz, 1 H), 3,49 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 3,13-2,95 (m, 1 H), 1,70 (dddd, <i>J</i> = 12,8, 9,6, 7,5, 5,2 Hz, 1 H), 1,57-1,49 (m, 1 H), 1,48-1,28 (m, 2 H), 0,93 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H).
9	(+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona		419,0	5,02-4,66 (m, 5 H), 3,66 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,33-3,17 (m, 1 H), 2,76-2,58 (m, 1 H), 2,51-2,35 (m, 1 H).
10	(-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona		419,0	5,02-4,66 (m, 5 H), 3,66 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,33-3,17 (m, 1 H), 2,76-2,58 (m, 1 H), 2,51-2,35 (m, 1 H).
11	(+)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona		401,0	7,14 (t, <i>J</i> = 53,5 Hz, 1 H), 4,90-4,60 (m, 5 H), 3,67 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,25 (dd, <i>J</i> = 8,6, 7,0 Hz, 1 H), 2,91-2,63 (m, 2 H).
12	(-)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona		401,0	7,14 (t, <i>J</i> = 53,5 Hz, 1 H), 4,90-4,60 (m, 5 H), 3,67 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,25 (dd, <i>J</i> = 8,6, 7,0 Hz, 1 H), 2,91-2,63 (m, 2 H).
13	(-)-5-(2,2-difluoropropil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]oxazolidín-2-ona		415,0	4,90-4,55 (m, 5 H), 3,63 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,22 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 2,42-2,26 (m, 2 H), 1,63 (t, <i>J</i> = 19,3 Hz, 3 H).

n°	NOMBRE del compuesto	Estructura	MH ⁺	RMN ¹ H δ (DMSO-d ₆)
14	(+)-5-(2,2-difluoropropil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]oxazolidín-2-ona		415,0	4,90-4,55 (m, 5 H), 3,63 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,22 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,42-2,26 (m, 2 H), 1,63 (t, J = 19,3 Hz, 3 H).
15	3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona (enantiómero 1)		397,0	7,13 (t, J = 53,5 Hz, 1 H), 4,89-4,60 (m, 5 H), 3,64 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,21 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,41-2,17 (m, 2 H), 1,62 (t, J = 19,3 Hz, 3 H).
16	3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona (enantiómero 2)		397,0	7,13 (t, J = 53,5 Hz, 1 H), 4,89-4,60 (m, 5 H), 3,64 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,21 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,41-2,17 (m, 2 H), 1,62 (t, J = 19,3 Hz, 3 H).

Ejemplo 7. Ensayos de fijación a SV2A y SV2C.

Las proteínas SV2A y SV2C humanas se expresaron en las células de riñón embrionario humano (HEK). Las preparaciones de las membranas de HEK con SV2A y de HEK con SV2C se prepararon como se describe en Gillard y col. (*Eur. J. Pharmacol.* 2006, 536, 102-108). Para medir la afinidad de los compuestos no marcados, los experimentos de competición se realizaron de la siguiente manera: las membranas que expresan las proteínas SV2 (de 5 a 15 µg de proteínas por ensayo) se incubaron durante 60 min a 37°C con [³H]-2-[4-(3-azidofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida (5 nM) y/o [³H]-4R-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-1-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]pirrolidín-2-ona (25 nM) en 0,2 ml de un tampón de Tris-HCl a 50 mM (pH 7,4) que contiene MgCl₂ a 2 mM, dimetilsulfóxido al 0,1 % y diez concentraciones crecientes del compuesto problema no marcado (0,1 nM a 10 µM). Al final del período de incubación, el radioligando fijado a la membrana se recuperó mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio GF/C empapados previamente en polietilenimina al 0,1 %. Las membranas se lavaron con al menos 4 veces el volumen del ensayo del tampón de Tris HCl a 50 mM enfriado en hielo (pH 7,4). Los filtros se secaron y se determinó la radiactividad mediante centelleo en líquido. La etapa de filtración completa no superó los 10 segundos. Los valores de los pIC₅₀ de afinidad medidos se corrigieron con el pKi según Cheng y Prusoff (*Biochem. Pharmacol.* 1973, 22 (23), 3099-3108).

Los compuestos de la fórmula (I) según la invención muestran típicamente valores de pKi para SV2A de al menos 6,5 y valores de pKi para SV2C de al menos 6,0.

Ejemplo 8. Modelos de convulsiones.

En todos los experimentos se utilizan ratones macho NMRI (Charles River, Alemania) que pesan entre 22 y 32 g. Los animales se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h con el encendido de las luces a las 6:00 am y se alojan con una temperatura mantenida a 20-21°C y una humedad de aproximadamente el 40 %. Los ratones se alojan en grupos de 10 por jaula (Tipo III). Todos los animales tienen acceso libre al agua y a pienso en gránulos estándares antes de la asignación aleatoria a los grupos experimentales que constan de 10 ratones cada uno. Todos los experimentos con animales se realizan de acuerdo con las Normas Nacionales sobre Experimentos con Animales y se llevan a cabo de acuerdo con las directrices de la directiva 2010/63/EU del Consejo de la Unión Europea. Un comité de ética local aprobó los protocolos experimentales.

8.1 Modelo de convulsión a 6 Hz

El modelo de 6 Hz se realiza según un protocolo descrito anteriormente (Kaminski y col., *Epilepsia* (2004), 45, 864-867). En pocas palabras, la estimulación de la córnea (44 mA, pulsos rectangulares monopares de duración de 0,2 ms a 6 Hz durante 3 s) se administra mediante un dispositivo de corriente constante (unidad ECT 57800; Ugo Basile, Comerio, Italia). Se coloca una gota de hidrocloreuro de oxibuprocaina al 0,4 % (Unicaine, Thea, Francia) en los ojos antes de la estimulación eléctrica. Durante la estimulación, los ratones se inmovilizan manualmente y se liberan en la jaula de observación (38 × 26 × 14 cm) inmediatamente después de la aplicación de la corriente. Las convulsiones suelen ir precedidas de un breve período (~2-3 s) de intensa agitación locomotora (corren y saltan en forma salvaje). Los animales luego exhiben una postura "aturdida" asociada con alzarse a dos patas, movimientos automáticos de las patas delanteras y clono, contracciones de las vibrisas y cola de Strub. Al final de la crisis convulsiva, los animales reanudan su comportamiento exploratorio normal. El criterio de valoración experimental es la protección contra la crisis convulsiva. Se considera que el animal está protegido si reanuda su comportamiento exploratorio normal en menos

de 7 s tras la estimulación.

Las actividades *in vivo* determinadas para los compuestos de prueba están comprendidas típicamente entre 0,05 mg/kg y 20 mg/kg después de una dosis única i.p.

8.2 Modelo de convulsiones con pentilentetrazol (PTZ)

- 5 El pentilentetrazol se utiliza en la dosis de CD_{97} previamente establecida de 89 mg/kg; una dosis convulsiva que induce convulsiones clónicas de las cuatro extremidades en el 97 % de los ratones (Klitgaard et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1998), 353, 191-206). Inmediatamente después de la inyección del pentilentetrazol, los ratones se colocan individualmente en jaulas de Perspex y se observan para detectar la presencia de convulsiones clónicas en las cuatro extremidades y la extensión tónica de las patas traseras durante un período de 60 minutos.
- 10 Las actividades *in vivo* determinadas para los compuestos de prueba están comprendidas típicamente entre 0,5 mg/kg y 30 mg/kg después de una dosis única i.p.

Ejemplo 9. Ensayo con azamulina

- 15 Los hepatocitos humanos criopreservados (grupo de 20 donantes, lote de BSU de Celsis/IVT/Bioreclamation) se descongelaron según la información del proveedor. La viabilidad (exclusión del azul tripano) fue superior al 75 %. Se llevaron a cabo preincubaciones (250 μ l de suspensión de hepatocitos a 2×10^6 hepatocitos/ml) con medio de William, que contiene 2 mM de glutamina y 15 mM de Hepes, en placas de 48 pocillos a +37°C, en una incubadora (5 % de CO_2), con agitación suave (agitador vibratorio, Titramax 100, en torno a 300 rpm) durante 30 min. Después de la preincubación, la incubación se inició al agregar a los hepatocitos 250 μ l del medio de cultivo (véase la composición anterior) que contenía el compuesto UCB (1 μ M) o midazolam (control positivo) con o sin azamulina (6 μ M, inhibidor específico del CYP3A4/5). La concentración final del compuesto UCB y de la azamulina en los incubados es de 0,5 μ M y 3 μ M, respectivamente. Las suspensiones celulares se volvieron a homogeneizar rápidamente mediante 2 pipeteos. Después de 0, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos de incubación, las reacciones se detuvieron transfiriendo 50 μ l de incubados al pocillo idóneo de una placa de 96 pocillos que contenía 50 μ l de acetonitrilo helado con ketoconazol a 1 μ M como estándar interno. Antes de cada muestreo, las células incubadas se vuelven a homogeneizar mediante dos pipeteos como antes.
- 25

Una vez finalizada la incubación, las placas de 96 pocillos se centrifugan a aproximadamente 3700 rpm, +4°C, durante 15 minutos. Se transfieren 50 μ l de sobrenadantes a los pocillos de otras placas de pocillos profundos en los que se había añadido 150 μ l de H_2O de calidad Millipore. Estas muestras se analizaron mediante micro UPLC/HR-MS para determinar la desaparición de los compuestos originales y el seguimiento de la formación de metabolitos.

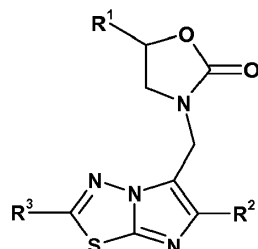
- 30 La contribución de CYP3A4/5 conocida como fracción metabolizada por CYP3A4/5 ($f_{m,CYP3A4/5}$) se calculó para cada compuesto a partir de la relación entre CL_{int} (basado en la desaparición del fármaco original) en ausencia y en presencia de azamulina, mediante la siguiente ecuación:

$$Fm_{CYP3A4/5} = 1 - \frac{CL_{int \text{ con azamulina}}}{CL_{int \text{ sin azamulina}}}$$

- 35 Fracción metabolizada por el CYP3A4/5 ($f_{m,CYP3A4/5}$) de los compuestos problema está comprendida típicamente entre 0 y el 40 %.

REIVINDICACIONES

1. Derivados del 2-oxo-1,3-oxazolidinimidazotiadiazol de acuerdo con la fórmula (I), sus isómeros geométricos, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus isótopos y sus mezclas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



(I)

5 en donde

R¹ es un alquilo(C₁₋₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de tipo halógeno;

R² es un átomo de halógeno, o un alquilo(C₁₋₄) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R³ es un alquilo(C₁₋₄) sustituido con un sustituyente alcoxi.

10 2. Un compuesto según cualquiera de la reivindicación 1, en el que R¹ es un resto i-butilo, n-propilo, 2,2-difluoropropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2-fluoroetilo.

3. Un compuesto según cualquiera de la reivindicación 1, en el que R¹ es un resto n-propilo, 2,2-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

4. Un compuesto según cualquiera de la reivindicación 1, en el que R² es un átomo de cloro, un resto difluorometilo o un resto trifluorometilo.

15 5. Un compuesto según cualquiera de la reivindicación 1, en el que R² es un resto difluorometilo o un resto trifluorometilo.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ es un resto metoximetilo, [(²H₃)metiloxi]metilo, metoxi(²H₂)metilo, o [(²H₃)metiloxi](²H₂)metilo.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

20 R¹ es un resto n-propilo, 2,2-difluoropropilo o 2,2,2-trifluoroetilo;

R² es un resto difluorometilo o trifluorometilo;

R³ es un resto metoximetilo, [(²H₃)metoxi]metilo, [(²H₃)metoxi](²H₂)metilo o metoxi(²H₂)metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado del grupo que comprende:

- (+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona;
- 25 • (-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona;
- (+)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona;
- (-)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona.
- (+)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona
- (-)-3-[[2-[dideuterio(metoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona
- 30 • (+)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona
- (-)-3-[[2-[dideuterio(trideuteriometoxi)metil]-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-propiloxazolidín-2-ona
- (+)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona
- 35 • (-)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona
- (+)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona

- (-)-3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolidín-2-ona
 - (-)-5-(2,2-difluoropropil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]oxazolidín-2-ona
 - (+)-5-(2,2-difluoropropil)-3-[[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]oxazolidín-2-ona
- 5
- 3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona, enantiómero 1
 - 3-[[6-(difluorometil)-2-(metoximetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il]metil]-5-(2,2-difluoropropil)oxazolidín-2-ona, enantiómero 2
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamento.
- 10
10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de la epilepsia, epileptogénesis, trastornos convulsivos, convulsiones, en concreto para crisis comiciales que no responden al tratamiento.