



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-149373

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE PIPERIDINA ÚTILES COMO ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR OREXINA

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ Diciembre 30 de 2009

P2009/000210

No Excluido

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOUF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149373-00000-0000

Fecha: 2009-12-30 17:45:02 Dep. 2020 DIR.NULVASOR
Tra 11 PATENTE YII Lve: 378 FASL NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 231

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000210

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN

Nacionalidad o Domicilio: Británica

Lugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) GIUSEPPE ALVARO ; 2) DAVID AMANTINI; 3) SANDRO BELVEDERE
3) Yu LI

Dirección: 1, 2 y 3) GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Verona

Nacionalidad o Domicilio: 1), 2) y 3) Italiana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/058423 Fecha Julio 01, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/003993 Fecha Enero 8, 2009

6

Título (54) DERIVADOS DE PIPERIDINA ÚTILES COMO ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR OREXINA.

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 3/00;
A61P 7/00; A61P 25/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Julio 03, 2007

Marzo 07, 2008

(31) Número de Solicitud

0712887.9

0804317.6

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha Diciembre 30 de 2009

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-018321

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Ley 4.17611 del PCT.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

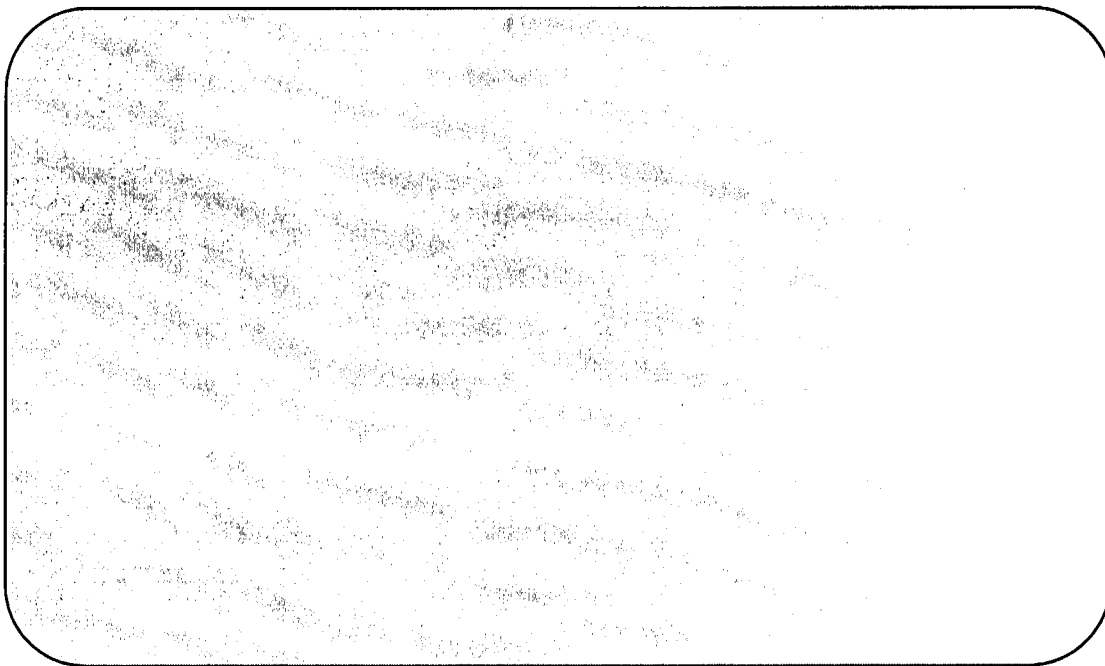
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176099 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 78,674
FECHA : DICIEMBRE 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149373- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 17:45:02 Dep: 2020 DIR NUI VASOR
Tra: 11 PATENTILYII Lvs: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 231

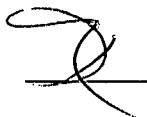
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vº. PAGO
OLARTE RAIGREK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754307	130522200	30/12/2009	7.520.000.00

***** CONCEPTOS *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	540.000.00
	TOTAL :	\$ 540.000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



6

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le **14 August 2003**

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G229474

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 *bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/EP2008/058423

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors **Giuseppe ALVARO, David AMANTINI, and Sandro BELVEDERE** to GlaxoSmithKline SpA by way of employment contract
- (ii) an assignment from GlaxoSmithKline SpA to Glaxo Group Limited effective 03-Jul-2007

☐ This declaration is continued on the following sheet, 'Continuation of Box No. VIII(ii)'.

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 January 2009 (08.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/003993 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/058423

(22) International Filing Date: 1 July 2008 (01.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0712887.9 3 July 2007 (03.07.2007) GB
0804317.6 7 March 2008 (07.03.2008) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ALVARO, Giuseppe** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **AMANTINI, David** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). **BELVEDERE, Sandro** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT).

(74) Agent: **LAWRENCE, Geoffrey, Mark, Prou;** Glaxo-SmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

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

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

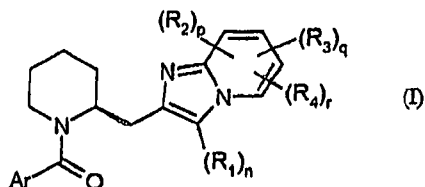
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVES USEFUL AS OREXIN RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) Abstract: This invention relates to imidazo[1,2- α]pyridin-2-ylmethyl substituted piperidine derivatives of formula (I) and their use as pharmaceuticals, in the treatment of obesity and diabetes.

WO 2009/003993 A1

PIPERIDINE DERIVATIVES USEFUL AS OREXIN RECEPTOR ANTAGONISTS

This invention relates to imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl substituted piperidine derivatives and their use as pharmaceuticals.

Many medically significant biological processes are mediated by proteins participating in signal transduction pathways that involve G-proteins and/or second messengers.

Polypeptides and polynucleotides encoding the human 7-transmembrane G-protein coupled neuropeptide receptor, orexin-1 (HFGAN72), have been identified and are disclosed in EP875565, EP875566 and WO 96/34877. Polypeptides and polynucleotides encoding a second human orexin receptor, orexin-2 (HFGANP), have been identified and are disclosed in EP893498.

Polypeptides and polynucleotides encoding polypeptides which are ligands for the orexin-1 receptor, e.g. orexin-A (Lig72A) are disclosed in EP849361.

The orexin ligand and receptor system has been well characterised since its discovery (see for example Sakurai, T. et al (1998) Cell, 92 pp 573 to 585; Smart et al (1999) British Journal of Pharmacology 128 pp 1 to 3; Willie et al (2001) Ann. Rev. Neurosciences 24 pp 429 to 458; Sakurai (2007) Nature Reviews Neuroscience 8 pp 171 to 181; Ohno and Sakurai (2008) Front. Neuroendocrinology 29 pp 70 to 87). From these studies it has become clear that orexins and orexin receptors play a number of important physiological roles in mammals and open up the possibility of the development of new therapeutic treatments for a variety of diseases and disorders as described hereinbelow.

Experiments have shown that central administration of the ligand orexin-A stimulated food intake in freely-feeding rats during a 4 hour time period. This increase was approximately four-fold over control rats receiving vehicle. These data suggest that orexin-A may be an endogenous regulator of appetite (Sakurai, T. et al (1998) Cell, 92 pp 573 to 585; Peyron et al (1998) J. Neurosciences 18 pp 9996 to 10015; Willie et al (2001) Ann. Rev. Neurosciences 24 pp 429 to 458). Therefore, antagonists of the orexin-A receptor(s) may be useful in the treatment of obesity and diabetes. In support of this it has been shown that orexin receptor antagonist SB334867 potently reduced hedonic eating in rats (White et al (2005) Peptides 26 pp 2231 to 2238) and also attenuated high-fat pellet self-administration in rats (Nair et al (2008) British Journal of Pharmacology, published online 28 January 2008). The search for new therapies to treat obesity and other eating disorders is an important challenge. According to WHO definitions a mean of 35% of subjects in 39 studies were overweight and a further 22% clinically obese in westernised societies. It has been estimated that 5.7% of all healthcare costs in the USA are a consequence of obesity. About 85% of Type 2 diabetics are obese. Diet and exercise are of value in all diabetics. The incidence of diagnosed diabetes in westernised countries is typically 5% and there are estimated to be an equal number undiagnosed. The incidence of both diseases is rising, demonstrating the inadequacy of current treatments which may be either ineffective or have toxicity risks including cardiovascular effects. Treatment of diabetes with sulfonylureas or insulin can cause hypoglycaemia, whilst metformin causes GI side-effects. No drug treatment for Type 2 diabetes has been shown to reduce the long-term complications of the

disease. Insulin sensitisers will be useful for many diabetics, however they do not have an anti-obesity effect.

As well as having a role in food intake, the orexin system is also involved in sleep and wakefulness. Rat sleep/EEG studies have shown that central administration of orexin-A, an agonist of the orexin receptors, causes a dose-related increase in arousal, largely at the expense of a reduction in paradoxical sleep and slow wave sleep 2, when administered at the onset of the normal sleep period (Hagan et al (1999) *Proc.Natl.Acad.Sci.* 96 pp 10911 to 10916). The role of the orexin system in sleep and wakefulness is now well established (Sakurai (2007) *Nature Reviews Neuroscience* 8 pp 171 to 181; Ohno and Sakurai (2008) *Front. Neuroendocrinology* 29 pp 70 to 87; Chemelli et al (1999) *Cell* 98 pp 437 to 451; Lee et al (2005) *J. Neuroscience* 25 pp 6716 to 6720; Piper et al (2000) *European J Neuroscience* 12 pp 726-730 and Smart and Jerman (2002) *Pharmacology and Therapeutics* 94 pp 51 to 61). Antagonists of the orexin receptors may therefore be useful in the treatment of sleep disorders including insomnia. Studies with orexin receptor antagonists, for example SB334867, in rats (see for example Smith et al (2003) *Neuroscience Letters* 341 pp 256 to 258) and more recently dogs and humans (Brisbare-Roch et al (2007) *Nature Medicine* 13(2) pp 150 to 155) further support this.

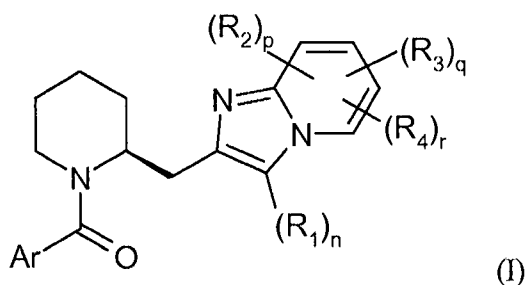
In addition, recent studies have suggested a role for orexin antagonists in the treatment of motivational disorders, such as disorders related to reward seeking behaviours for example drug addiction and substance abuse (Borgland et al (2006) *Neuron* 49(4) pp 589-601; Boutrel et al (2005) *Proc.Natl.Acad.Sci.* 102(52) pp 19168 to 19173; Harris et al (2005) *Nature* 437 pp 556 to 559).

International Patent Applications WO99/09024, WO99/58533, WO00/47577 and WO00/47580 disclose phenyl urea derivatives and WO00/47576 discloses quinolinyl cinnamide derivatives as orexin receptor antagonists. WO05/118548 discloses substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives as orexin antagonists.

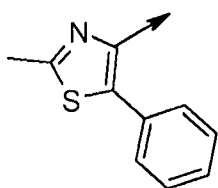
WO01/96302, WO02/44172, WO02/89800, WO03/002559, WO03/002561, WO03/032991, WO03/037847, WO03/041711 and WO08/038251 all disclose cyclic amine derivatives.

WO03/002561 discloses N-aroyle cyclic amine derivatives as orexin antagonists. Compounds disclosed in WO03/002561 include piperidine derivatives substituted at the 2-position with bicyclic heteroarylmethyl groups. We have now found that some piperidine derivatives substituted at the 2-position with an imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl group have beneficial properties including, for example, increased oral bioavailability and significantly increased solubility in physiologically relevant media compared to the prior art compounds. Such properties make these imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl substituted piperidine derivatives very attractive as potential pharmaceutical agents which may be useful in the prevention or treatment of obesity, including obesity observed in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes patients, sleep disorders, anxiety, depression, schizophrenia, drug dependency or compulsive behaviour. Additionally these compounds may be useful in the treatment of stroke, particularly ischemic or haemorrhagic stroke, and/or blocking the emetic response, i.e. useful in the treatment of nausea and vomiting.

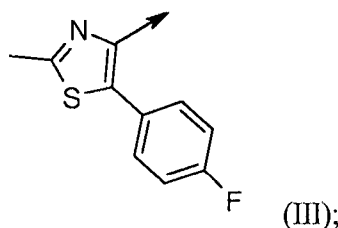
Accordingly the present invention provides a compound of formula (I)



5 where Ar is selected from the group consisting of formulae:



and



where

- 10 R₁ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR⁵R⁶ wherein R⁵ is H or (C₁₋₄)alkyl and R⁶ is H or (C₁₋₄)alkyl;
 R₂ is (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkenyl, HO(C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR⁷R⁸ wherein R⁷ is H or (C₁₋₄)alkyl and R⁸ is H or (C₁₋₄)alkyl;
 15 R₃ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR⁹R¹⁰ wherein R⁹ is H or (C₁₋₄)alkyl and R¹⁰ is H or (C₁₋₄)alkyl;
 R₄ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR¹¹R¹² wherein R¹¹ is H or (C₁₋₄)alkyl and R¹² is H or (C₁₋₄)alkyl;
 n is 0 or 1;
 20 p is 0 or 1;
 q is 0 or 1;
 r is 0 or 1;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- In one embodiment R₁ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR⁵R⁶ wherein R⁵ is H or (C₁₋₄)alkyl and R⁶ is H or (C₁₋₄)alkyl;
 25 R₂ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR⁷R⁸ wherein R⁷ is H or (C₁₋₄)alkyl and R⁸ is H or (C₁₋₄)alkyl;
 R₃ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR⁹R¹⁰ wherein R⁹ is H or (C₁₋₄)alkyl and R¹⁰ is H or (C₁₋₄)alkyl;
 30 R₄ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR¹¹R¹² wherein R¹¹ is H or (C₁₋₄)alkyl and R¹² is H or (C₁₋₄)alkyl;
 n is 0 or 1;

p is 0 or 1;
q is 0 or 1;
r is 0 or 1;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 In one embodiment R₁ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl or CN;
R₂ is (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkenyl, HO(C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl or CN;
R₃ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl or CN;
10 R₄ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl or CN;
n is 0 or 1;
p is 0 or 1;
q is 0 or 1;
15 r is 0 or 1;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment Ar is a group of formula (II).

In another embodiment Ar is a group of formula (III).

In one embodiment n is 1 and R₁ is (C₁₋₄)alkyl or halo.

- 20 In another embodiment n is 1, R₁ is (C₁₋₄)alkyl or halo and Ar is a group of formula (II).

In a further embodiment n is 1, R₁ is methyl and Ar is a group of formula (II).

In a still further embodiment n is 1, R₁ is a halogen selected from fluoro, chloro or iodo and Ar is a group of formula (II).

- 25 In one embodiment n is 1, R₁ is methyl or a halogen selected from fluoro, chloro or iodo, Ar is a group of formula (II) and p, q and r are all 0.

In another embodiment n is 1, R₁ is methyl or a halogen selected from fluoro, chloro or iodo, Ar is a group of formula (II), p is 1 and q and r are both 0.

- 30 In a further embodiment n is 1, R₁ is methyl or a halogen selected from fluoro, chloro or iodo, Ar is a group of formula (II), p is 1, q and r are both 0 and R₂ is methyl, trifluoromethyl, fluoro or methyloxy.

In a still further embodiment n is 1, R₁ is chloro, Ar is a group of formula (II), p is 1, q and r are both 0 and R₂ is methyl or trifluoromethyl.

In one embodiment n is 0.

- 35 In another embodiment n is 0 and Ar is a group of formula (II).

In a further embodiment n is 0 and Ar is a group of formula (III).

In a still further embodiment n is 0, Ar is a group of formula (II) and r is 0.

In a yet still further embodiment n is 0, Ar is a group of formula (III) and r is 0.

In one embodiment n is 0, Ar is a group of formula (II), p and q are both 1 and r is 0.

- 40 In another embodiment n is 0, Ar is a group of formula (III), p and q are both 1 and r is 0.

In a further embodiment n is 0, Ar is a group of formula (II), p and q are both 1, r is 0 and R₂ and R₃ are both halo.

In a still further embodiment n is 0, Ar is a group of formula (III), p and q are both 1, r is 0 and R₂ and R₃ are both halo.

In a yet still further embodiment n is 0, Ar is a group of formula (II), p and q are both 1, r is 0 and R₂ and R₃ are both chloro.

5 In another embodiment n is 0, Ar is a group of formula (III), p and q are both 1, r is 0 and R₂ and R₃ are both chloro.

In a further embodiment n is 0, Ar is a group of formula (II), p and q are both 1, r is 0 and R₂ and R₃ are both fluoro.

10 In a still further embodiment n is 0, Ar is a group of formula (III), p and q are both 1, r is 0 and R₂ and R₃ are both fluoro.

In one embodiment n is 0, Ar is a group of formula (II), p and q are both 1, r is 0, R₂ is alkyl and R₃ is halo.

15 In another embodiment n is 0, Ar is a group of formula (II), p and q are both 1, r is 0, R₂ is alkyl in the 8 position on the imidazopyridine ring and R₃ is halo in the 6 position on the imidazopyridine ring.

In one embodiment n is 0, Ar is a group of formula (II), p and q are both 1, r is 0, R₂ is methyl and R₃ is fluoro.

20 In another embodiment n is 0, Ar is a group of formula (II), p and q are both 1, r is 0, R₂ is methyl in the 8 position on the imidazopyridine ring and R₃ is fluoro in the 6 position on the imidazopyridine ring.

In one embodiment n is 0, Ar is a group of formula (III), p and q are both 1, r is 0, R₂ is alkyl and R₃ is halo.

25 In another embodiment n is 0, Ar is a group of formula (III), p and q are both 1, r is 0, R₂ is alkyl in the 8 position on the imidazopyridine ring and R₃ is halo in the 6 position on the imidazopyridine ring.

In one embodiment n is 0, Ar is a group of formula (III), p and q are both 1, r is 0, R₂ is methyl and R₃ is fluoro.

30 In another embodiment n is 0, Ar is a group of formula (III), p and q are both 1, r is 0, R₂ is methyl in the 8 position on the imidazopyridine ring and R₃ is fluoro in the 6 position on the imidazopyridine ring.

In one embodiment n is 0, Ar is a group of formula (II), p is 1, q and r are both 0 and R₂ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy or CN.

In another embodiment n is 0, Ar is a group of formula (III), p is 1, q and r are both 0 and R₂ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy or CN.

35 In a further embodiment n is 0, Ar is a group of formula (II), p is 1, q and r are both 0 and R₂ is methyl, fluoro, trifluoromethyl, methyloxy or CN.

In a still further embodiment n is 0, Ar is a group of formula (III), p is 1, q and r are both 0 and R₂ is methyl, fluoro, trifluoromethyl, methyloxy or CN.

40 When the compound contains a (C₁₋₄)alkyl group, whether alone or forming part of a larger group, e.g. (C₁₋₄)alkoxy, the alkyl group may be straight chain, branched or cyclic, or combinations thereof. Examples of (C₁₋₄)alkyl are methyl or ethyl. An example of (C₁₋₄)alkoxy is methyloxy.

Examples of halo(C₁₋₄)alkyl include trifluoromethyl (i.e. -CF₃).

Examples of (C₁₋₄)alkoxy include methyloxy and ethyloxy.

Examples of halo(C₁₋₄)alkoxy include trifluoromethyloxy (i.e. -OCF₃).

Examples of (C₂₋₄)alkenyl include ethenyl.

5 Examples of HO(C₁₋₄)alkyl include hydroxymethyl.

Halogen or "halo" (when used, for example, in halo(C₁₋₄)alkyl) means fluoro, chloro, bromo or iodo.

It is to be understood that the present invention covers all combinations of particularised groups and substituents described herein above.

10 In one embodiment the invention provides the compound of formula (I) selected from the group consisting of:

2-(((2*S*)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 6,8-dichloro-2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 8-methyl-2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 6,8-difluoro-2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 6-fluoro-2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-7-carbonitrile;
 6-bromo-7,8-dimethyl-2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-5-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 6-bromo-5-methyl-2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 8-fluoro-2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 2-(((2*S*)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-8-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine;
 2-(((2*S*)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
 6,8-difluoro-2-(((2*S*)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;

Vb

6,8-dichloro-2-(((2*S*)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
6-fluoro-2-(((2*S*)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
2-(((2*S*)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-7-carbonitrile;
2-(((2*S*)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)-7-(methyloxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
2-(((2*S*)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-8-carbonitrile;
5-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-iodo-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-chloro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-chloro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-fluoro-8-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-chloro-6-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-(methyloxy)-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-chloro-7-(methyloxy)-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
6-fluoro-8-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-ethenyl-6-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-ethyl-6-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
6-fluoro-8-(methyloxy)-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
[6-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl]methanol;
6-fluoro-8-((methyloxy)methyl)-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-chloro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;

12

2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-8-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-fluoro-2-(((2*S*)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-fluoro-3-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-fluoro-2-(((2*S*)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-3-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine; and
3-chloro-8-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment the compound of formula (I) is 6-fluoro-8-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment the compound of formula (I) is 6-fluoro-8-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt).

It will be appreciated that for use in medicine the salts of the compounds of formula (I) should be pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically acceptable salts will be apparent to those skilled in the art. Pharmaceutically acceptable salts include those described by Berge, Bighley and Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19. Such pharmaceutically acceptable salts include acid addition salts formed with inorganic acids e.g. hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, nitric or phosphoric acid and organic acids e.g. succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, tartaric, benzoic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic or naphthalenesulfonic acid. Other salts e.g. oxalates or formates, may be used, for example in the isolation of compounds of formula (I) and are included within the scope of this invention.

Certain of the compounds of formula (I) may form acid addition salts with one or more equivalents of the acid. The present invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms.

The compounds of formula (I) may be prepared in crystalline or non-crystalline form and, if crystalline, may optionally be solvated, eg. as the hydrate. This invention includes within its scope stoichiometric solvates (eg. hydrates) as well as compounds containing variable amounts of solvent (eg. water).

It will be understood that the invention includes pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) and that these are included within the scope of the invention.

As used herein "pharmaceutically acceptable derivative" includes any pharmaceutically acceptable ester or salt of such ester of a compound of formula (I) which, upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I) or an active metabolite or residue thereof.

The compounds of formula (I) are *S* enantiomers. Where additional chiral centres are present in compounds of formula (I), the present invention includes within its scope all

18

possible enantiomers and diastereoisomers, including mixtures thereof. The different isomeric forms may be separated or resolved one from the other by conventional methods, or any given isomer may be obtained by conventional synthetic methods or by stereospecific or asymmetric syntheses. The invention also extends to any tautomeric forms or mixtures thereof.

The subject invention also includes isotopically-labeled compounds which are identical to those recited in formula (I) but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number most commonly found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, fluorine, iodine and chlorine such as ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I or ^{125}I .

Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H or ^{14}C have been incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, ie. ^3H , and carbon-14, ie. ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. ^{11}C and ^{18}F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography).

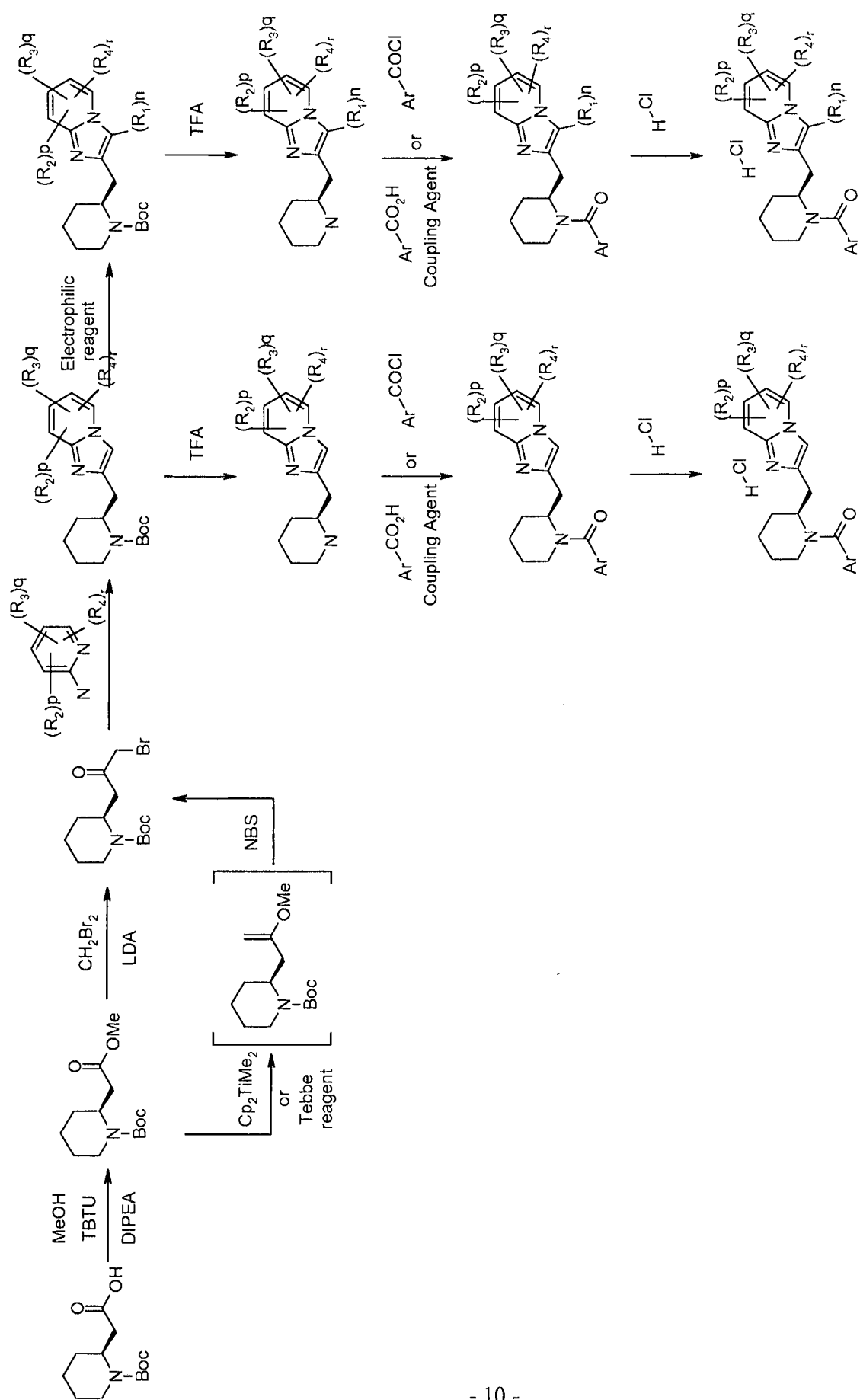
Since the compounds of formula (I) are intended for use in pharmaceutical compositions it will readily be understood that they are each preferably provided in substantially pure form, for example at least 60% pure, more suitably at least 75% pure and preferably at least 85%, especially at least 98% pure (% are on a weight for weight basis). Impure preparations of the compounds may be used for preparing the more pure forms used in the pharmaceutical compositions.

According to a further aspect of the present invention there is provided a process for the preparation of compounds of formula (I) and derivatives thereof. The following schemes detail some synthetic routes to compounds of the invention. In the following schemes reactive groups can be protected with protecting groups and deprotected according to well established techniques.

Schemes

According to a further feature of the invention there is provided a process for the preparation of compounds of formula (I) or salts thereof. The following is an example of a synthetic scheme that may be used to synthesise the compounds of the invention.

19



20

It will be understood by those skilled in the art that certain compounds of the invention can be converted into other compounds of the invention according to standard chemical methods.

The starting materials for use in the scheme are commercially available, known in the literature or can be prepared by known methods. The preparation of 5-phenyl-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acids (the Ar groups) has been described in, for example, Mamedov et al (1991) *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* 12 pp2832-2836. Mamedov et al (2004) *Russian Journal of Organic Chemistry (Translation of Zhurnal Organicheskoi Khimii)* 40(4) pp534-542. ((2S)-1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2-piperidiny)acetic acid is available from Neosystem Product List (BA19302).

Pharmaceutically acceptable salts may be prepared conventionally by reaction with the appropriate acid or acid derivative.

The present invention provides compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in human or veterinary medicine.

The compounds of formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts may be of use for the treatment or prophylaxis of a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required such as sleep disorders selected from the group consisting of Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition, in particular sleep disturbances associated with such diseases as neurological disorders, neuropathic pain, restless leg syndrome, heart and lung diseases; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type; Sleep Apnea and Jet-Lag Syndrome.

In addition the compounds of formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts may be of use for the treatment or prophylaxis of a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required such as depression and mood disorders including Major Depressive Episode, Manic Episode, Mixed Episode and Hypomanic Episode; Depressive Disorders including Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder (300.4), Depressive Disorder Not Otherwise Specified (311); Bipolar Disorders including Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder (Recurrent Major Depressive Episodes with Hypomanic Episodes) (296.89), Cyclothymic Disorder (301.13) and Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (296.80); Other Mood Disorders including Mood Disorder Due to a General Medical Condition (293.83) which includes the subtypes With Depressive Features, With Major Depressive-like Episode, With Manic Features and With Mixed Features), Substance-Induced Mood Disorder (including the subtypes With Depressive Features, With Manic Features and With Mixed Features) and Mood Disorder Not Otherwise Specified (296.90).

Further, the compounds of formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts may be of use for the treatment or prophylaxis of a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required such as anxiety disorders including Panic Attack; Panic Disorder including Panic Disorder without Agoraphobia (300.01) and Panic Disorder with
5 Agoraphobia (300.21); Agoraphobia; Agoraphobia Without History of Panic Disorder (300.22), Specific Phobia (300.29, formerly Simple Phobia) including the subtypes Animal Type, Natural Environment Type, Blood-Injection-Injury Type, Situational Type and Other Type), Social Phobia (Social Anxiety Disorder, 300.23), Obsessive-Compulsive Disorder (300.3), Posttraumatic Stress Disorder (309.81), Acute Stress Disorder (308.3), Generalized
10 Anxiety Disorder (300.02), Anxiety Disorder Due to a General Medical Condition (293.84), Substance-Induced Anxiety Disorder, Separation Anxiety Disorder (309.21), Adjustment Disorders with Anxiety (309.24) and Anxiety Disorder Not Otherwise Specified (300.00).

In addition the compounds of formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts may be of use for the treatment or prophylaxis of a disease or disorder where an antagonist
15 of a human orexin receptor is required such as substance-related disorders including Substance Use Disorders such as Substance Dependence, Substance Craving and Substance Abuse; Substance-Induced Disorders such as Substance Intoxication, Substance Withdrawal, Substance-Induced Delirium, Substance-Induced Persisting Dementia, Substance-Induced Persisting Amnesic Disorder, Substance-Induced Psychotic Disorder,
20 Substance-Induced Mood Disorder, Substance-Induced Anxiety Disorder, Substance-Induced Sexual Dysfunction, Substance-Induced Sleep Disorder and Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks); Alcohol-Related Disorders such as Alcohol Dependence (303.90), Alcohol Abuse (305.00), Alcohol Intoxication (303.00), Alcohol Withdrawal (291.81), Alcohol Intoxication Delirium, Alcohol Withdrawal Delirium,
25 Alcohol-Induced Persisting Dementia, Alcohol-Induced Persisting Amnesic Disorder, Alcohol-Induced Psychotic Disorder, Alcohol-Induced Mood Disorder, Alcohol-Induced Anxiety Disorder, Alcohol-Induced Sexual Dysfunction, Alcohol-Induced Sleep Disorder and Alcohol-Related Disorder Not Otherwise Specified (291.9); Amphetamine (or Amphetamine-Like)-Related Disorders such as Amphetamine Dependence (304.40),
30 Amphetamine Abuse (305.70), Amphetamine Intoxication (292.89), Amphetamine Withdrawal (292.0), Amphetamine Intoxication Delirium, Amphetamine Induced Psychotic Disorder, Amphetamine-Induced Mood Disorder, Amphetamine-Induced Anxiety Disorder, Amphetamine-Induced Sexual Dysfunction, Amphetamine-Induced Sleep Disorder and Amphetamine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Caffeine Related
35 Disorders such as Caffeine Intoxication (305.90), Caffeine-Induced Anxiety Disorder, Caffeine-Induced Sleep Disorder and Caffeine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cannabis-Related Disorders such as Cannabis Dependence (304.30), Cannabis Abuse (305.20), Cannabis Intoxication (292.89), Cannabis Intoxication Delirium, Cannabis-Induced Psychotic Disorder, Cannabis-Induced Anxiety Disorder and Cannabis-Related
40 Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cocaine-Related Disorders such as Cocaine Dependence (304.20), Cocaine Abuse (305.60), Cocaine Intoxication (292.89), Cocaine Withdrawal (292.0), Cocaine Intoxication Delirium, Cocaine-Induced Psychotic Disorder, Cocaine-Induced Mood Disorder, Cocaine-Induced Anxiety Disorder, Cocaine-Induced Sexual Dysfunction, Cocaine-Induced Sleep Disorder and Cocaine-Related Disorder Not

Otherwise Specified (292.9); Hallucinogen-Related Disorders such as Hallucinogen Dependence (304.50), Hallucinogen Abuse (305.30), Hallucinogen Intoxication (292.89), Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks) (292.89), Hallucinogen Intoxication Delirium, Hallucinogen-Induced Psychotic Disorder, Hallucinogen-Induced Mood Disorder, Hallucinogen-Induced Anxiety Disorder and Hallucinogen-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Inhalant-Related Disorders such as Inhalant Dependence (304.60), Inhalant Abuse (305.90), Inhalant Intoxication (292.89), Inhalant Intoxication Delirium, Inhalant-Induced Persisting Dementia, Inhalant-Induced Psychotic Disorder, Inhalant-Induced Mood Disorder, Inhalant-Induced Anxiety Disorder and Inhalant-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Nicotine-Related Disorders such as Nicotine Dependence (305.1), Nicotine Withdrawal (292.0) and Nicotine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Opioid-Related Disorders such as Opioid Dependence (304.00), Opioid Abuse (305.50), Opioid Intoxication (292.89), Opioid Withdrawal (292.0), Opioid Intoxication Delirium, Opioid-Induced Psychotic Disorder, Opioid-Induced Mood Disorder, Opioid-Induced Sexual Dysfunction, Opioid-Induced Sleep Disorder and Opioid-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Phencyclidine (or Phencyclidine-Like)-Related Disorders such as Phencyclidine Dependence (304.60), Phencyclidine Abuse (305.90), Phencyclidine Intoxication (292.89), Phencyclidine Intoxication Delirium, Phencyclidine-Induced Psychotic Disorder, Phencyclidine-Induced Mood Disorder, Phencyclidine-Induced Anxiety Disorder and Phencyclidine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorders such as Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Dependence (304.10), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Abuse (305.40), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication (292.89), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal (292.0), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication Delirium, Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal Delirium, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Dementia, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic- Persisting Amnesic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Mood Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Anxiety Disorder Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sexual Dysfunction, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sleep Disorder and Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Polysubstance-Related Disorder such as Polysubstance Dependence (304.80); and Other (or Unknown) Substance-Related Disorders such as Anabolic Steroids, Nitrate Inhalants and Nitrous Oxide.

In addition the compounds of formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts may be of use for the treatment or prophylaxis of a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required such as feeding disorders such as bulimia nervosa, binge eating, obesity, including obesity observed in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes patients. Further, the compounds of formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts may be of use for the treatment or prophylaxis of a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required such as stroke, particularly ischemic or haemorrhagic and/or in blocking an emetic response i.e. nausea and vomiting.

The numbers in brackets after the listed diseases refer to the classification code in DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, published by

23

the American Psychiatric Association. The various subtypes of the disorders mentioned herein are contemplated as part of the present invention.

5 The invention also provides a method of treating or preventing a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required, for example those diseases and disorders mentioned hereinabove, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 The invention also provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment or prophylaxis of a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required, for example those diseases and disorders mentioned hereinabove.

15 The invention also provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a disease or disorder where an antagonist of a human Orexin receptor is required, for example those diseases and disorders mentioned hereinabove.

For use in therapy the compounds of the invention are usually administered as a pharmaceutical composition. The invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 The compounds of formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts may be administered by any convenient method, e.g. by oral, parenteral, buccal, sublingual, nasal, rectal or transdermal administration, and the pharmaceutical compositions adapted accordingly.

25 The compounds of formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts which are active when given orally can be formulated as liquids or solids, e.g. as syrups, suspensions, emulsions, tablets, capsules or lozenges.

30 A liquid formulation will generally consist of a suspension or solution of the active ingredient in a suitable liquid carrier(s) e.g. an aqueous solvent such as water, ethanol or glycerine, or a non-aqueous solvent, such as polyethylene glycol or an oil. The formulation may also contain a suspending agent, preservative, flavouring and/or colouring agent.

A composition in the form of a tablet can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s) routinely used for preparing solid formulations, such as magnesium stearate, starch, lactose, sucrose and cellulose.

35 A composition in the form of a capsule can be prepared using routine encapsulation procedures, e.g. pellets containing the active ingredient can be prepared using standard carriers and then filled into a hard gelatin capsule; alternatively a dispersion or suspension can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s), e.g. aqueous gums, celluloses, silicates or oils and the dispersion or suspension then filled into a soft gelatin capsule.

40 Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of the active ingredient in a sterile aqueous carrier or parenterally acceptable oil, e.g. polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil. Alternatively, the solution can be lyophilised and then reconstituted with a suitable solvent just prior to administration.

Compositions for nasal administration may conveniently be formulated as aerosols, drops, gels and powders. Aerosol formulations typically comprise a solution or fine

M

suspension of the active ingredient in a pharmaceutically acceptable aqueous or non-aqueous solvent and are usually presented in single or multidose quantities in sterile form in a sealed container which can take the form of a cartridge or refill for use with an atomising device. Alternatively the sealed container may be a disposable dispensing device such as a single dose nasal inhaler or an aerosol dispenser fitted with a metering valve. Where the dosage form comprises an aerosol dispenser, it will contain a propellant which can be a compressed gas e.g. air, or an organic propellant such as a fluorochlorohydrocarbon or hydrofluorocarbon. Aerosol dosage forms can also take the form of pump-atomisers.

Compositions suitable for buccal or sublingual administration include tablets, lozenges and pastilles where the active ingredient is formulated with a carrier such as sugar and acacia, tragacanth, or gelatin and glycerin.

Compositions for rectal administration are conveniently in the form of suppositories containing a conventional suppository base such as cocoa butter.

Compositions suitable for transdermal administration include ointments, gels and patches.

In one embodiment the composition is in unit dose form such as a tablet, capsule or ampoule.

The dose of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, used in the treatment or prophylaxis of the abovementioned disorders or diseases will vary in the usual way with the particular disorder or disease being treated, the weight of the subject and other similar factors. However, as a general rule, suitable unit doses may be 0.05 to 1000 mg, more suitably 0.05 to 500 mg. Unit doses may be administered more than once a day for example two or three times a day, so that the total daily dosage is in the range of about 0.01 to 100 mg/kg. Such therapy may extend for a number of weeks or months. In the case of pharmaceutically acceptable derivatives the above figures are calculated as the parent compound of formula (I).

Orexin-A (Sakurai, T. et al (1998) Cell, 92 pp 573-585)) can be employed in screening procedures for compounds which inhibit the ligand's activation of the orexin-1 or orexin-2 receptors.

In general, such screening procedures involve providing appropriate cells which express the orexin-1 or orexin-2 receptor on their surface. Such cells include cells from mammals, yeast, *Drosophila* or *E. coli*. In particular, a polynucleotide encoding the orexin-1 or orexin-2 receptor is used to transfect cells to express the receptor. The expressed receptor is then contacted with a test compound and an orexin-1 or orexin-2 receptor ligand, as appropriate, to observe inhibition of a functional response. One such screening procedure involves the use of melanophores which are transfected to express the orexin-1 or orexin-2 receptor, as described in WO 92/01810.

Another screening procedure involves introducing RNA encoding the orexin-1 or orexin-2 receptor into *Xenopus* oocytes to transiently express the receptor. The receptor oocytes are then contacted with a receptor ligand and a test compound, followed by detection of inhibition of a signal in the case of screening for compounds which are thought to inhibit activation of the receptor by the ligand.

Another method involves screening for compounds which inhibit activation of the receptor by determining inhibition of binding of a labelled orexin-1 or orexin-2 receptor

25

ligand to cells which have the orexin-1 or orexin-2 receptor (as appropriate) on their surface. This method involves transfecting a eukaryotic cell with DNA encoding the orexin-1 or orexin-2 receptor such that the cell expresses the receptor on its surface and contacting the cell or cell membrane preparation with a compound in the presence of a labelled form of an orexin-1 or orexin-2 receptor ligand. The ligand may contain a radioactive label. The amount of labelled ligand bound to the receptors is measured, e.g. by measuring radioactivity.

Yet another screening technique involves the use of FLIPR equipment for high throughput screening of test compounds that inhibit mobilisation of intracellular calcium ions, or other ions, by affecting the interaction of an orexin-1 or orexin-2 receptor ligand with the orexin-1 or orexin-2 receptor as appropriate.

Throughout the specification and claims which follow, unless the context requires otherwise, the word 'comprise', and variations such as 'comprises' and 'comprising' will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers but not to the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The following Examples illustrate the preparation of certain compounds of formula (I) or salts thereof. The Descriptions 1 to 63 illustrate the preparation of intermediates used to make compounds of formula (I) or salts thereof.

In the procedures that follow, after each starting material, reference to a description is typically provided. This is provided merely for assistance to the skilled chemist. The starting material may not necessarily have been prepared from the Description referred to.

The yields were calculated assuming that products were 100 % pure if not stated otherwise.

The compounds described in the Examples described hereinafter have all been prepared as a first step from stereochemically pure ((2*S*)-1-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2-piperidinyl)acetic acid. The stereochemistry of the compounds of the Descriptions and Examples have been assigned on the assumption that the pure configuration is maintained.

Compounds are named using ACD/Name PRO 6.02 chemical naming software (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canada).

Proton Magnetic Resonance (NMR) spectra were recorded either on Varian instruments at 400, 500 or 600 MHz, or on a Bruker instrument at 400 MHz. Chemical shifts are reported in ppm (δ) using the residual solvent line as internal standard. Splitting patterns are designed as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad. The NMR spectra were recorded at a temperature ranging from 25 to 90 °C. When more than one conformer was detected the chemical shifts for the most abundant one is usually reported.

Unless otherwise specified, HPLC analyses indicated by HPLC (walk-up): rt (retention time) = x min, were performed on a Agilent 1100 series instrument using a Luna 3u C18(2) 100A column (50 x 2.0 mm, 3 μ m particle size) [Mobile phase and

Gradient: 100% (water + 0.05% TFA) to 95% (acetonitrile + 0.05% TFA) in 8 min. Column T = 40 °C. Flow rate = 1 mL/min. UV detection wavelength = 220 nm]. Other HPLC analyses, indicated by HPLC (walk-up, 3 min method), were performed using an Agilent Zorbax SB-C18 column (50 x 3.0 mm, 1.8 µm particle size) [Mobile phase and
5 Gradient: 100% (water + 0.05% TFA) to 95% (acetonitrile + 0.05% TFA) in 2.5 min, hold 0.5 min. Column T = 60 °C. Flow rate = 1.5 mL/min. UV detection wavelength = 220 nm].

Direct infusion Mass spectra (MS) were run on a Agilent MSD 1100 Mass Spectrometer, operating in ES (+) and ES (-) ionization mode [ES (+): Mass range: 100-
10 1000 amu. Infusion solvent: water + 0.1% HCO₂H / CH₃CN 50/50. ES (-): Mass range: 100-1000 amu. Infusion solvent: water + 0.05% NH₄OH / CH₃CN 50/50] or on an Agilent LC/MSD 1100 Mass Spectrometer coupled with HPLC instrument Agilent 1100 Series, operating in positive or negative electrospray ionization mode and in both acidic and basic gradient conditions [Acidic gradient LC/MS - ES (+ or -): analyses performed
15 on a Supelcosil ABZ + Plus column (33 x 4.6 mm, 3 µm). Mobile phase: A - water + 0.1% HCO₂H / B - CH₃CN. Gradient (standard method): t=0 min 0% (B), from 0% (B) to 95% (B) in 5 min lasting for 1.5 min, from 95% (B) to 0% (B) in 0.1 min, stop time 8.5 min. Column T = room temperature. Flow rate = 1 mL/min. Gradient (fast method): t=0 min 0% (B), from 0% (B) to 95% (B) in 3 min lasting for 1 min, from 95% (B) to 0% (B)
20 in 0.1 min, stop time 4.5 min. Column T = room temperature. Flow rate = 2 mL/min.

Basic gradient LC/MS - ES (+ or -): analyses performed on a XTerra MS C18 column (30 x 4.6 mm, 2.5 µm). Mobile phase: A - 5 mM aq. NH₄HCO₃ + ammonia (pH 10) / B - CH₃CN. Gradient: t = 0 min 0% (B), from 0% (B) to 50% (B) in 0.4 min, from 50% (B) to 95% (B) in 3.6 min lasting for 1 min, from 95% (B) to 0% (B) in 0.1 min, stop time 5.8
25 min. Column T = room temperature. Flow rate = 1.5 mL/min].

Mass range ES (+ or -): 100-1000 amu. UV detection range: 220-350 nm. The usage of this methodology is indicated by "LC-MS" in the analytic characterization of the described compounds.

Total ion current (TIC) and DAD UV chromatographic traces together with MS
30 and UV spectra associated with the peaks were taken on a UPLC/MS Acquity™ system equipped with 2996 PDA detector and coupled to a Waters Micromass ZQ™ mass spectrometer operating in positive or negative electrospray ionisation mode [LC/MS - ES (+ or -): analyses performed using an Acquity™ UPLC BEH C18 column (50 x 2.1 mm, 1.7 µm particle size). Mobile phase: A - water + 0.1% HCO₂H / B - CH₃CN + 0.06%
35 HCO₂H. Gradient: t = 0 min 3% B, t = 0.05 min 6% B, t = 0.57 min 70% B, t = 1.06 min 99% B lasting for 0.389 min, t = 1.45 min 3% B, stop time 1.5 min. Column T = 40 °C. Flow rate = 1.0 mL/min. Mass range: ES (+): 100-1000 amu. ES (-): 100-800 amu. UV detection range: 210-350 nm. The usage of this methodology is indicated by "UPLC" in the analytic characterization of the described compounds.

40 Unless otherwise specified, Preparative LC-MS purifications were run on a MDAP (Mass Detector Auto Purification) Waters instrument (MDAP FractionLynx). [LC/MS - ES (+): analyses performed using a Gemini C18 AXIA column (50 x 21 mm, 5 µm particle

97

size). Mobile phase: A - NH_4HCO_3 sol. 10 mM, pH 10; B - CH_3CN . Flow rate: 17 mL/min. The gradient will be specified each time].

Preparative LC-MS purifications were also run on a MDAP (Mass Detector Auto Purification) Waters instrument. The usage of this methodology is indicated by "Fraction Lynx" in the analytic characterization of the described compounds.

[LC3_100 mg method. Column: Waters XTerra Prep MS C18 OBD (30 x 150 mm, 10 μm particle size). Mobile phase: A - H_2O + 0.1% HCO_2H / B - CH_3CN + 0.1% HCO_2H . Gradient: 30% to 55% (B) in 10 min, 55% to 99% (B) in 4 min, 99% to 100% (B) in 1 min. Flow rate = 40 mL/min. UV detection range: 210-400 nm. Ionization: ES⁺/ES⁻. Mass range: 150-900 amu].

For reactions involving microwave irradiation, a Personal Chemistry Emrys™ Optimizer was used.

In a number of preparations, purification was performed using Biotage manual flash chromatography (Flash+), Biotage automatic flash chromatography (Horizon, SP1 and SP4), Companion CombiFlash (ISCO) automatic flash chromatography, Flash Master Personal or Vac Master systems.

Flash chromatography was carried out on silica gel 230-400 mesh (supplied by Merck AG Darmstadt, Germany), Varian Mega Be-Si pre-packed cartridges, pre-packed Biotage silica cartridges (e.g. Biotage SNAP cartridge), KP-NH prepacked flash cartridges or ISCO RediSep Silica cartridges.

SPE-SCX cartridges are ion exchange solid phase extraction columns supplied by Varian. The eluent used with SPE-SCX cartridges is methanol followed by 2N ammonia solution in methanol.

SPE-Si cartridges are silica solid phase extraction columns supplied by Varian.

The following table lists the used abbreviations:

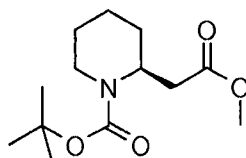
AcCl	Acetyl chloride
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyl lithium
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexanes
DBA	Dibenzylidene acetone
DCM	Dichloromethane
DIPA	<i>N,N</i> -Diisopropylamine
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyl- <i>N</i> -ethylamine
DME	1,2-Dimethoxyethane
DMF	Dimethylformamide
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetate
IPA	Isopropyl alcohol

LAH	Lithium aluminum hydride
LDA	Lithiumdiisopropylamide
MeOH	Methanol
MsCl	Mesylchloride
NBS	N-Bromosuccinimide
NCS	N-Chlorosuccinimide
Ps-TsCl	Polystyrene sulfonyl chloride (cross-linked polystyrene resin that is the resin-bound equivalent of tosyl chloride)
rt	retention time
T	temperature
TBME	<i>tert</i> -Butyl methyl ether
TBS	<i>tert</i> -Butyl dimethylsilyl
TBTU	<i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborate
TEA	Triethylamine
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran

DESCRIPTIONS

5 Description 1: 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1-piperidinecarboxylate (D1)

10

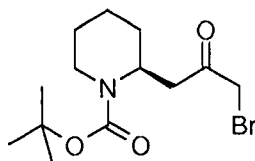


A mixture of ((2*S*)-1-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2-piperidiny)acetic acid (1.00 g, 4.11 mmol), DIPEA (2.148 ml, 12.33 mmol) and TBTU (1.979 g, 6.17 mmol) in DMF (25 ml) was stirred at room temperature for 20 min and a brown colour was formed. After this time MeOH (0.249 ml, 6.17 mmol) was added and the resulting solution stirred at room temperature for 30 min. The mixture was transferred into a separatory funnel containing brine (20 ml) and extracted with EtOAc (2 x 20 ml). The combined organic layers were washed with water/ice (5 x 20 ml). The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The crude obtained was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP1, Cy/EtOAc from 100/0 to 85/15). Collected fractions gave the title compound **D1** (1.01 g, 3.92 mmol, 95% yield) as a colorless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 4.67 - 4.75 (m, 1 H), 3.96 - 4.05 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.79 (t, 1 H), 2.61 (dd, 1H), 2.53 (dd, 1 H), 1.60 - 1.70 (m, 6 H), 1.46 (s, 9 H).

30 Description 2: 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate (D2)

99



10

Preparation (i)

In a 500 ml round-bottom flask under nitrogen at room temperature, 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1-piperidinecarboxylate **D1** (11.10 g, 43.10 mmol) was dissolved in THF (100 ml) to give a pale yellow solution. This solution was cooled to -78 °C and the Tebbe reagent (104 ml of a 0.5 M solution in toluene, 51.80 mmol) was added dropwise. The thick mixture was diluted with further 70 ml of dry toluene. The resulting brown-orange mixture was stirred at -78 °C for 30 min and then slowly warmed up to room temperature and left under stirring for 2 h. The reaction mixture was charged into a dropping funnel and then added dropwise to a 2 L round-bottom flask containing about 400 ml of an ice-cooled 1 M NaOH aqueous solution. At the end of the quench, the resulting grey suspension was diluted with EtOAc (250 ml) and allowed to stir overnight. The resulting yellow suspension was then filtered over a Gooch funnel and salts were washed with EtOAc (500 ml). Phases were then separated and the organic layer was washed with brine (2 x 500 ml). The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to give a deep orange oil. The residue was diluted with Et₂O (about 500 ml). Some salts precipitated and the resulting suspension was filtered over a Gooch funnel. The filtrate was concentrated under vacuum to give 12.40 g of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[2-(methyloxy)-2-propen-1-yl]-1-piperidinecarboxylate as an orange-brown crude oil. The material contained some residual salts (the overall recovered amount was higher than the theoretical amount). The material was used without further purification in the next reaction and supposed to be pure at 88.7 wt%. In a 1 L round-bottom flask under nitrogen at room temperature 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[2-(methyloxy)-2-propen-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (12.40 g, 43.10 mmol) was dissolved in THF (125 ml) and water (35 ml) to give a pale yellow solution. NBS (7.67 g, 43.10 mmol) was then added dissolved in about 100 ml of THF. The resulting grey mixture was stirred at room temperature for 1 h. Additional NBS (1.50 g, 0.2 eq) dissolved in 50 ml of THF was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated under vacuum to remove THF, then was diluted with EtOAc (about 500 ml) and water (200 ml). Phases were separated and the aqueous layer was back-extracted with EtOAc (250 ml). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to give 17.80 g of a brown oil. The material was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 75L, Cy/EtOAc from 100/0 to 90/10) to give the title compound **D2** (6.00 g, 18.70 mmol, 43.5% yield from **D1**, two steps) as a yellow oil.

UPLC: rt = 0.79 min, peaks observed: 342 (M+Na, 100%) and 344 (M+Na, 100%), 264 (M-*t*Bu, 100%) and 266 (M-*t*Bu, 100%). C₁₃H₂₂BrNO₃ requires 319.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 4.72 - 4.79 (m, 1 H), 3.91 - 4.10 (m, 3 H), 2.77 - 2.97 (m, 3 H), 1.49 - 1.75 (m, 6 H), 1.46 (s, 9 H).

**Alternative preparation (ii)**

An alternative route to (1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate) **D2** is the following:

- 5 A stirred solution of DIPA (7.84 ml, 56.00 mmol) in THF (70 ml) was cooled to 0 °C and *n*-BuLi (35.70 ml of a 1.6 M solution in Cy, 57.10 mmol) was added dropwise. To a solution of dibromomethane (3.58 ml, 51.30 mmol) in THF (70 ml) cooled to -90 °C was added dropwise the LDA solution previously prepared. After 5 min stirring, a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1-piperidinecarboxylate **D1** (6.00 g, 23.30 mmol) in THF (47 ml) was added dropwise to the reaction mixture and then, after 10 min, *n*-BuLi (22.20 ml of a 1.6 M solution in Cy, 35.50 mmol) was added. After 5 min the resulting mixture was added, via cannula, to a rapidly stirring solution of AcCl (35.00 ml, 492 mmol) in absolute EtOH (230 ml) cooled to -78 °C. The reaction mixture was left under stirring and then diluted with Et₂O (400 ml). The mixture was transferred into a separatory funnel and washed with a cold 10% H₂SO₄ aqueous solution (2 x 100 ml), a 15 5% NaHCO₃ aqueous solution (100 ml) and brine (100 ml). The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Biotage SP1 40 M, DCM) gave the title compound **D2** (1.14 g, 3.56 mmol, 15% yield). NMR and MS confirmed the product.

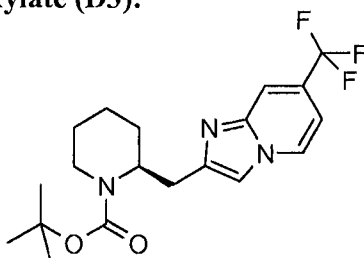
20 **Alternative preparation (iii)**

- In a 1L round-bottom flask titanocene dichloride (60 g, 0.24 mol) was suspended in dry toluene (300 ml) under nitrogen atmosphere and cooled down to 0 °C. Methylmagnesium chloride (3 M solution in THF, 180 ml, 0.54 mol) was added dropwise (over 45 min), keeping the internal temperature below 8 °C. The resulting mixture was stirred at 0-5 °C for 25 1.5 h and then transferred (over 30 min) through a siphon in an ice-cooled 6% w/w NH₄Cl aqueous solution (180 ml), keeping the internal temperature below 5 °C. The mixture was stirred at 0-5 °C for 1 h. Celite (15 g) was added, the mixture stirred at 10 °C for 15 min and then filtered washing with toluene (20 ml). Phases were separated. The organic layer was washed with water (180 ml) and brine (180 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and then distilled 30 down under vacuo to 200 ml. The dimethyltitanocene solution in toluene was charged in a 1 L round-bottom flask under nitrogen atmosphere and 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-[2-(methyloxy)-2-oxoethyl]-1-piperidinecarboxylate (20 g, 0.078 mol) was added. The resulting mixture was stirred at 90 °C for 3 h. Toluene (500 ml) and iso-octane (500 ml) were added and the mixture filtered through a celite pad to remove inorganic salts. A 35 CUNO filtration (R55S cartridge) was then performed to remove the finest particle size solid. The resulting clear solution was concentrated under vacuo to afford the intermediate 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-{2-[(methyloxy)methyl]-2-propen-1-yl}-1-piperidinecarboxylate as an orange oil (13.60 g, 0.053 mol, 68% yield). HPLC (walk-up): *rt* = 4.69 min. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 4.42 - 4.58 (m, 1 H), 3.94 - 4.08 (m, 1 H), 3.88-3.93 (m, 2 H), 40 3.53 (s, 3 H), 2.79 (t, 1 H), 2.42 (dd, 1H), 2.27 (dd, 1 H), 1.50 - 1.70 (m, 6 H), 1.46 (s, 9 H).

31

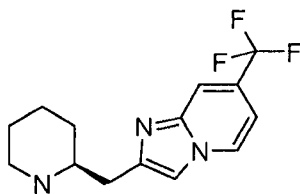
NBS (8.36 g, 0.047 mol) was added portionwise to a mixture of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-{2-[(methoxy)methyl]-2-propen-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (10 g, 0.039 mol) in THF (70 ml) and H₂O (15 ml). The mixture was diluted with TBME (100 ml) and water (50 ml). The aqueous phase was back-extracted with TBME (50 ml). The collected organic phases were washed (twice) with a 4% w/w NaHCO₃ aqueous solution, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under vacuo. The residual oil was purified by filtration through a silica pad (20 g, toluene/EtOAc 90/10). A further filtration through a silica pad (50 g, toluene/TBME 90/10) afforded the title compound **D2** (7.80 g, 0.024 mol, 62% yield).
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 4.50 – 4.64 (m, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 3.70 – 3.88 (m, 1 H), 2.86 – 3.01 (m, 1 H), 2.65 – 2.82 (m, 2 H), 1.42 – 1.60 (m, 5 H), 1.35 (s, 9 H), 1.14 – 1.28 (m, 1 H).

Description 3: 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-{[7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]methyl}-1-piperidinecarboxylate (D3**):**



To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.30 g, 0.94 mmol) in DMF (2 ml) was added 4-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine (0.23 g, 1.41 mmol) and the mixture was stirred at 80 °C for 1.5 h. The reaction mixture was diluted with brine and a saturated NaHCO₃ aqueous solution and then extracted with EtOAc. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 25M, Cy/EtOAc from 90/10 to 50/50). Collected fractions gave the title compound **D3** (0.19 g, 0.50 mmol, 53% yield) as a white solid contaminated with some residual 4-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine. UPLC: rt = 0.69 min, peak observed: 384 (M+1). C₁₉H₂₄F₃N₃O₂ requires 383.

Description 4: 2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (D4**):**



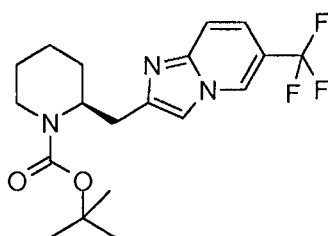
To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-{[7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]methyl}-1-piperidinecarboxylate **D3** (0.050 g, 0.13 mmol) in dry DCM (1.50 ml), TFA (0.50 ml) was added and the reaction mixture left under stirring at room temperature for 1 h. Solvent removal afforded a residue that was eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D4** (0.035 g, 0.12 mmol, 95% yield) as a colourless oil.

32

UPLC: $r_t = 0.46$ min, peak observed: 284 ($M+1$). $C_{14}H_{16}F_3N_3$ requires 283.

Description 5: 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-{[6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]methyl}-1-piperidinecarboxylate (D5**):**

5



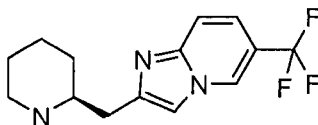
15

20 In a 7 ml screw capped vial 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.050 g, 0.16 mmol), DMF (1 ml) and 5-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine (0.038 g, 0.23 mmol) were added and the resulting mixture stirred at 80 °C for 13 h. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc to afford 0.068 g of a crude containing the title compound **D5** and some residual 5-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine. The material was used in the next step without further purification.

25 HPLC (walk-up): $r_t = 3.85$ min. MS: (ES/+) m/z : 384 ($M+1$). $C_{19}H_{24}F_3N_3O_2$ requires 383.

Description 6: 2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (D6**):**

35



A mixture of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-{[6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]methyl}-1-piperidinecarboxylate **D5** (0.068 g of a material contaminated with some residual 5-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine as reported in Description 5) and DCM (4 ml) was cooled to 0 °C. TFA (1 ml) was added dropwise and the reaction mixture left under stirring at room temperature for 3 h. Solvent removal afforded a residue that was eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.070 g of a crude containing the title compound **D6** and some residual 5-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine. The material was used

40 in the next step without further purification.

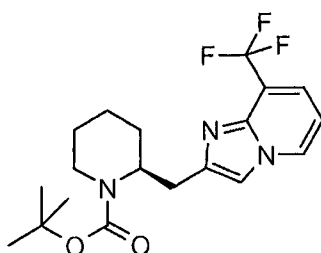
45

HPLC (walk-up): $r_t = 2.29$ min. MS: (ES/+) m/z : 284 ($M+1$). $C_{14}H_{16}F_3N_3$ requires 283.

Description 7: 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-{[8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]methyl}-1-piperidinecarboxylate (D7**):**

50

33

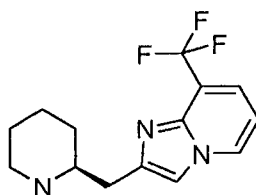


10

15 In a 7 ml screw cap vial 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.10 g, 0.31 mmol), DMF (1 ml) and 3-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine (0.076 g, 0.47 mmol) were added and the resulting mixture stirred at 80 °C for 13 h. The mixture was eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.15 g of a crude containing the title compound **D7**, the corresponding free amine and some residual 3-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine. The material was used in the next step without further purification. HPLC (walk-up): *rt* = 3.79 min. MS: (ES/+) *m/z*: 384 (*M*+1). $C_{19}H_{24}F_3N_3O_2$ requires 383.

20

Description 8: 2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]-8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (D8):



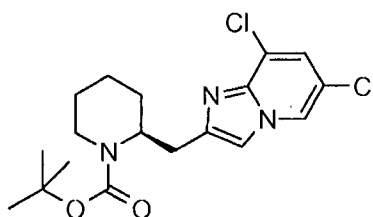
30

To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[[8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinecarboxylate **D7** (0.064 g, 0.17 mmol) in DCM (2.50 ml), TFA (0.50 ml) was added dropwise at 0 °C and the solution was stirred for 1 h. Volatiles were removed under reduced pressure and the residue was eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D8** (0.035 g, 0.12 mmol, 74% yield). LC-MS: *rt* = 0.33 min, peak observed: 284 (*M*+1). $C_{14}H_{16}F_3N_3$ requires 283.

40

Description 9: 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(6,8-dichloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate (D9):

45



55

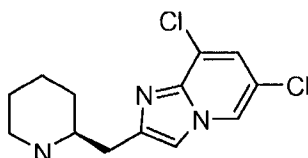
In a 7 ml screw cap vial 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.52 g, 0.16 mmol), DMF (3.80 ml) and 3,5-dichloro-2-pyridinamine (0.040 g, 0.25 mmol) were added and the resulting mixture stirred at 80 °C for 3 h. The mixture was diluted with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine/ice, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated under vacuum to give 0.10 g

60

34

of a crude containing the title compound **D9**. The material was used in the next step without further purification. MS: (ES/+) m/z: 384 (M+1, 100%) and 386 (M+1, 66%).
 $C_{18}H_{23}Cl_2N_3O_2$ requires 383.

5 **Description 10: 6,8-dichloro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D10):**



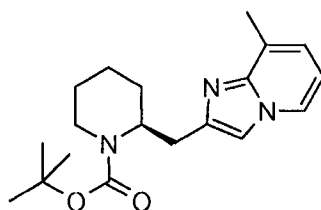
15

A mixture of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(6,8-dichloroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D9** (0.10 g of the crude material obtained in Description 9) and DCM (4 ml) was cooled to 0 °C. TFA (1 ml) was added dropwise and the reaction mixture left under stirring at room temperature for 1 h. Solvent removal afforded a residue that was eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.051 g of a crude yellow oil containing the title compound **D10**. The material was used without further purification in the next step.

20 MS: (ES/+) m/z: 284 (M+1, 100%) and 286 (M+1, 66%). $C_{13}H_{15}Cl_2N_3$ requires 283.

25 **Description 11: 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate (D11):**

30

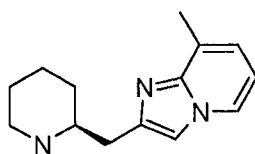


40

In a 50 ml round-bottom flask at room temperature under nitrogen, 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.12 g, 0.375 mmol) was dissolved in DMF (2 ml) to give a pale yellow solution. 3-Methyl-2-pyridinamine (0.0608 g, 0.562 mmol) was then added and the resulting solution heated at 80 °C for 45 min. The mixture was allowed to cool down to room temperature and was diluted with brine (5 ml) and Et₂O (2 ml). Phases were separated and the aqueous layer extracted with Et₂O (3 x 3 ml). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to give 0.12 g of a crude pale yellow oil containing the title compound **D11**. The material was used without further purification in the next step. UPLC: rt = 0.54 min, peak observed: 330 (M+1).

50 $C_{19}H_{27}N_3O_2$ requires 329.

Description 12: 8-methyl-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D12):



5

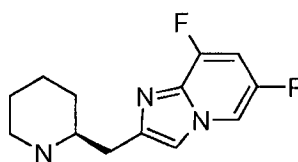
In a 100 ml pear flask 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-[(8-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D11** (1.70 g, 5.16 mmol) was dissolved in DCM (30 ml) to give a yellow solution that was cooled to 0 °C. TFA (5 ml) was added dropwise and the resulting mixture left under stirring overnight. The mixture was evaporated under vacuum and the crude dark oil was eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D12** (1.05 g, 4.39 mmol, 85% yield) as an oil. HPLC (walk-up): *rt* = 1.85 min. UPLC: *rt* = 0.31 min, peak observed: 230 (*M*+1). C₁₄H₁₉N₃ requires 229.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.94 (d, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.66 (t, 1 H), 2.89 - 3.06 (m, 1 H), 2.93 - 3.01 (m, 2 H), 2.71 - 2.79 (m, 1 H), 2.58 - 2.67 (m, 4 H), 1.85 - 1.95 (bs, NH), 1.75 - 1.84 (m, 2 H), 1.58 - 1.64 (m, 1 H), 1.22 - 1.55 (m, 3 H).

15

Description 13: 6,8-difluoro-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (D13):

20

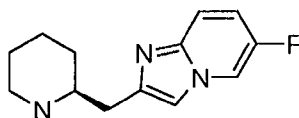


To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.29 mmol) in DMF (1 ml), 3,5-difluoro-2-pyridinamine (0.056 g, 0.43 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 2.5 h. The reaction mixture was eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.066 g of an oil containing a mixture of the final compound, the corresponding *N*-Boc derivative and some residual 3,5-difluoro-2-pyridinamine. [*N*-Boc derivative data: MS: (ES/+) *m/z*: 352 (*M*+1). C₁₈H₂₃F₂N₃O₂ requires 351. UPLC: *rt* = 0.69 min, peak observed: 352 (*M*+1)]. The crude was dissolved in DCM (2.50 ml) and the resulting solution cooled to 0 °C. TFA (0.50 ml) was added dropwise, the reaction left under stirring for 1 h and then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D13** (0.041 g, 0.16 mmol, 55% yield from **D2**, two steps). LC-MS: *rt* = 0.32 min, peak observed: 252 (*M*+1). C₁₃H₁₅F₂N₃ requires 251.

35

Description 14: 6-fluoro-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (D14):

40

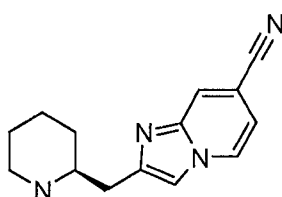


To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.10 g, 0.31 mmol) in DMF (1 ml), 5-fluoro-2-pyridinamine (0.053 g, 0.47 mmol) was

36

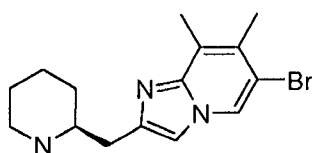
added and the mixture heated at 80 °C for 2 h. The reaction mixture was eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.075 g of an oil containing a mixture of the final compound and the corresponding *N*-Boc protected derivative. [*N*-Boc derivative data: MS: (ES/+) *m/z*: 334 (*M*+1). C₁₈H₂₄FN₃O₂ requires 333]. The crude was dissolved in DCM (2.50 ml) and the resulting solution cooled to 0 °C. TFA (0.50 ml) was added dropwise, the reaction left under stirring for 1 h and then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D14** (0.051 g, 0.22 mmol, 71% yield from **D2**, two steps). LC-MS: *rt* = 0.24 min, peak observed: 234 (*M*+1). C₁₃H₁₆FN₃ requires 233.

Description 15: 2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-7-carbonitrile (D15):



To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.27 mmol) in DMF (1 ml), 2-amino-4-pyridinecarbonitrile (0.032 g, 0.27 mmol) was added and the mixture heated at 80 °C for 2.5 h. The reaction was eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.049 g of an oil containing a mixture of the final compound, the corresponding *N*-Boc protected derivative and some residual 2-amino-4-pyridinecarbonitrile. [*N*-Boc derivative data: UPLC: *rt* = 0.65 min, peak observed: 341 (*M*+1). C₁₉H₂₄N₄O₂ requires 340]. The crude was dissolved in DCM (2.50 ml) and the resulting solution cooled to 0 °C. TFA (0.50 ml) was added dropwise, the reaction left under stirring for 1 h and then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D15** (0.041 g, 0.17 mmol, 63% yield from **D2**, two steps) contaminated with some residual 2-amino-4-pyridinecarbonitrile. UPLC: *rt* = 0.38 min, peak observed: 241 (*M*+1). C₁₄H₁₆N₄ requires 240.

Description 16: 6-bromo-7,8-dimethyl-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (D16):



To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.13 g, 0.39 mmol) in DMF (1 ml), 5-bromo-3,4-dimethyl-2-pyridinamine (0.12 g, 0.59 mmol) was added and the mixture heated at 80 °C for 2 h. The reaction was eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.13 g of an oil containing a mixture of the final compound, the corresponding *N*-Boc protected derivative and some residual 5-bromo-3,4-dimethyl-2-pyridinamine. [*N*-Boc derivative data: MS: (ES/+) *m/z*: 422 (*M*+1, 100%) and

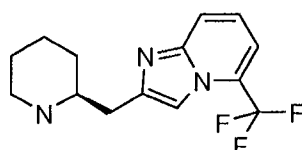
37

424 (M+1, 100%). $C_{20}H_{28}BrN_3O_2$ requires 421]. The crude was dissolved in DCM (2.50 ml) and the resulting solution cooled to 0 °C. TFA (0.50 ml) was added dropwise, the reaction left under stirring for 1 h and then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D16** (0.090 g, 0.28 mmol, 72% yield from **D2**, two steps).

5 MS: (ES/+) m/z: 322 (M+1, 100%) and 324 (M+1, 100%).
 $C_{15}H_{20}BrN_3$ requires 321.

Description 17: 2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]-5-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine (D17):

15

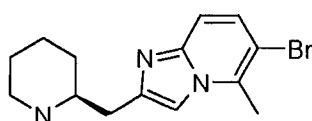


20 To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.10 g, 0.32 mmol) in DMF (1 ml), 6-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine (0.077 g, 0.48 mmol) was added and the mixture heated at 80 °C for 3 h. The reaction was eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.070 g of an oil containing the *N*-Boc protected derivative contaminated with some residual 6-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine. [*N*-Boc
25 derivative data: MS: (ES/+) m/z: 384 (M+1). $C_{19}H_{24}F_3N_3O_2$ requires 383]. The crude was dissolved in DCM (4 ml) and the resulting solution cooled to 0 °C. TFA (1 ml) was added dropwise, the reaction left under stirring for 1 h and then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D17** (0.060 g, 0.21 mmol, 66% yield from **D2**, two steps). MS: (ES/+) m/z: 284 (M+1). $C_{14}H_{16}F_3N_3$ requires 283.

30

Description 18: 6-bromo-5-methyl-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D18):

40

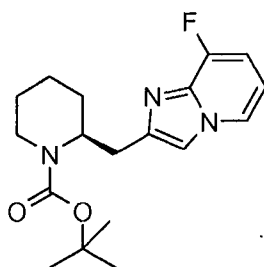


To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.10 g, 0.31 mmol) in DMF (1 ml), 5-bromo-6-methyl-2-pyridinamine (0.088 g, 0.47 mmol) was added and the mixture heated at 80 °C for 2 h. The reaction was eluted through
45 a SCX column. Collected fractions gave 0.12 g of an oil containing the final compound, the corresponding *N*-Boc protected derivative and some residual 5-bromo-6-methyl-2-pyridinamine. [*N*-Boc derivative data: MS: (ES/+) m/z: 408 (M+1, 100%), 410 (M+1, 100%). $C_{19}H_{26}BrN_3O_2$ requires 407]. The crude was dissolved in DCM (2.50 ml) and the resulting solution cooled to 0 °C. TFA (0.50 ml) was added dropwise, the reaction left under
50 stirring for 1 h and then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D18** contaminated with some residual 5-bromo-6-methyl-2-pyridinamine (0.087

g, 0.28 mmol, 90% yield from **D2**, two steps). MS: (ES/+) m/z: 308 (M+1, 100%) and 310 (M+1, 100%) $C_{14}H_{18}BrN_3$ requires 307.

5 **Description 19: 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(8-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate (D19):**

10

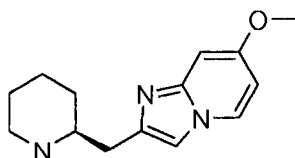


20

1,1-Dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (42.80 g, 134 mmol) and 3-fluoro-2-pyridinamine (14.98 g, 134 mmol) were dissolved in dry DMF (240 ml) and the resulting solution was stirred at 80 °C for 4 h. The reaction mixture was cooled to 25°C and was diluted with NaHCO₃ sat aqueous solution/water 1/1 (470 ml) and
25 extracted with Et₂O (3 x 941 ml). The organic layers were combined, dried (Na₂SO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 75L, Cy/EtOAc/MeOH from 80/20/2.5 to 80/20/10) to afford 25.70 g of the title compound **D19** contaminated with 3-fluoro-2-pyridinamine (25% from NMR analysis). The material was dissolved in DCM (650 ml). Ps-TsCl [38 g, 74.90 mmol (resin capacity 1.97 mmol/g)] and then DMAP (3 g, 24.56 mmol) were added.
30 The resulting mixture was stirred at room temperature under Argon atmosphere overnight and filtered. The filtrate was dried (Na₂SO₄), the solvent removed under vacuum and the crude purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 75L, Cy/EtOAc/MeOH from 80/20/2 to 80/20/5) to afford the title compound **D19** (23.56 g, 70.70 mmol, 53% yield from
35 **D2**) contaminated with some residual 3-fluoro-2-pyridinamine (14% from NMR analysis). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.86 (d, 1 H), 7.40 – 7.57 (bs, 1 H), 6.79 - 6.90 (m, 1 H), 6.60 - 6.71 (m, 1 H), 4.63 - 4.77 (m, 1 H), 3.97 - 4.16 (m, 1 H), 3.18 - 3.34 (m, 1 H), 2.86 - 3.03 (m, 2 H), 1.33 - 1.81 (m, 6 H), 1.13-1.37 (bs, 9 H).

40 **Description 20: 7-(methyloxy)-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D20):**

45



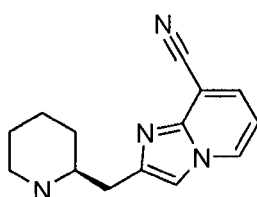
To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.11 g, 0.27 mmol) in DMF (1 ml) was added 4-(methyloxy)-2-pyridinamine (0.033 g, 0.27 mmol) and the mixture was stirred at 80 °C for 2.5 h. The reaction mixture was eluted
55 through a SCX column. Collected fractions gave 0.058 g of an oil containing a mixture of the title compound, the corresponding N-Boc protected derivative and some residual 4-

39

(methoxy)-2-pyridinamine. [*N*-Boc derivative data. LC-MS: *rt* = 1.44 min, peak observed *m/z* = 346 (*M*+1). $C_{19}H_{27}N_3O_3$ requires 345]. The crude was dissolved in DCM (2.50 ml) and the resulting solution cooled to 0 °C. TFA (0.50 ml) was added dropwise, the reaction left under stirring for 1 h and then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D20** (0.050 g) contaminated with 4-(methoxy)-2-pyridinamine. The material was used without further purification in the next step.

UPLC: *rt* = 0.43 min, peak observed: 246 (*M*+1). $C_{14}H_{19}N_3O$ requires 245.

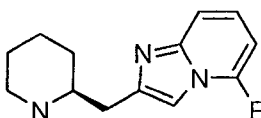
Description 21: 2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-8-carbonitrile (D21**):**



To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.11 g, 0.275 mmol) in DMF (1 ml) was added 2-amino-3-pyridinecarbonitrile (0.0491 g, 0.412 mmol) and the mixture was stirred at 80 °C for 2.5 h. The reaction mixture was eluted through a SCX column eluted with ammonia in methanol. Collected fractions gave 0.054 g of an oil containing the title compound, the corresponding *N*-Boc protected derivative and some residual 2-amino-3-pyridinecarbonitrile. [*N*-Boc derivative data. UPLC: *rt* = 0.68 min, peak observed: 341 (*M*+1). $C_{19}H_{24}N_4O_2$ requires 340]. The crude was dissolved in DCM (1 ml) and the resulting solution cooled to 0 °C. TFA (0.20 ml) was added dropwise, the reaction left under stirring for 1 h and then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D21** (0.050 g) contaminated with 2-amino-3-pyridinecarbonitrile. The material was used without further purification in the next step.

UPLC: *rt* = 0.38 min, peak observed: 241 (*M*+1). $C_{14}H_{16}N_4$ requires 240.

Description 22: 5-fluoro-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (D22**):**



To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.11 g, 0.26 mmol) in DMF (1 ml) was added 6-fluoro-2-pyridinamine (0.029 g, 0.26 mmol) and the mixture was stirred at 80 °C for 2.5 h. The reaction mixture was eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.032 g of an oil containing a mixture of the title compound, the corresponding *N*-Boc protected derivative and some residual 6-fluoro-2-pyridinamine. [*N*-Boc derivative data. LC-MS: *rt* = 1.54 min, peak observed: 334 (*M*+1). $C_{18}H_{24}FN_3O_2$ requires 333]. The crude was dissolved in DCM (2.50 ml) and the

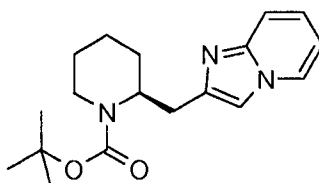
40

resulting solution cooled to 0 °C. TFA (0.50 ml) was added dropwise, the reaction left under stirring for 1 h and then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D22** (0.020 g) contaminated with 6-fluoro-2-pyridinamine. The material was used without further purification in the next step.

5 HPLC (walk-up): *rt* = 1.50 min. MS: (ES/+) *m/z*: 234 (*M*+1). C₁₃H₁₆FN₃ requires 233.

Description 23: 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethyl)-1-piperidinecarboxylate (D23**):**

10



20

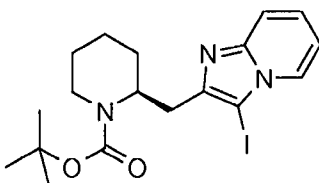
To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.269 g, 0.84 mmol) in DMF (2.50 ml) was added 2-pyridinamine (0.095 g, 1.008 mmol) and the mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The reaction mixture was diluted with brine (5 ml) and extracted with EtOAc (2 x 5 ml). The combined organic layers were washed with brine/ice (6 x 5 ml), dried (Na₂SO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP1 12M, DCM/MeOH/TEA 98/2/0.5) to afford the title compound **D23** (0.13 g, 0.412 mmol, 49.1% yield). UPLC: *rt* = 0.51 min, peak observed: 316 (*M*+1). C₁₈H₂₅N₃O₂ requires 315.

¹H NMR [the product is present as a mixture of conformers (ratio ca. 85/15) and the assignment refers to the major component] (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.03 (dt, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.10 - 7.16 (m, 1 H), 6.73 (td, 1 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 4.00 - 4.11 (m, 1 H), 3.19 (dd, 1 H), 2.90 - 3.02 (m, 2 H), 1.62 - 1.76 (m, 6 H), 1.26 (bs, 9 H).

30

Description 24: 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-[(3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate (D24**):**

35



45

To a solution of 1,1-dimethylethyl 2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethyl)-1-piperidinecarboxylate **D23** (0.13 g, 0.412 mmol) in DCM (50 ml), I₂ (13 ml of a 1 M DCM solution, 13.00 mmol) was added dropwise at room temperature and the resulting mixture was stirred for 3 h. A 5% NaHSO₃ aqueous solution (20 ml) was added, followed by KF (20 ml of a 1 M MeOH solution) and the mixture was vigorously stirred for 10 min. The organic phase was separated, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to give the title compound **D24** (0.172 g, 0.378 mmol, 92% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.12 (d, 1 H),

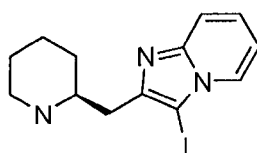
50

ml

7.66 (bd, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 4.67 - 4.75 (m, 1 H), 4.06 - 4.14 (m, 1 H), 3.19 (dd, 1 H), 3.13 (dd, 1 H), 2.99 (dd, 1 H), 1.63 - 1.78 (m, 6 H), 1.19 (bs, 9 H).

Description 25: 3-iodo-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D25):

5

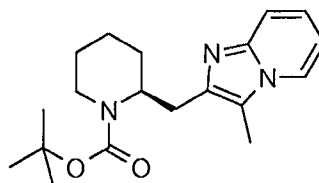


15

To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(3-iodoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D24** (0.020 g, 0.045 mmol) in DCM (1 ml), TFA (0.20 ml) was added dropwise at 0 °C and the solution was stirred for 1 h. Volatiles were removed under reduced pressure and the residue was eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D25** (0.014 g, 0.041 mmol, 91% yield) as a brown oil. UPLC: rt = 0.40 min, peak observed: 342 (M+1). C₁₃H₁₆IN₃ requires 341.

Description 26: 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate (D26):

30

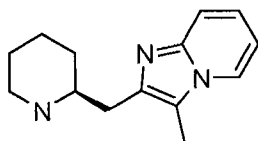


To a mixture of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(3-iodoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D24** (0.020 g, 0.045 mmol) and palladium-tetrakis(triphenylphosphine) (0.00262 g, 0.002266 mmol) in DME (0.36 ml) was added methylboronic acid (0.0047 g, 0.068 mmol) followed by the addition of NaOH (0.00363 g, 0.091 mmol) in water (0.18 ml). The resulting mixture was stirred at 90 °C for 72 h. The reaction mixture was poured into water (2 ml) and extracted with DCM (3 x 2 ml). The organic phases were collected, dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent evaporated under vacuum. The yellow residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 25M, DCM/MeOH 99/1). Collected fractions gave the title compound **D26** (0.008 g, 0.024 mmol, 53.6% yield). UPLC: rt = 0.55 min, peak observed: 330 (M+1). C₁₉H₂₇N₃O₂ requires 329.

50

Description 27: 3-methyl-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D27):

H2



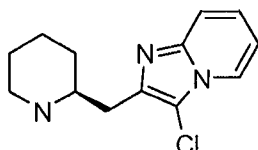
10

To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D26** (0.008 g, 0.024 mmol) in DCM (1 ml), TFA (0.20 ml) was added dropwise at 0 °C and the solution was stirred for 1 h. Volatiles were removed under reduced pressure and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D27** (0.005 g, 0.022 mmol, 90% yield). HPLC (walk-up): *rt* = 1.62 min. MS: (ES/+) *m/z*: 230 (*M*+1). C₁₄H₁₉N₃ requires 229.

15

Description 28: 3-chloro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (D28):

20

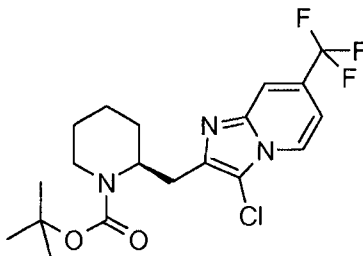


1,1-Dimethylethyl (2S)-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-1-piperidinecarboxylate **D23** (0.020 g, 0.063 mmol) was dissolved in DCM (1 ml) and then NCS (0.009 g, 0.070 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure to give the *N*-Boc protected compound [*N*-Boc derivative data. UPLC: *rt* = 0.66 min, peak observed: 350 (*M*+1). C₁₈H₂₄ClN₃O₂ requires 349]. The *N*-Boc derivative (0.063 mmol, supposed quantitative yield) was dissolved in DCM (1 ml), TFA (0.50 ml) was added and the reaction stirred for 2 h. Volatiles were removed under vacuum and the resulting crude eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D28** (0.015 g, 0.060 mmol, 95% yield from **D23**, two steps). UPLC: *rt* = 0.40 min, peaks observed: 250 (*M*+1, 100%) and 252 (*M*+1, 33%). C₁₃H₁₆ClN₃ requires 249.

35

Description 29: 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[[3-chloro-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate (D29):

45



55

To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[[7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D3** (0.090 g, 0.24 mmol) in DCM (3 ml) was added NCS (0.031 g, 0.24 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography on silica

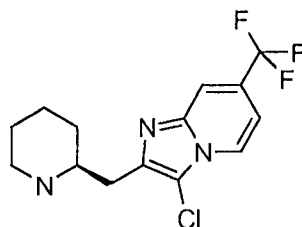
60

U3

gel (Biotage 12M, Cy/EtOAc from 100/0 to 70/30). Collected fractions gave the title compound **D29** (0.090 g, 0.22 mmol, 92% yield) as a white solid. UPLC: $rt = 0.90$ min, peaks observed: 418 (M+1, 100%) and 420 (M+1, 33%). $C_{19}H_{23}ClF_3N_3O_2$ requires 417.

5 **Description 30: 3-chloro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine (D30):**

10

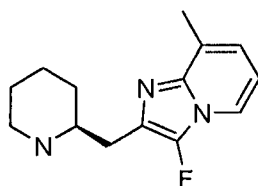


20 To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-{[3-chloro-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]methyl}-1-piperidinecarboxylate **D29** (0.090 g, 0.22 mmol) in dry DCM (1.50 ml), TFA (0.50 ml) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was evaporated and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D30** (0.067 g, 0.21 mmol, 98% yield) as a colourless oil.

25 UPLC: $rt = 0.49$ min, peaks observed: 318 (M+1, 100%) and 320 (M+1, 33%). $C_{14}H_{15}ClF_3N_3$ requires 317.

30 **Description 31: 3-fluoro-8-methyl-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D31):**

40



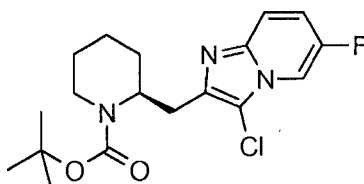
45 To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D11** (0.165 g, 0.507 mmol) in anhydrous acetonitrile (5 ml), SelectfluorTM (0.090 g, 0.253 mmol) was added at -30 °C. The resulting reaction mixture was gradually warmed up to -20 °C and left under stirring for 3 h. The mixture was then diluted with DCM (10 ml) and washed with a 5% aqueous $NaHCO_3$ solution (2 x 12 ml). The organic layer was separated through a phase separator tube and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP4 25M, Cy/EtOAc 80/20). Collected fractions gave the N-Boc protected compound (0.026 g of a slightly contaminated material that was used without further purification in the next step). [N-Boc derivative data:

50 UPLC: $rt = 0.63$ min, peak observed: 348 (M+1). $C_{19}H_{26}FN_3O_2$ requires 347].

To a solution of the crude N-Boc derivative (0.026 g, 0.075 mmol) in DCM (1 ml), TFA (0.20 ml) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 1 h. The solvent was evaporated and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D31** (0.014 g, 0.057 mmol, 12% yield from **D11**, two steps) as a yellow oil.

55 UPLC: $rt = 0.38$ min, peak observed: 248 (M+1). $C_{14}H_{18}FN_3$ requires 247.

Description 32: 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(3-chloro-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate (D32):



15

To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.11 g, 0.34 mmol) in DMF (1 ml), 5-fluoro-2-pyridinamine (0.058 g, 0.52 mmol) was added and the reaction was stirred for 1.5 h at 80 °C. The reaction was diluted with brine and a saturated NaHCO₃ aqueous solution and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was dissolved in dry DCM (2 ml) and NCS (0.046 g, 0.34 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 25M, Cy/EtOAc from 100/0 to 50/50). Collected fractions gave the title compound **D32** (0.060 g, 0.16 mmol, 47% yield from **D2**, two steps) as a pale yellow oil.

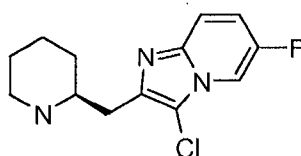
25

UPLC: rt = 0.80 min, peaks observed: 368 (M+1, 100%) and 370 (M+1, 33%).

C₁₈H₂₃ClFN₃O₂ requires 367.

30

Description 33: 3-chloro-6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D33):

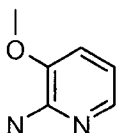


40

To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(3-chloro-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D32** (0.060 g, 0.16 mmol) in dry DCM (2 ml), TFA (0.50 ml) was added and the reaction mixture stirred for 1 h at room temperature. The solvent was evaporated and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D33** (0.043 g, 0.16 mmol, 98% yield) as a colourless oil. UPLC: rt = 0.45 min, peaks observed: 268 (M+1, 100%) and 270 (M+1, 33%). C₁₃H₁₅ClFN₃ requires 267.

45

Description 34: 3-(methyloxy)-2-pyridinamine (D34):



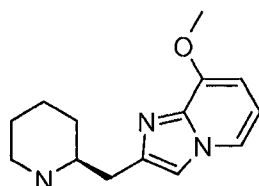
55

45

To a stirred solution of 3-(methoxy)-2-nitropyridine (1.00 g, 6.49 mmol) in EtOH (13 ml), a 2 M HCl aqueous solution (1.34 ml, 2.68 mmol) and iron (2.44 g, 43.70 mmol) were added at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2.5 h at room temperature. Celite (2.40 g) was added. The mixture was then filtered through a celite pad and evaporated to give a dark oil that was eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D34** (0.50 g, 3.62 mmol, 56% yield) as a dark green solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 7.49 (dd, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.49 (dd, 1 H), 5.57 - 5.63 (bs, 2 H), 3.76 (s, 3H).

Description 35: 8-(methoxy)-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (D35):

15



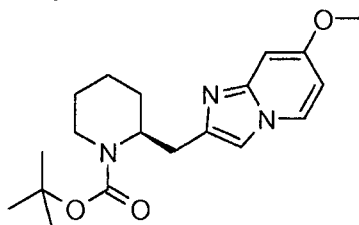
To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.12 g, 0.38 mmol) in DMF (1 ml), 3-(methoxy)-2-pyridinamine **D34** (0.056 g, 0.45 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 1 h. The crude was eluted through a SCX column. Collected fractions gave a material containing the desired *N*-Boc protected compound (0.080 g) slightly contaminated with some residual 3-(methoxy)-2-pyridinamine. The material was used without further purification in the next step. [*N*-Boc derivative data. UPLC: rt = 0.56 min, peak observed: 346 (M+1). C₁₉H₂₇N₃O₃ requires 345].

The crude containing the *N*-Boc derivative (0.080 g) was dissolved in DCM (1 ml) and TFA (1 ml) was added at 0 °C. The reaction mixture was left under stirring for 2 h and then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D35** (0.055 g, 0.22 mmol, 58% yield from **D2**, two steps) contaminated with some residual 3-(methoxy)-2-pyridinamine. UPLC: rt = 0.31 min, peak observed: 246 (M+1). C₁₄H₁₉N₃O requires 245.

35

Description 36: 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-{[7-(methoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]methyl}-1-piperidinecarboxylate (D36):

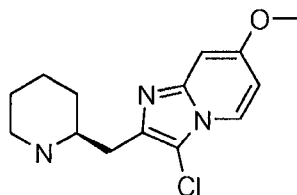
45



To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.30 g, 0.94 mmol) in DMF (2 ml) was added 4-(methoxy)-2-pyridinamine (0.12 g, 0.94 mmol) and the reaction was stirred for 3 h at 60 °C. DMF was removed under vacuum and the resulting crude product purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 25M, EtOAc). Collected fraction gave the title compound **D36** (0.11 g, 0.30 mmol, 32% yield). UPLC: rt = 0.55 min, peak observed: 346 (M+1). C₁₉H₂₇N₃O₃ requires 345.

55

yfb

Description 37: 3-chloro-7-(methoxy)-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D37):

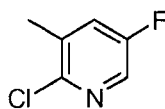
10

1,1-dimethylethyl (2S)-2-[[7-(methoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinecarboxylate **D36** (0.11 g, 0.30 mmol) was dissolved in DCM (1 ml), then NCS (0.041 g, 0.30 mmol) was added and the mixture stirred for 3 h. DCM (1 ml) was added and the organic phase washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (1 ml). The biphasic system was filtered through a phase separator tube and the organic phase concentrated to give 0.023 g of a crude material containing the intermediate *N*-Boc protected compound. [N-Boc derivative data: UPLC: rt = 0.62 min, peaks observed: 380 (M+1, 100%) and 382 (M+1, 33%). C₁₉H₂₆ClN₃O₃ requires 379]. The material was dissolved in DCM (1 ml), then TFA (0.003 ml) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 1.5 h. Volatiles were removed and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.017 g of an impure material containing the title compound **D37**. The material was used without further purification in the next step. UPLC: rt = 0.39 min, peak observed: 280 (M+1). C₁₄H₁₈ClN₃O requires 279.

25

Description 38: 2-chloro-5-fluoro-3-methylpyridine (D38):

30



To a -20 °C cooled solution of (2-chloro-5-fluoro-3-pyridinyl)methanol (3.086 g, 19.10 mmol) and TEA (5.32 ml, 38.20 mmol) in anhydrous DCM (180 ml), MsCl (2.233 ml, 28.70 mmol) was added dropwise and the resulting reaction mixture stirred at 0 °C for 30 min. Volatiles were evaporated under reduced pressure to afford the desired mesylate (4.53 g) that was used in the next step without further purification. [Mesylate data: UPLC: rt = 0.57 min, peaks observed: 240 (M+1, 100%) and 242 (M+1, 33%). C₇H₇ClFNO₃S requires 239].

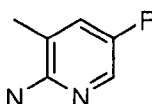
40

To an ice-cooled mixture of the crude mesylate (4.53 g, 18.90 mmol) in THF (180 ml), LAH (18.90 ml of a 1.0 M solution in THF, 18.90 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 1 h. A 2 M HCl aqueous solution (80 ml) was added, the resulting mixture stirred for 30 min and then DCM (400 ml) was added. The organic layer was separated and evaporated to give the title compound **D38** (2.28 g, 12.84 mmol, 67.9% yield from (2-chloro-5-fluoro-3-pyridinyl)methanol, two steps) as a white solid.

50

HPLC (walk-up): rt = 3.56 min.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.31 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H).

Description 39: 5-fluoro-3-methyl-2-pyridinamine (D39):

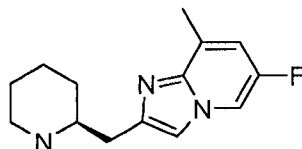
10

To a solution of 2-chloro-5-fluoro-3-methylpyridine **D38** (0.50 g, 2.82 mmol) in dry toluene (12.5 ml) were added sodium *t*-butoxyde (0.462 g, 4.81 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.315 g, 0.344 mmol), BINAP (0.642 g, 1.031 mmol) and benzophenone imine (0.692 ml, 4.12 mmol). The resulting mixture was degassed (3 x pump/N₂) and then heated to 80 °C. After 1 h stirring, the mixture was cooled down to room temperature, diluted with Et₂O (400 ml) and filtered through a celite pad. Volatiles were evaporated, the resulting oil was dissolved in THF (34 ml) and HCl (1.408 ml of a 2 M aqueous solution, 2.82 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, then neutralized with a saturated NaHCO₃ aqueous solution and diluted with DCM (200 ml). The inorganic layer was back-extracted with DCM (2 x 50 ml). The collected organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP4 12M, Cy/EtOAc 60/40). Collected fractions gave the title compound **D39** (0.20 g, 1.554 mmol, 55.2% yield from **D38**, two steps), as an orange solid. MS: (ES⁺) *m/z*: 127 (M+1). C₆H₇FN₂ requires 126.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 7.73 (d, 1 H), 7.23 (dd, 1 H), 5.60 (bs, 2 H), 2.04 (s, 3 H).

Description 40a: 6-fluoro-8-methyl-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (free base) (D40a):

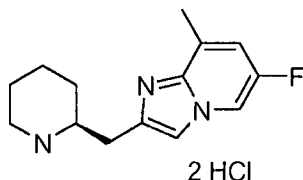
30



To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.15 g, 0.468 mmol) in DMF (1 ml) was added 5-fluoro-3-methyl-2-pyridinamine **D39** (0.0709 g, 0.562 mmol) and the mixture was stirred at 80 °C for 1 h. The reaction mixture was eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.137 g of an oil containing a mixture of the title compound, the corresponding *N*-Boc protected derivative and some residual 5-fluoro-3-methyl-2-pyridinamine. [*N*-Boc derivative data. UPLC: *rt* = 0.56 min, peak observed: 348 (M+1). C₁₉H₂₆FN₃O₂ requires 347]. The crude was dissolved in DCM (2 ml) and the resulting solution cooled to 0 °C. TFA (0.40 ml) was added dropwise, the reaction left under stirring for 1 h and then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound as a free base **D40a** (0.093 g) contaminated with 5-fluoro-3-methyl-2-pyridinamine. The material was used without further purification in the next step. UPLC: *rt* = 0.35 min, peak observed: 248 (M+1). C₁₄H₁₈FN₃ requires 247.

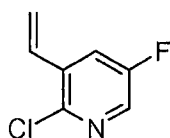
50

Description 40b: 6-fluoro-8-methyl-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (2 HCl salt) (D40b):



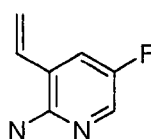
- 15 A mixture of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.94 g, 2.93 mmol; prepared by the method of D2 preparation (iii)), 5-fluoro-3-methyl-2-pyridinamine **D39** (0.41 g, 3.25 mmol) and NaHCO₃ (0.37 g, 4.40 mmol) in toluene (4.70 ml) was stirred at 90 °C overnight. The mixture was allowed to cool down to room temperature and the inorganic salts were removed by filtration. The solid cake was washed
- 20 with toluene (2 x 0.94 ml). HCl (5-6 N solution in IPA, 2.22 ml, 11.10-13.32 mmol) was added to 5.18 g of the toluene solution (filtrate, 5.46 g) of the free base **D40a**. The mixture was heated to 70 °C and the resulting slurry stirred at that temperature under nitrogen atmosphere for 1 h. The slurry was aged at 70 °C for 1 h, cooled down to 40 °C over 2 h, allowed to reach room temperature
- 25 and then stirred at that temperature overnight. The slurry was cooled down to 0 °C and aged at that temperature for 1 h. The solid was collected by filtration, washed with IPA (2 x 1.9 ml) and dried under vacuo at 40 °C for 4 h to afford the title compound **D40b** (0.53 g, 1.75 mmol, 59% yield). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 15.18 (bs, 1 H), 9.21 (bs, 1 H), 9.07 (bs, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.83 (bs, 1 H), 3.15 - 3.65 (m, 4 H), 2.61 (s, 3 H), 1.85 (d, 1 H), 1.69 - 1.79 (m, 2 H), 1.48 - 1.67 (m, 2 H), 1.38 - 1.48 (m, 1 H). HPLC (walk-up, 3 min method): rt = 1.28 min.
- 30

Description 41: 2-chloro-3-ethenyl-5-fluoropyridine (D41)



- 35 To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (0.68 g, 1.92 mmol) in anhydrous THF (20 ml), *n*-BuLi (1.06 ml of a 1.6 M solution in Cy, 1.69 mmol) was added under nitrogen at -78 °C. The cold bath was then removed and the reaction was allowed to reach room temperature and stirred for 1 h. To the resulting suspension at 0 °C, a solution of 2-chloro-5-fluoro-3-pyridinecarbaldehyde (0.18 g, 1.13 mmol) dissolved in THF (10 ml) was slowly added. Stirring was maintained at room temperature for 4 h. The
- 45 reaction was quenched with water (8 ml), the two phases were separated and the aqueous layer back-extracted with DCM. The organic phase was dried (Na₂SO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Cy/EtOAc 95/5) gave the title compound **D41** (0.05 g, 0.27 mmol, 24% yield). UPLC: rt = 0.70 min, peaks observed: 158 (M+1, 100%) and 160 (M+1, 33%). C₇H₅ClFN requires 157. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.20 (d, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.01 (ddd, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 5.59 (d, 1 H).
- 50
- 55

up

Description 42: 3-ethenyl-5-fluoro-2-pyridinamine (D42)

10

To a solution of 2-chloro-3-ethenyl-5-fluoropyridine **D41** (0.045 g, 0.29 mmol) in toluene (2 ml), sodium *t*-butoxide (0.039 g, 0.40 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.026 g, 0.03 mmol), BINAP (0.054 g, 0.09 mmol) and benzophenone imine (0.06 ml, 0.35 mmol) were added. The resulting mixture was degassed (3 x pump/N₂) and then heated to 80 °C. After 1 h stirring, the mixture was cooled to room temperature, diluted with Et₂O (50 ml) and filtered through a celite pad. After solvent evaporation the resulting oil was dissolved in THF (10 ml), a 2 M HCl aqueous solution (0.22 ml, 0.43 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 2 h. Volatiles were evaporated. A saturated NaHCO₃ aqueous solution and DCM (50 ml) were added to the residue. The two layers were separated and the aqueous layer was back-extracted with DCM (2 x 50 ml). The collected organic layers were filtered through a phase separator tube and evaporated. The crude oil was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP1 40M, Cy/EtOAc 60/40). Collected fractions gave the title compound **D42** (0.013 g, 0.10 mmol, 34% yield from **D41**, two steps).

15

20

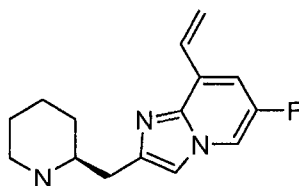
25

30

UPLC: rt = 0.35 min, peak observed: 139 (M+1). C₇H₇FN₂ requires 138.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.90 (d, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 6.62 (dd, 1 H), 5.71 (dd, 1 H), 5.48 (dd, 1H), 4.44 (bs, 2H).

35

Description 43: 8-ethenyl-6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D43):

45

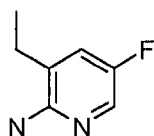
50

To a solution of 3-ethenyl-5-fluoro-2-pyridinamine **D42** (0.013 g, 0.10 mmol) in DMF (1 ml), 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.040 g, 0.13 mmol) was added and the reaction mixture left under stirring at 60 °C for 1 h and then at 80 °C for 4 h. The solvent was removed under vacuum and the crude eluted through a SCX column. The collected fractions gave a crude (0.022 g) containing the title compound and the corresponding *N*-Boc protected derivative. The material was used in the next step without further purification. [*N*-Boc derivative data. UPLC: rt = 0.63 min, peak observed: 360 (M+1). C₂₀H₂₆FN₃O₂ requires 359]. The crude (0.022 g) was dissolved in DCM (1.50 ml) and TFA (0.38 ml) was added at 0 °C. The reaction was left under stirring for 1 h, then volatiles were removed under vacuum and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D43** (0.016 g, 0.051 mmol,

50

51% yield from **D42**, two steps). UPLC: $rt = 0.42$ min, peak observed: 260 ($M+1$). $C_{15}H_{18}FN_3$ requires 259.

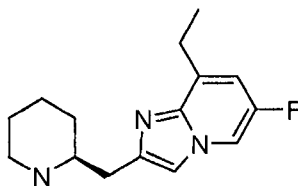
Description 44: 3-ethyl-5-fluoro-2-pyridinamine (D44)



10

- 15 A mixture of 3-ethenyl-5-fluoro-2-pyridinamine **D42** (0.23 g, 1.64 mmol) and PtO_2 (0.037 g, 0.16 mmol) in EtOH (15 ml) was stirred under hydrogen atmosphere (1 atm) for 15 min. The mixture was filtered through a celite pad and the solvent removed under vacuum to give the title compound **D44** (0.21 g, 1.39 mmol, 84% yield) as a brown solid. UPLC: $rt = 0.34$ min, peak observed: 141 ($M+1$). $C_7H_9FN_2$ requires 140.
- 20 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.82 (d, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 4.33 (bs, 2 H), 2.46 (q, 2 H), 1.28 (t, 3 H).

Description 45: 8-ethyl-6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D45):

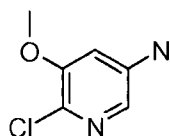


35

- To a solution of 3-ethyl-5-fluoro-2-pyridinamine **D44** (0.044 g, 0.31 mmol) in DMF (2 ml), 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.10 g, 0.31 mmol) was added and the resulting mixture was left under stirring at 80 °C for 4 h. The solvent was removed under vacuum and the crude oil purified by flash
- 40 chromatography on silica gel (DCM/MeOH from 100/0 to 98/2). Collected fractions gave a crude that was eluted through a SCX column to give, after solvent removal, a crude oil (0.071 g) containing the title compound and the corresponding *N*-Boc protected derivative. The material was used in the next step without further purification. [*N*-Boc derivative data. UPLC: $rt = 0.61$ min, peak observed: 362 ($M+1$). $C_{20}H_{28}FN_3O_2$ requires 361]. The crude (0.071 g) was dissolved in DCM (1.50 ml) and TFA (0.38 ml) was added at 0 °C. The reaction was left under stirring for 1 h, then volatiles were removed under vacuum and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title
- 45 compound **D45** (0.050 g, 0.18 mmol, 58% yield from **D2**, two steps). HPLC (walk-up): $rt = 2.41$ min. UPLC: $rt = 0.36$ min, peak observed: 262 ($M+1$).
- 50 $C_{15}H_{20}FN_3$ requires 261.

Description 46: 6-chloro-5-(methyloxy)-3-pyridinamine (D46)

51



10

To a stirred solution of 2-chloro-3-(methoxy)-5-nitropyridine (3.00 g, 15.90 mmol) in EtOAc (75 ml) was added SnCl₂ dihydrate (21.54 g, 95.00 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with aqueous NaOH and extracted with EtOAc (5 x 75 ml). The collected organic layers were washed with water (3 x 75 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure to give the title compound **D46** (2.34 g, 14.80 mmol, 93% yield) as a brown solid.

15

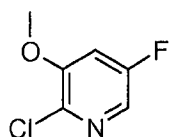
UPLC: rt = 0.43 min, peaks observed: 159 (M+1, 100%) and 161 (M+1, 33%). C₆H₇ClN₂O requires 158.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 7.29 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 5.50 (bs, 2 H), 3.77 (s, 3 H).

Description 47: 2-chloro-5-fluoro-3-(methoxy)pyridine (D47)

25



35

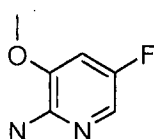
To an ice-cooled suspension of 6-chloro-5-(methoxy)-3-pyridinamine **D46** (2.14 g, 13.50 mmol) in HCl 4 M in water (10.12 ml, 40.50 mmol), a solution of sodium nitrite (1.02 g, 14.84 mmol) in water (7 ml) was added dropwise over a 5 min period and the resulting mixture was vigorously stirred at 5 °C for 30 min. To the mixture at 5 °C was added a solution of NaBF₄ (2.67 g, 24.29 mmol) in water (17 ml). The thick suspension was collected by filtration, washed with cold water and a little amount of cold EtOH and dried under reduced pressure at 55 °C for 8 h. The resulting black solid was taken-up in xylenes (25 ml) and allowed to reflux for 1 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue dissolved in EtOAc and washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution. The organic phase was separated, dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent removed under vacuum. The resulting black oil was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP4 25M, Cy/EtOAc 95/5) to afford the title compound **D47** (0.11 g, 0.69 mmol, 5% yield) as a pale yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.03 (d, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 3.92 (s, 3 H).

40

45

Description 48: 5-fluoro-3-(methoxy)-2-pyridinamine (D48)

55



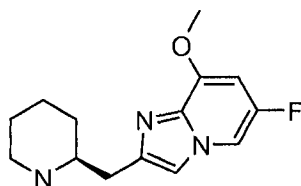
52

To a solution of 2-chloro-5-fluoro-3-(methyloxy)pyridine **D47** (0.11 g, 0.70 mmol) in dry toluene (3 ml), sodium *t*-butoxide (0.094 g, 0.98 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.064 g, 0.07 mmol), BINAP (0.131 g, 0.21 mmol) and benzophenone imine (0.14 ml, 0.84 mmol) were added.

- 5 The resulting mixture was degassed (3 x pump/N₂) and then heated to 80 °C. After 1 h stirring, the mixture was cooled down to room temperature, diluted with Et₂O (80 ml) and filtered through a celite pad. Volatiles were evaporated, the resulting oil was dissolved in THF (8 ml) and HCl (0.35 ml of a 2 M aqueous solution, 0.70 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, then neutralized with a saturated
- 10 NaHCO₃ aqueous solution and diluted with DCM (40 ml). The phases were separated and the aqueous one back-extracted with DCM (2 x 10 ml). The collected organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP4 12M, Cy/EtOAc 60/40) to give the title compound **D48** (0.071 g, 0.49 mmol, 70% yield from **D47**, two steps) as a yellow solid. UPLC: rt = 0.28 min, peak observed: 143 (M+1). C₆H₇FN₂O requires 142.
- 15

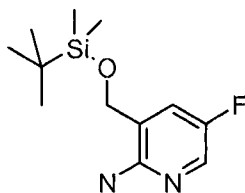
Description 49: 6-fluoro-8-(methyloxy)-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (D49**):**

25



- 30 To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinocarboxylate **D2** (0.19 g, 0.60 mmol) in DMF (1 ml), 5-fluoro-3-(methyloxy)-2-pyridinamine **D48** (0.071 g, 0.50 mmol) was added and the mixture stirred at 80 °C for 2 h. The reaction mixture was eluted through a SCX column. Collected fractions gave 0.14 g of a crude oil containing a mixture of the title compound, the corresponding *N*-Boc protected derivative
- 35 and some residual 5-fluoro-3-(methyloxy)-2-pyridinamine. The material was used in the next step without further purification. [*N*-Boc derivative data. MS: (ES/+) *m/z*: 364 (M+1). C₁₉H₂₆FN₃O₃ requires 363]. The crude (0.14 g) was dissolved in DCM (2 ml) and TFA (0.40 ml) was added at 0 °C. The reaction was left under stirring for 1 h, then volatiles were removed under vacuum and the residue eluted through a SCX column. Collected
- 40 fractions gave an oil (0.13 g) containing the title compound **D49**. The material was used in the next step without further purification. UPLC: rt = 0.33 min, peak observed: 264 (M+1). C₁₄H₁₈FN₃O requires 263.

- 45 **Description 50: 3-([(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-5-fluoro-2-pyridinamine (**D50**)**



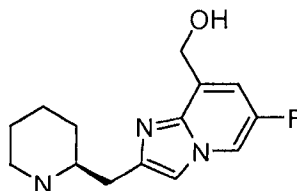
53

2-chloro-(5-fluoro-3-pyridinyl)methanol (0.40 g, 2.45 mmol) was dissolved in DMF (10 ml), then imidazole (0.50 g, 7.36 mmol) and TBSCl (0.41 g, 2.70 mmol) were added and the reaction left under stirring at room temperature. After 2 h an additional equivalent of TBSCl was added and the solution stirred overnight. The mixture was diluted with Et₂O and washed with water and brine. The organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the *O*-TBS protected chloro pyridine as a crude (0.73 g). The material was used in the next step without further purification. [*O*-TBS derivative data. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.17 (dt, 1 H), 7.66 – 7.71 (m, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 1.00 (s, 9 H), 0.18 (s, 6 H)].

To a solution of the crude material (0.73 g) in dry toluene (10 ml), sodium *t*-butoxide (0.36 g, 3.73 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.24 g, 0.27 mmol), BINAP (0.50 g, 0.80 mmol) and benzophenone imine (0.54 ml, 3.19 mmol) were added. The resulting mixture was degassed (3 x pump/N₂) and then heated at 80 °C for 1 h. The mixture was cooled down to room temperature, diluted with Et₂O (100 ml), filtered through a celite pad and the solvents removed under reduced pressure to give a crude oil. The material was dissolved in THF (80 ml), a 2 M HCl aqueous solution (2.66 ml, 5.32 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 30 min. Volatiles were evaporated. A saturated NaHCO₃ aqueous solution and DCM (300 ml) were added. The two layers were separated and the aqueous one back-extracted with DCM (3 x 200 ml). The combined organic phases were filtered through a phase separator tube and evaporated. The red oil obtained was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP1 40M, Cy/EtOAc 90/10). Collected fractions gave the title compound **D50** (0.29 g, 1.14 mmol, 46% yield from 2-chloro-(5-fluoro-3-pyridinyl)methanol, three steps). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.89 (d, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 4.76 (bs, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 0.93 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H).

Description 51: {6-fluoro-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl}methanol (D51):

35



45

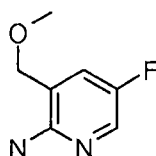
To a solution of 1,1-dimethylethyl (2*S*)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.10 g, 0.31 mmol) in DMF (2.50 ml), 3-({[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-5-fluoro-2-pyridinamine **D50** (0.088 g, 0.34 mmol) was added and the reaction left under stirring at 70 °C for 2 h. The solvent was removed under vacuum and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave a crude (0.067 g) containing a mixture of the title compound and the corresponding *N*-Boc protected derivative. The material was used in the next step without further purification. [*N*-Boc derivative data. UPLC: rt = 0.56 min, peak observed: 364 (M+1).

54

C₁₉H₂₆FN₃O₃ requires 363]. The crude (0.067 g) was dissolved in DCM (5 ml) and TFA (1 ml) was added dropwise at 0 °C. The reaction was left under stirring at room temperature for 1 h, then volatiles were removed under vacuum and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D51** (0.060 g, 0.19 mmol, 61% yield from **D2**, two steps) contaminated with some residual (2-amino-5-fluoro-3-pyridinyl)methanol.

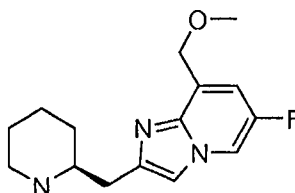
UPLC: rt = 0.31 min, peak observed: 264 (M+1). C₁₄H₁₈FN₃O requires 263.

Description 52: 5-fluoro-3-[(methyloxy)methyl]-2-pyridinamine (D52)



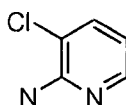
To a solution of (2-chloro-5-fluoro-3-pyridinyl)methanol (1.10 g, 6.81 mmol) in THF (15 ml), NaH (0.41 g of a 60% wt mineral oil dispersion, 10.21 mmol) was added portionwise at 0 °C and the resulting mixture was left under stirring at room temperature for 45 min. The mixture was cooled down to 0 °C and methyl iodide (0.47 ml, 7.49 mmol) was added dropwise. After 4h stirring at room temperature the mixture was diluted with EtOAc and washed with a 0.5 M NaOH aqueous solution. The two phases were separated and the organic one dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent removed under vacuum to give the intermediate 2-chloro-5-fluoro-3-[(methyloxy)methyl]pyridine as a crude yellow oil (1.24 g) that was used in the next step without further purification. [Chloropyridine data. UPLC: rt = 0.65 min, peaks observed: 176 (M+1, 100%) and 178 (M+1, 33%). C₇H₇ClFNO requires 175]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.42 (d, 1 H), 7.82 (dd, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 3.42 (s, 3 H)]. The crude material (1.24 g) was dissolved in dry toluene (17 ml) and sodium *t*-butoxide (0.95 g, 9.89 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.65 g, 0.71 mmol), BINAP (1.32 g, 2.12 mmol) and benzophenone imine (1.42 ml, 8.47 mmol) were added. The resulting mixture was degassed (3 x pump/N₂) and then heated to 80 °C for 1 h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with Et₂O (800 ml), filtered through a celite pad and the solvents removed under reduced pressure. The crude oil was dissolved in THF (70 ml), a 2 M HCl aqueous solution (3.53 ml, 7.06 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature overnight. Volatiles were evaporated. A saturated NaHCO₃ aqueous solution and DCM (300 ml) were added. The two layers were separated and the aqueous one was back-extracted with DCM (2 x 200 ml). The combined organic phases were filtered through a phase separator tube and evaporated to give a red oil that was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP1 40M, Cy/EtOAc 60/40). Collected fractions gave the title compound **D52** (0.72 g, 4.58 mmol, 67% yield from (2-chloro-5-fluoro-3-pyridinyl)methanol, three steps). HPLC (walk-up): rt = 0.92 min. UPLC: rt = 0.33 min, peak observed: 157 (M+1). C₇H₉FN₂O requires 156. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 7.85 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 5.66 (bs, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H).

Description 53: 6-fluoro-8-[(methyloxy)methyl]-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D53):



10
15 To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.13 g, 0.42 mmol) in DMF (1.50 ml), 5-fluoro-3-[(methyloxy)methyl]-2-pyridinamine **D52** (0.078 g, 0.50 mmol) was added. The reaction was left under stirring at 60 °C for 1.5 h and at 80 °C for an additional 1.5 h. DCM was added and the mixture washed with brine and water. The two phases were separated and the organic one was
20 filtered through a phase separator tube. The solvent was removed under vacuum and the residue eluted through a SCX column to give a crude (0.13 g) containing a mixture of the title compound, the corresponding *N*-Boc protected derivative and some residual 5-fluoro-3-[(methyloxy)methyl]-2-pyridinamine. The material was used in the next step without further purification. [*N*-Boc derivative data. UPLC: *rt* = 0.58 min, peak observed: 378
25 (M+1). C₂₀H₂₈FN₃O₃ requires 377]. The crude (0.13 g) was dissolved in DCM (8 ml) and TFA (2 ml) was added dropwise at 0 °C. The reaction was left under stirring at room temperature for 2 h, the solvent was removed under vacuum and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D53** contaminated with some residual 5-fluoro-3-[(methyloxy)methyl]-2-pyridinamine (0.10 g, 0.34 mmol,
30 81% yield from **D2**, two steps). HPLC (walk-up): *rt* = 1.92 min. UPLC: *rt* = 0.37 min, peak observed: 278 (M+1). C₁₅H₂₀FN₃O requires 277.

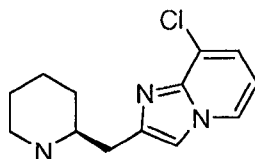
Description 54: 3-chloro-2-pyridinamine (D54)



35
45 To a stirred solution of 3-chloro-2-nitropyridine (1.00 g, 6.31 mmol) in EtOH (13 ml) were added a 2 M HCl aqueous solution (1.30 ml, 2.60 mmol) and iron (2.37 g, 42.4 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2.5 h at room temperature. Celite (2.40 g) was added. The mixture was filtered over a celite pad and evaporated to give a dark oil that was purified by elution through a SCX cartridge. The title compound **D54** (0.34 g, 2.59 mmol, 41% yield) was obtained as a dark solid. UPLC: *rt* = 0.27 min, peaks observed: 129 (M+1, 100%) and 131 (M+1, 33%). C₅H₅ClN₂ requires 128.

50 **Description 55: 8-chloro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D55):**

56

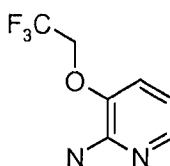


10 To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.15 g, 0.47 mmol) in DMF (1 ml) was added 3-chloro-2-pyridinamine **D54** (0.072 g, 0.56 mmol) and the mixture was stirred at 80 °C for 1 h. The reaction mixture was purified via elution through a SCX cartridge. Collected fractions gave a crude (0.13 g) containing a mixture of the title compound, the corresponding *N*-Boc protected derivative and some residual 3-chloro-2-pyridinamine. The material was used in the next step without further purification. [*N*-Boc derivative data. UPLC: *rt* = 0.57 min, peaks observed: 350 (*M*+1, 100%) and 352 (*M*+1, 33%). $C_{18}H_{24}ClN_3O_2$ requires 349]. The crude material (0.13 g) was dissolved in DCM (2 ml) and TFA (0.40 ml) was added dropwise at 0 °C. The solution was left under stirring for 1 h, then volatiles were removed under reduced pressure and the residue purified by elution through a SCX cartridge. Collected fractions gave the title compound **D55** (0.088 g) as a brown oil contaminated with 3-chloro-2-pyridinamine. The material was used in the next step without further purification. UPLC: *rt* = 0.37 min, peaks observed: 250 (*M*+1, 100%) and 252 (*M*+1, 33%). $C_{13}H_{16}ClN_3$ requires 249.

25

Description 56: 3-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]-2-pyridinamine (D56)

30



To a stirred solution of 2-amino-3-pyridinol (1.00 g, 9.08 mmol) in DMF (8 ml), NaH (0.40 g of a 60% wt mineral oil dispersion, 9.99 mmol) and 1,1,1-trifluoro-2-iodoethane (2.69 ml, 27.2 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 55 °C overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting black oil was taken-up in DCM (300 ml) and washed with water/brine (1 l). The aqueous phase was back-extracted with DCM (3 x 300 ml). The collected organic phases were concentrated under vacuum, washed with brine (2 x 15 ml), separated in a phase separator tube and evaporated to give the title compound **D56** (1.40 g, 5.83 mmol, 64% yield) as a brown solid. UPLC: *rt* = 0.35 min, peak observed: 193 (*M*+1). $C_7H_7F_3N_2O$ requires 192.

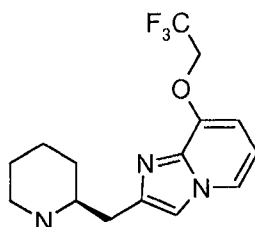
45

Description 57: 2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]-8-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]imidazo[1,2-*a*]pyridine (D57):

50

SA

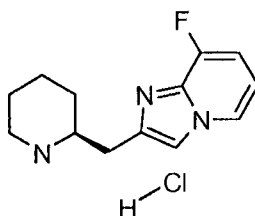
10



15 To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropyl)-1-piperidinecarboxylate **D2** (0.15 g, 0.47 mmol) in DMF (1 ml) was added 3-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]-2-pyridinamine **D56** (0.11 g, 0.56 mmol) and the mixture was stirred at 80 °C for 1 h. The reaction mixture was purified via elution through a SCX cartridge. Collected fractions gave a crude (0.13 g) containing a mixture of the title compound, the corresponding *N*-Boc protected derivative and some residual 3-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]-2-pyridinamine. The material was used in the next step without further purification. [*N*-Boc derivative data. UPLC: *rt* = 0.62 min, peak observed: 414 (*M*+1). $C_{20}H_{26}F_3N_3O_3$ requires 413]. The crude material (0.13 g) was dissolved in DCM (2 ml) and TFA (0.40 ml) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h, volatiles were removed under reduced pressure and the residue purified by elution through a SCX cartridge. Collected fractions gave the title compound **D57** (0.096 g, 0.31 mmol, 65% yield from **D2**, two steps) contaminated with some residual 3-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]-2-pyridinamine as a brown oil. UPLC: *rt* = 0.38 min, peak observed: 314 (*M*+1). $C_{15}H_{18}F_3N_3O$ requires 313.

30 **Description 58: 8-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt) (D58)**

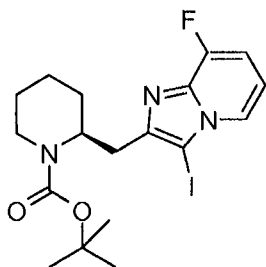
35



1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(8-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D19** (23.56 g, 70.70 mmol) was dissolved in DCM (35 ml) and the resulting solution cooled to 10 °C under Argon atmosphere. A 4 M HCl solution in 1,4-dioxane (148 ml, 594 mmol) was added dropwise, the reaction allowed to warm-up to room temperature and left under stirring for 2.15 h. Volatiles were removed under vacuo and the residue triturated with Et₂O (2 x 250 ml) to give the title compound **D58** (23.796 g) as a white solid. The material contained some residual 1,4-dioxane and 3-fluoro-2-pyridinamine (the overall recovered amount was higher than the theoretical amount) and was used in the next step without further purification. UPLC: *rt* = 0.33 min, peak observed: 234 (*M*+1-HCl). $C_{13}H_{17}FCIN_3$ requires 269.

55 **Description 59: 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(8-fluoro-3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate (D59)**

58

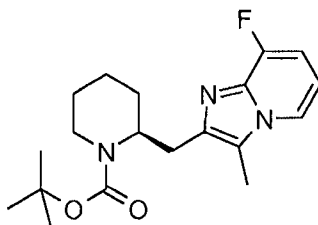


10

15 To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(8-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D19** (0.25 g, 0.75 mmol) in DCM (80 ml), I₂ (23.60 ml of a 1 M DCM solution, 23.60 mmol) was added dropwise at room temperature and the resulting mixture was stirred for 3 h. A 5% NaHSO₃ aqueous solution (20 ml) was added and the mixture vigorously stirred for 10 min. The organic phase was separated, dried (Na₂SO₄),
20 filtered and concentrated to give a yellow solid that was purified on NH by flash chromatography (Biotage SP4 25M, from Cy 100 to Cy/EtOAc 70/30). Collected fractions gave the title compound **D59** (0.28 g, 0.60 mmol, 80% yield). UPLC: rt = 0.78 min, peak observed: 460 (M+1). C₁₈H₂₃FN₃O₂ requires 459.

25 **Description 60: 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(8-fluoro-3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate (D60):**

30



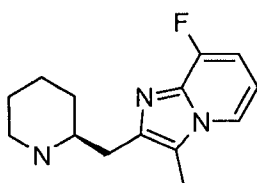
40

To a mixture of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(8-fluoro-3-iodoimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D59** (0.28 g, 0.60 mmol) and palladium-tetrakis(triphenylphosphine) (0.035 g, 0.03 mmol) in DME (7.40 ml) was added methylboronic acid (0.054 g, 0.90 mmol) followed by the addition of NaOH (2.40 ml of a
45 0.5 M aqueous solution, 1.20 mmol). The resulting mixture was stirred at 110 °C for 40 min under microwave irradiation. The reaction mixture was poured into water (5 ml) and extracted with DCM (3 x 3 ml). The organic phases were collected, dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent evaporated under vacuum. The green residue was purified on NH by flash chromatography (Biotage 25M, from Cy 100 to Cy/EtOAc 70/30). Collected fractions gave
50 the title compound **D60** (0.17 g, 0.47 mmol, 79% yield). MS: (ES/+) m/z: 348 (M+1). C₁₉H₂₆FN₃O₂ requires 347. HPLC (walk-up): rt = 4.56 min.

Description 61: 8-fluoro-3-methyl-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D61):

55

59

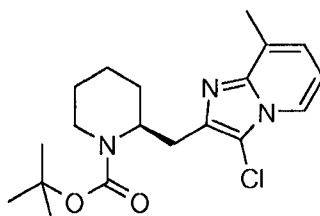


10

To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(8-fluoro-3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D60** (0.17 g, 0.47 mmol) in DCM (4 ml), TFA (1 ml) was added and the solution stirred for 1.5 h. Volatiles were removed under reduced pressure and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D61** (0.11 g, 0.43 mmol, 91% yield). HPLC (walk-up): $rt = 2.66$ min. MS: (ES/+) m/z : 248 (M+1). $C_{14}H_{18}FN_3$ requires 247.

Description 62: 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(3-chloro-8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate (D62):

25



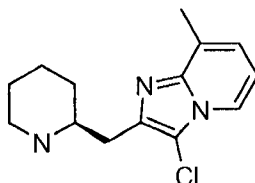
35

To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D11** (0.18 g, 0.56 mmol) in DCM (4 ml) was added NCS (0.082 g, 0.62 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. The solvent was evaporated to afford the title compound **D62** (0.29 g) as a crude material which was used in the next step without any further purification. UPLC: $rt = 0.68$ min, peak observed: 364 (M+1). $C_{19}H_{26}ClN_3O_2$ requires 363.

40

Description 63: 3-chloro-8-methyl-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (D63):

45



55

To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-[(3-chloro-8-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate **D62** (0.29 g) in DCM (6 ml), TFA (1.20 ml) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 1 h. The solvent was evaporated and the residue eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **D63** (0.17 g) as a crude material which was used in the next step without any further

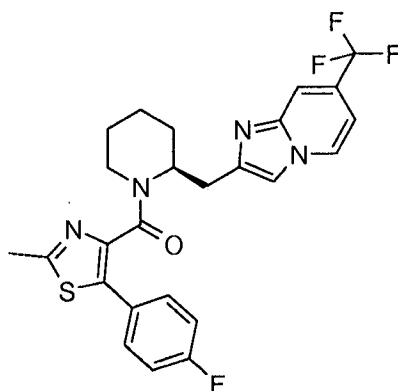
60

60

purification. UPLC: $rt = 0.43$ min, peak observed: 264 (M+1). $C_{14}H_{18}ClN_3$ requires 263.
HPLC (walk-up): $rt = 2.20$ min.

5 EXAMPLES

Example 1: 2-(((2*S*)-1-([5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl)-2-piperidinyl)methyl]-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (E1):



10

20

30

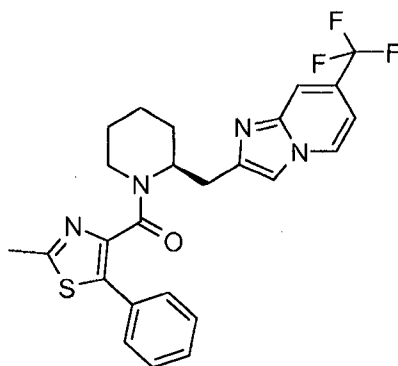
35

40

A mixture of 5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.23 g, 1.00 mmol), DIPEA (1.00 ml, 5.70 mmol) and TBTU (0.40 g, 1.24 mmol) in DMF (3 ml) was left under stirring at room temperature for 20 min. A 0.05 M solution of 2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **D4** in DMF (2.40 ml, 0.12 mmol) was added to the activated carboxylic acid and the mixture was stirred for 1 h. Water was added and the mixture extracted with EtOAc. The resulting crude oil was submitted to Fraction Lynx purification (LC 3_100 mg method). After two runs the title compound **E1** (0.020 g, 0.04 mmol, 33% yield) was obtained. HPLC (walk-up): $rt = 4.07$ min. MS: (ES/+) m/z : 503 (M+1). UPLC: $rt = 0.67$ min, peak observed: 503 (M+1). $C_{25}H_{22}F_4N_4OS$ requires 502.

45

Example 2: 2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (E2):

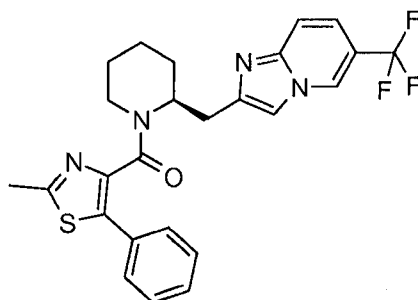


55

61

A mixture of 5-phenyl-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.23 g, 1.00 mmol), DIPEA (1.00 ml, 5.70 mmol) and TBTU (0.40 g, 1.24 mmol) in DMF (3 ml) was left under stirring at room temperature for 20 min. A 0.05 M solution of 2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **D4** (2.40 ml, 0.12 mmol) was added to the activated carboxylic acid and the reaction was stirred for 1 h. Water was added and the mixture extracted with EtOAc. The resulting crude oil was submitted to Fraction Lynx purification (LC 3_100 mg method). After two runs the title compound **E2** (0.038 g, 0.08 mmol, 66% yield) was obtained as a yellowish solid. HPLC (walk-up): *rt* = 3.97 min. UPLC: *rt* = 0.66 min, peak observed: 485 (*M*+1). C₂₅H₂₃F₃N₄OS requires 484.

Example 3: 2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (E3**):**

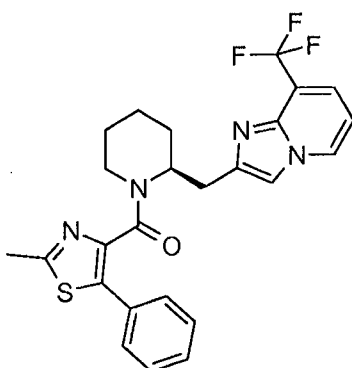


In a 5 ml round-bottomed flask 5-phenyl-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.065 g, 0.30 mmol), DMF (1 ml), DIPEA (0.25 ml, 1.48 mmol) and TBTU (0.11 g, 0.36 mmol) were added and the mixture left under stirring at room temperature for 20 min. A solution of 2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **D6** (0.070 g of the crude material obtained in Description 6) in DMF (1 ml) was added to the activated carboxylic acid and the reaction stirred for 1 h. Water was added and the mixture extracted with EtOAc. The organic phase was dried (Na₂SO₄) and the solvent removed under reduced pressure to give an oil that was eluted through a SCX column and then purified by chromatography on silica gel (Flash Master 50g, DCM/MeOH from 100/0 to 80/20). Collected fractions gave the title compound **E3** (0.009 g, 0.019 mmol, 12% from **D2**, three steps). MS: (ES⁺) *m/z*: 485 (*M*+1). C₂₅H₂₃F₃N₄OS requires 484. HPLC (walk-up): *rt* = 3.99 min.

Example 4: 2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (E4**):**

62

10



20

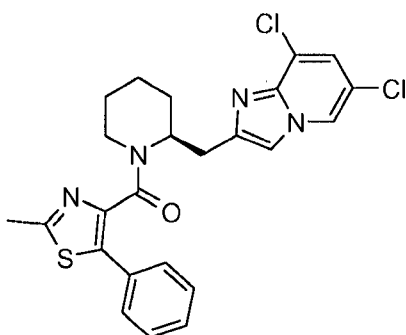
To a solution of 1,1-dimethylethyl (2S)-2-({[8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]methyl}-1-piperidinecarboxylate **D7** (0.15 g contaminated with residual 3-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine as reported in Description 7) in DCM (4 ml), TFA (2 ml) was added dropwise at 0 °C and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. Solvent removal afforded a residue that was eluted through a SCX column. Collected fractions gave a crude (containing the intermediate *N*-Boc deprotected amine contaminated with some residual 3-(trifluoromethyl)-2-pyridinamine) that was dissolved in DMF (2 ml).

A mixture of 5-phenyl-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.12 g, 0.55 mmol), DMF (2 ml), DIPEA (0.50 ml, 2.96 mmol) and TBTU (0.24 g, 0.75 mmol) was left under stirring at room temperature. A solution of the free amine in DMF was added dropwise and the reaction left under stirring at room temperature. Water was added and the mixture extracted with EtOAc. The resulting crude was purified by Fraction Lynx (LC 3_100 mg method). The resulting material was then eluted through a SCX column. Collected fractions gave the title compound **E4** (0.060 g, 0.12 mmol, 40% yield from **D2**, three steps).

MS: (ES/+) *m/z*: 485 (M+1). C₂₅H₂₃F₃N₄OS requires 484. HPLC (walk-up): *rt* = 3.89 min.

Example 5: 6,8-dichloro-2-((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methylimidazo[1,2-a]pyridine (E5):

45



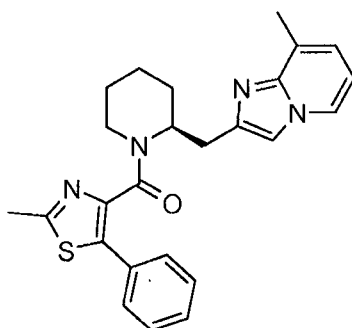
55

A mixture of 5-phenyl-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.048 g, 0.22 mmol), DMF (0.50 ml), DIPEA (0.19 ml, 1.10 mmol) and TBTU (0.085 g, 0.26 mmol) was left under stirring at room temperature for 20 min. A solution of 6,8-dichloro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine **D10** (0.051 g of the crude material obtained in Description 10) in DMF (1 ml) was added at 0 °C to the activated carboxylic acid and the

3

reaction stirred for 1 h. The mixture was transferred into a separatory funnel containing brine (3 ml) and extracted with EtOAc (2 x 4 ml). The collected organic phases were washed with brine/ice (6 x 3 ml), dried (Na₂SO₄) and the solvent removed under reduced pressure to give an oil that was purified by MDAP Fraction Lynx. Collected fractions gave the title compound **E5** (0.008 g, 0.016 mmol, 10% from **D2**, three steps). MS: (ES/+) m/z: 485 (M+1, 100%) and 487 (M+1, 66%). UPLC rt = 3.00 min, peak observed: 485 (M+1) and 487 (M+1). C₂₄H₂₂Cl₂N₄OS requires 484.

Example 6: 8-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt) (E6**):**



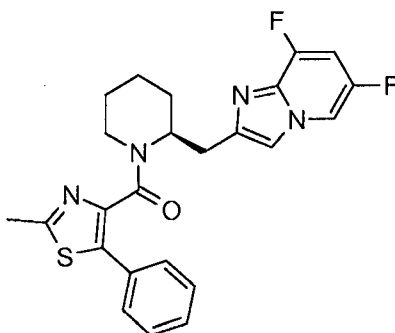
In a 100 ml pear flask 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.76 g, 3.49 mmol) was dissolved in DCM (15 ml) to give a yellow solution. DMF (0.014 ml, 0.17 mmol) was then added and the mixture cooled to 0 °C. Oxalyl chloride (0.67 ml, 7.67 mmol) was added dropwise and the resulting mixture left under stirring at room temperature for 1 h. Volatiles were removed under reduced pressure and the residue dissolved in DCM (15 ml). The acyl chloride solution was added dropwise to a solution of 8-methyl-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine **D12** (0.80 g, 3.49 mmol) and TEA (1.46 ml, 10.47 mmol) in DCM (15 ml) cooled at 0 °C. The reaction mixture was left under stirring overnight. DCM (30 ml) was added and the mixture washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (70 ml). The two layers were separated and the aqueous one back-extracted with DCM (3 x 50 ml). The combined organic phases were washed with water (2 x 50 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (Flash Master, DCM/MeOH/NH₃ from 90/10/0 to 90/10/0.2). The free base of the title compound (1.00 g, 2.32 mmol, 67% yield) was obtained as a slightly brown oil. HPLC (walk-up): rt = 3.60 min. The free base (1.00 g, 2.32 mmol) was dissolved in DCM (35 ml) and the solution cooled to 0 °C. HCl (3.48 ml of a 1 M solution in Et₂O, 3.48 mmol) was added dropwise and the mixture allowed to warm up to room temperature and stirred for 1 h. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting solid triturated with Et₂O. The title compound **E6** (1.05 g, 2.00 mmol, 86% yield) was obtained as a slightly yellow solid. UPLC: rt = 0.59 min, peak observed: 431 (M+1). C₂₅H₂₆N₄OS requires 430.

50

Example 7: 6,8-difluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (E7**):**

64

10



20

25

30

35

40

50

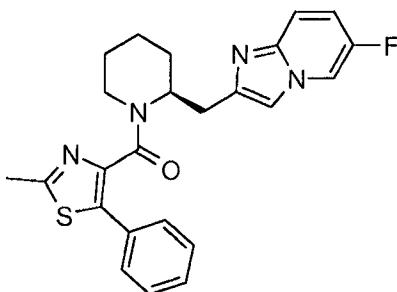
55

60

A mixture of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.057 g, 0.26 mmol), DMF (3 ml), DIPEA (0.23 ml, 1.29 mmol) and TBTU (0.10 g, 0.31 mmol) was stirred at room temperature for 20 min. A solution of 6,8-difluoro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine **D13** (0.054 g, 0.22 mmol) in DMF (1 ml) was added and the resulting mixture stirred overnight. The reaction mixture was diluted with brine (3 ml) and extracted with EtOAc (2 x 4 ml). The combined organic layers were washed with brine/ice (6 x 3 ml), dried (Na₂SO₄) and the solvent removed under vacuum. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP1 12 M, DCM/MeOH 95/5). Collected fractions gave the title compound **E7** (0.034 g, 0.08 mmol, 35% yield) as a yellow solid.

MS: (ES/+) m/z: 453 (M+1). C₂₄H₂₂F₂N₄OS requires 452. ¹H NMR [the product is present as a mixture of conformers (ratio ca. 50/50) and the assignment refers to a single conformer] (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.83 - 7.89 (m, 1 H), 7.75 - 7.78 (m, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 3 H), 7.21 (t, 2 H), 6.80 - 6.90 (m, 1 H), 5.28 - 5.35 (m, 1 H), 4.69 - 4.77 (m, 1 H), 3.29 (dd, 1 H), 3.08 (dd, 1 H), 3.01 (dt, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 1.29 - 1.73 (m, 5 H), 0.92 - 1.04 (m, 1 H).

Example 8: 6-fluoro-2-((2S)-1-((2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl)-2-piperidiny)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine (E8):



A mixture of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.0575 g, 0.262 mmol), DMF (3 ml), DIPEA (0.229 ml, 1.314 mmol) and TBTU (0.101 g, 0.315 mmol) was stirred at room temperature for 20 min. A solution of 6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine **D14** (0.051 g, 0.219 mmol) in DMF (1 ml) was added and the mixture left under stirring overnight. The reaction mixture was diluted with brine (2.5 ml) and extracted with EtOAc (2 x 3.5 ml). The combined organic layers were washed with brine/ice (6 x 3 ml), dried (Na₂SO₄) and the solvent removed. The crude was



purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP1 12M, DCM/MeOH 95/5).

Collected fractions gave the title compound **E8** (0.036 g, 0.083 mmol, 37.9% yield) as a

yellow solid. MS: (ES/+) m/z: 435 (M+1). C₂₄H₂₃FN₄OS requires 434. ¹H NMR [the

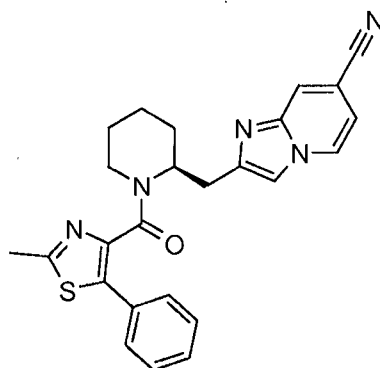
product is present as a mixture of conformers (ratio ca. 50/50) and the assignment refers to a

5 single conformer] (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.94 - 7.98 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.18 - 7.41 (m, 5 H), 7.00 - 7.10 (m, 1 H), 5.26 - 5.34 (m, 1 H), 4.69 - 4.78 (m, 1 H), 3.21 (dd, 1 H), 3.06 (dd, 1 H), 2.90 - 2.99 (m, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 1.26 - 1.76 (m, 5 H), 0.92 - 1.05 (m, 1 H).

10 **Example 9: 2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-7-carbonitrile (**E9**):**

15

25



35

40

45

A mixture of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.084 g, 0.38 mmol), DMF² (1 ml), DIPEA (0.33 ml, 1.92 mmol) and TBTU (0.15 g, 0.46 mmol) was stirred at room temperature for 20 min. A solution of 2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-

7-carbonitrile **D15** (0.074 g, 0.31 mmol) in DMF (1 ml) was added and the mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic phase was washed with water, dried (Na₂SO₄) and the solvent removed. The crude was purified by chromatography on silica gel (Flash master, DCM/MeOH from 100/0 to 80/20). Collected fractions gave the title compound **E9** (0.065 g, 0.15 mmol, 48% yield). MS: (ES/+) m/z: 442 (M+1). C₂₅H₂₃N₅OS requires 441. HPLC (walk-up): rt = 3.75 min.

¹H NMR [the product is present as a mixture of conformers (ratio ca. 50/50) and the

assignment refers to the single conformer] (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.11 (d, 1 H), 7.85

(s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.43 - 7.38 (m, 2 H), 7.25 (t, 1 H), 7.19 (t, 2 H), 6.89 (d, 1 H), 5.25 -

5.38 (m, 1 H), 4.73 (d, 1H), 3.31 (dd, 1 H), 3.09 (dd, 1 H), 2.93 (dt, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 1.23 - 1.79 (m, 5 H), 0.87 - 1.01 (m, 1 H).

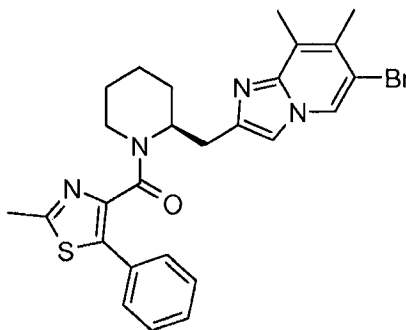
50

Example 10: 6-bromo-7,8-dimethyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (E10**):**

46

5

15

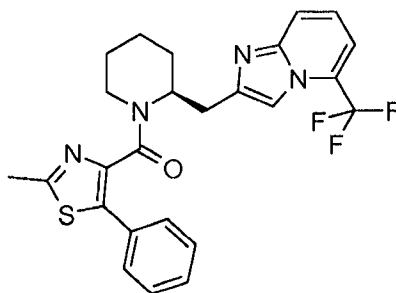


20 A mixture of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.074 g, 0.34 mmol), DMF (3 ml), DIPEA (0.29 ml, 1.68 mmol) and TBTU (0.13 g, 0.40 mmol) was stirred at room temperature for 20 min. 6-Bromo-7,8-dimethyl-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine **D16** (0.090 g, 0.28 mmol) dissolved in DMF (1 ml) was added and the mixture stirred for 2 h. The reaction mixture was diluted with brine (3 ml), extracted with EtOAc (2
25 x 4 ml) and the combined organic layers were washed with brine/ice (6 x 3 ml). The resulting crude was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP1 12M, DCM/MeOH 95/5). Collected fractions gave the title compound **E10** (0.051 g, 0.10 mmol, 35% yield) as a yellow solid. MS: (ES/+) *m/z*: 523 (*M*+1, 100%) and 525 (*M*+1, 100%). C₂₆H₂₇BrN₄OS requires 522. ¹H NMR [the product is present as a mixture of conformers (ratio ca. 50/50) and the assignment refers to a single conformer] (500 MHz, CDCl₃)
30 δ(ppm): 8.07 - 8.12 (m, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.18 (t, 2 H), 5.26 - 5.41 (m, 1 H), 4.72 (dd, 1 H), 3.28 - 3.38 (m, 1 H), 3.05 - 3.08 (m, 1 H), 2.94 (dt, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.35 - 1.76 (m, 5 H), 0.99 - 1.09 (m, 1 H).

35

Example 11: 2-((2*S*)-1-((2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl)-2-piperidinylmethyl)-5-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (E11**):**

45



55

A mixture of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.056 g, 0.25 mmol), DMF (3 ml), DIPEA (0.22 ml, 1.27 mmol) and TBTU (0.098 g, 0.31 mmol) was stirred at room temperature. After 20 min 2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]-5-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **D17** (0.060 g, 0.21 mmol) dissolved in DMF (3 ml) was added and the mixture
60 left under stirring overnight. The reaction crude was purified by chromatography on silica gel (Flash Master, DCM/MeOH from 100/0 to 90/10). Collected fractions gave the title



compound **E11** (0.020 g, 0.04 mmol, 19% yield). MS: (ES/+) m/z: 485 (M+1).

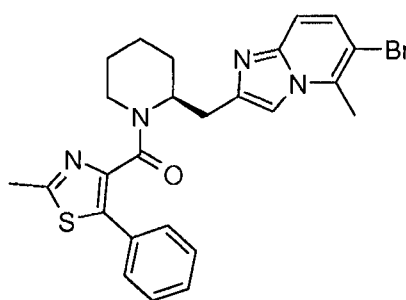
C₂₅H₂₃F₃N₄OS requires 484.

¹H NMR [the product is present as a mixture of conformers (ratio ca. 50/50) and the assignment refers to the single conformer] (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.85 - 7.91 (m, 1 H), 7.35 - 7.47 (m, 2 H), 7.16 - 7.34 (m, 6 H), 5.26 - 5.47 (m, 1 H), 4.76 (dd, 1 H), 3.11 - 3.27 (m, 1 H), 2.84 - 3.09 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 1.36 - 1.94 (m, 5 H), 0.83 - 1.07 (m, 1 H).

Example 12: 6-bromo-5-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (E12**):**

15

25



30

35

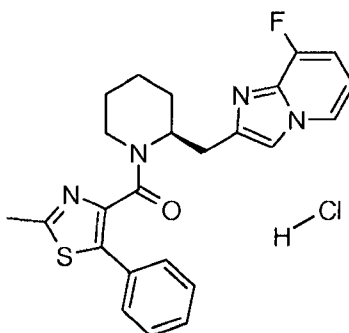
40

A mixture of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.074 g, 0.34 mmol), DMF (3 ml), DIPEA (0.30 ml, 1.70 mmol) and TBTU (0.13 g, 0.41 mmol) was stirred at room temperature. After 20 min 6-bromo-5-methyl-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine **D18** (0.087 g, 0.28 mmol) dissolved in DMF (1 ml) was added and the mixture left under stirring for 6 h. The reaction mixture was diluted with brine (3 ml), extracted with EtOAc (2 x 4 ml) and the combined organic layers washed with brine/ice (6 x 3 ml). The reaction crude was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage SP1 12M, DCM/MeOH 95/5). Collected fractions gave the title compound **E12** (0.003 g, 0.005 mmol, 2% yield) as a yellow solid. MS: (ES/+) m/z: 509 (M+1, 100%) and 510 (M+1, 100%). C₂₅H₂₅BrN₄OS requires 508. ¹H NMR [the product is present as a mixture of conformers (ratio ca. 55/45) and the assignment refers to the minor conformer] (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.64 (s, 1 H), 7.19 - 7.37 (m, 4 H), 7.15 - 7.17 (m, 1 H), 7.09 (t, 2 H), 4.72 (dd, 1 H), 3.91 - 4.02 (m, 1 H), 3.20 (dd, 1 H), 2.94 - 2.99 (m, 1 H), 2.66 - 2.71 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.31 - 1.77 (m, 5 H), 0.70 - 0.80 (m, 1 H).

Example 13: 8-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt) (E13**):**

50

60



58

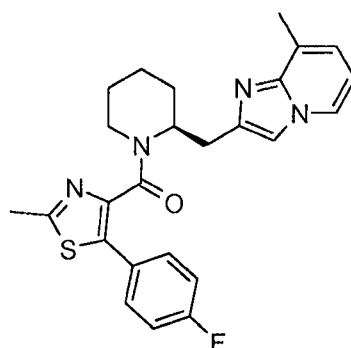
To a mixture of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (20.39 g, 93 mmol) and DMF (0.327 ml, 4.23 mmol) in DCM (350 ml), oxalyl chloride (18.50 ml, 211 mmol) was added dropwise at 0 °C under Argon atmosphere and the resulting mixture was left under stirring for 45 min at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting orange solid was dissolved in DCM (250 ml) [acyl chloride solution].

TEA (70.70 ml, 507 mmol) was added at 0 °C to a suspension of 8-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine hydrochloride salt **D58** (22.80 g) in DCM (350 ml) and the mixture was stirred at 0 °C under Argon atmosphere for 10 min. The acyl chloride solution was added dropwise at 0 °C and the resulting reaction was left under stirring for 1.5 h at room temperature under Argon atmosphere. The mixture was diluted with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (600 ml). The organic phase was separated and washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (2 x 500 ml) and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed under vacuum. The residue was purified via flash chromatography on silica gel (Biotage 75L, from EtOAc 100 to EtOAc 100/MeOH 0.5). Collected fractions gave the free base of the title compound (23.80 g, 54.80 mmol, 41% yield from **D2**, three steps). ¹H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 55/45), only one assigned] (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.28 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.21 - 7.40 (m, 5 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.71 - 6.77 (m, 1 H), 4.46 (bd, 1 H), 3.88 - 4.00 (m, 1 H), 2.97 - 3.14 (m, 2 H), 2.75 (dd, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 0.91 - 1.74 (m, 6 H).

This material was combined with 0.70 g of a batch coming from an identical reaction carried out on 0.90 g (3.34 mmol) of **D58**. The free base (24.50 g, 56.40 mmol) was suspended in diethyl ether (500 ml) and the mixture cooled to 0 °C and stirred under Argon atmosphere for 15 min. HCl (33.80 ml of a 2 M solution in Et₂O, 67.70 mmol) was added dropwise at 0 °C and the mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. Volatiles were removed under reduced pressure.

The resulting solid was triturated with Et₂O (3 x 1 L) and then dried overnight under vacuum at 40 °C to afford the title compound **E13** (21.50 g, 45.60 mmol, 34% from **D2**, four steps). MS: (ES/+) m/z: 435 (M+1-HCl). C₂₄H₂₄ClFN₄OS requires 470.

Example 14: 2-(((2S)-1-{{5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl}carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)-8-methylimidazo[1,2-a]pyridine (E14):

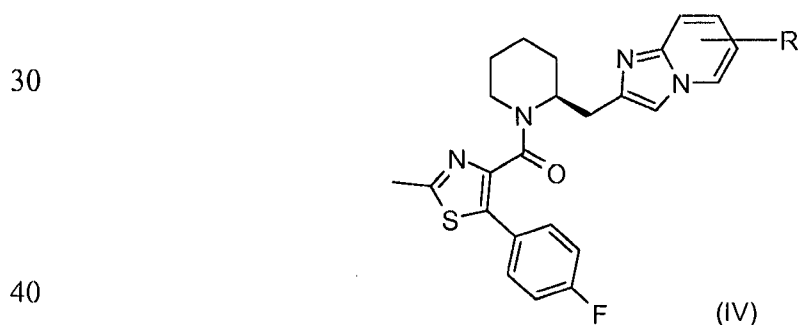


69

To a solution of 5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.021 g, 0.09 mmol) in DCM (1 ml), oxalyl chloride (0.017 ml, 0.19 mmol) and dry DMF (0.006 ml, 0.09 mmol) were added. The mixture was left under stirring for 1 h and then concentrated under vacuum to provide the acyl chloride that was dissolved in DCM (1 ml). The acyl chloride solution was added to an ice-cooled mixture of 8-methyl-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine **D12** (0.020 g, 0.09 mmol) and TEA (0.04 ml, 0.26 mmol) in DCM (1 ml). The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 2 h, diluted with DCM and washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent removed under vacuum to give the title compound **E14** (0.039 g, 0.08 mmol, 95% yield) as a grey solid. MS: (ES/+) m/z: 449 (M+1). C₂₅H₂₅FN₄OS requires 448. UPLC: rt = 2.23 min, peak observed: 449 (M+1).

¹H NMR [the product is present as a mixture of conformers (ratio ca. 55/45) and the assignment refers to the minor component] (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.89 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 2 H), 6.88 - 6.95 (m, 1 H), 6.78 (t, 2 H), 6.60 - 6.67 (m, 1 H), 5.34 - 5.41 (m, 1 H), 3.27 - 3.38 (m, 2 H), 3.02 - 3.13 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 1.31 - 1.77 (m, 5 H), 1.08 - 1.20 (m, 1 H).

The following compounds of formula (IV), where R represents a single substitution with R₂ or a substitution with R₂ and R₃, examples **15** to **21**, were prepared using a similar procedure to that described for Example **14**. Each compound was obtained by amide coupling of the appropriate piperidine with 5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid.



The compounds of examples **15** to **21** are as follows:

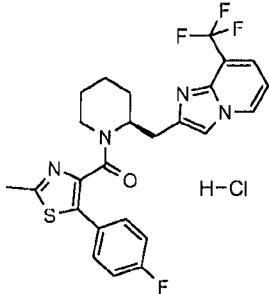
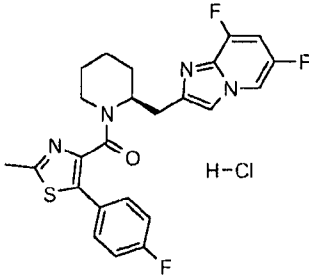
- Example 15 (**E15**): 2-[(2S)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinylmethyl]-8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine (HCl salt);
- Example 16 (**E16**): 6,8-difluoro-2-[(2S)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (HCl salt);
- Example 17 (**E17**): 6,8-dichloro-2-[(2S)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (HCl salt);
- Example 18 (**E18**): 6-fluoro-2-[(2S)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine;

30

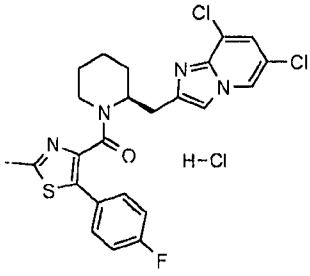
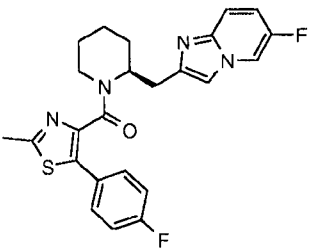
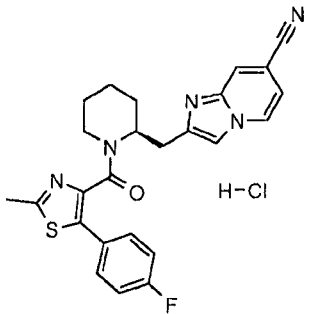
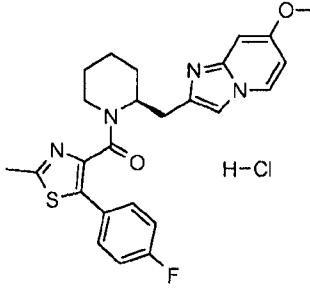
Example 19 (**E19**): 2-[(*(2S)*-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-7-carbonitrile (HCl salt);

Example 20 (**E20**): 2-[(*(2S)*-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl]-7-(methyloxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt);

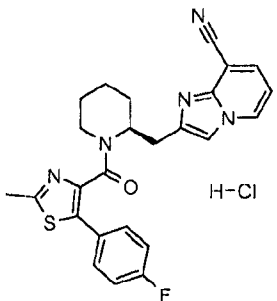
5 Example 21 (**E21**): 2-[(*(2S)*-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-8-carbonitrile (HCl salt).

No.	Piperidine starting material	Characterising data
E15 	D8	Free base: UPLC: <i>rt</i> = 0.71 min, peak observed: 503 (<i>M</i> +1). C ₂₅ H ₂₂ F ₄ N ₄ OS requires 502. HCl salt: UPLC: <i>rt</i> = 0.70 min, peak observed: 503 (<i>M</i> +1-HCl). C ₂₅ H ₂₃ ClF ₄ N ₄ OS requires 538. ¹ H NMR [the product is present as a mixture of conformers (ratio ca. 60/40), only one assigned] (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ(ppm): 8.94 - 9.07 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.03 - 8.18 (m, 1 H), 7.24 - 7.57 (m, 1 H), 7.05 - 7.47 (m, 4 H), 5.10 - 5.29 (m, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 3.10 - 3.25 (m, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 0.85 - 1.77 (m, 6 H).
E16 	D13	Free base: UPLC: <i>rt</i> = 0.69 min, peak observed: 471 (<i>M</i> +1). C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₄ OS requires 470. HCl salt: UPLC: <i>rt</i> = 0.69 min, peak observed: 471 (<i>M</i> +1-HCl). C ₂₄ H ₂₂ ClF ₃ N ₄ OS requires 506. ¹ H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 60/40), only one assigned] (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ(ppm): 8.83 - 8.90 (m, 1 H), 8.05 - 8.10 (m, 1 H), 7.75 - 7.90 (m, 1 H), 7.09 - 7.47 (m, 4 H), 5.08 - 5.23 (m, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 2.99 - 3.25 (m, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 0.74 - 1.92 (m, 6 H).

71

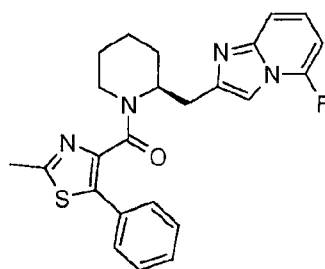
E17 	D10	Free base: UPLC: $rt = 0.76$ min, peaks observed: 503 (M+1, 100%) and 505 (M+1, 66%). $C_{24}H_{21}Cl_2FN_4OS$ requires 502. HCl salt: UPLC: $rt = 0.75$ min, peaks observed: 503 (M+1-HCl, 100%) and 505 (M+1-HCl, 66%). $C_{24}H_{22}Cl_3FN_4OS$ requires 538. ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 60/40), only one assigned] (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.88 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 2 H), 7.06 - 7.13 (m, 2 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.01 - 4.09 (m, 1 H), 3.34 - 3.47 (m, 1 H), 3.04 - 3.22 (m, 1 H), 2.63 - 2.73 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 1.08 - 1.79 (m, 6 H).
E18 	D14	Free base: MS: (ES/+) m/z : 453 (M+1). $C_{24}H_{22}F_2N_4OS$ requires 452. UPLC: $rt = 0.57$ min, peak observed: 453 (M+1). ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 50/50), only one assigned] (500 MHz, CDCl $_3$) δ (ppm): 7.94 - 7.99 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.00 - 7.14 (m, 1 H), 6.89 (t, 2 H), 5.21 - 5.47 (m, 1 H), 4.74 (d, 1 H), 2.87 - 3.38 (m, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 0.79 - 1.84 (m, 6 H).
E19 	D15	Free base: UPLC: $rt = 0.65$ min, peak observed: 460 (M+1). $C_{25}H_{22}FN_5OS$ requires 459. ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 55/45). Assignment is provided for one rotamer] (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.57 (d, 1 H), 8.01 - 8.05 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.02 - 7.49 (m, 5 H), 5.11 - 5.20 (m, 1 H), 4.48 (d, 1 H), 2.72 - 3.26 (m, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 0.77 - 1.86 (m, 6 H). HCl salt: MS: (ES/+) m/z : 460 (M+1-HCl). $C_{25}H_{23}ClFN_5OS$ requires 495. HPLC (walk-up): $rt = 3.84$ min.
E20 	D20	Free base: HPLC (walk-up): $rt = 3.78$ min. ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 52/48) and the assignment refers to the major component] (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.21 (d, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.26 (dd, 2 H), 7.15 (t, 2 H), 6.66 (d, 1 H), 6.47 (dd, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 3.89 - 3.98 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.97 - 3.13 (m, 2 H), 2.77 - 2.86 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 0.95 - 1.76 (m, 6 H). HCl salt: UPLC: $rt = 0.59$ min, peak observed: 465 (M+1-HCl). $C_{25}H_{26}ClFN_4O_2S$ requires 500.

72

E21 	D21 Free base: UPLC: $rt = 0.67$ min, peak observed: 460 (M+1). $C_{25}H_{22}FN_5OS$ requires 459. ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 60/40) and the assignment refers to the major component] (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ(ppm): 8.72 (d, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 2 H), 7.13 - 7.19 (m, 2 H), 7.07 (t, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 4.03 - 4.11 (m, 1 H), 3.21 (dd, 1 H), 3.06 (dt, 1 H), 2.75 (dd, 1 H), 2.67 - 2.70 (m, 3 H), 0.96 - 1.78 (m, 6 H). HCl salt: UPLC: $rt = 0.67$ min, peak observed: 460 (M+1-HCl). $C_{25}H_{23}ClFN_5OS$ requires 495.
---	--

Example 22: 5-fluoro-2-((2S)-1-((2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl)-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine (E22):

5



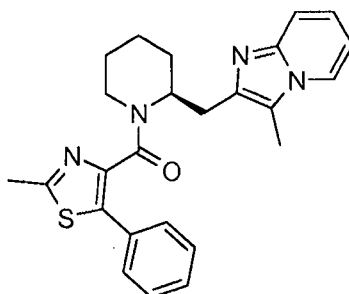
15

- 20 To a solution of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.021 g, 0.09 mmol) in DCM (1 ml), oxalyl chloride (0.018 ml, 0.21 mmol) and then DMF (0.007 ml, 0.09 mmol) were added and the resulting mixture was stirred for 30 min. The solvent was removed under reduced pressure, the resulting yellow solid was dissolved in DCM (1 ml) and the acyl chloride solution was added dropwise to an ice-cooled mixture of 5-fluoro-2-((2S)-2-piperidinylmethyl)imidazo[1,2-a]pyridine **D22** (0.020 g, 0.09 mmol) and TEA (0.04 ml, 0.26 mmol) in DCM (1 ml). The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 1 h. The reaction mixture was then diluted with DCM (1 ml) and washed with a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution (2 ml). The organic phase was separated, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 12 M, DCM/MeOH 98/2). The title compound **E22** (0.014 g, 0.03 mmol, 34% yield) was obtained as a yellow solid. ^1H NMR [the product is present as a mixture of conformers (ratio ca. 55/45), only one assigned] (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.36 - 7.45 (m, 3 H), 7.23 - 7.32 (m, 4 H), 7.12 - 7.22 (m, 1 H), 6.38 - 6.47 (m, 1 H), 4.76 (dd, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H), 2.92 - 3.24 (m, 2 H), 2.79 (dd, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.27 - 1.80 (m, 4 H), 0.75 - 1.05 (m, 2 H).
- 35

Example 23: 3-methyl-2-((2S)-1-((2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl)-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine (E23):

40

10



20

25

30

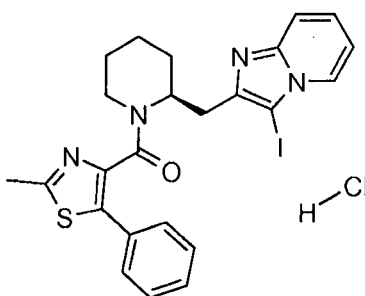
35

To a solution of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.00526 g, 0.024 mmol) in DCM (0.33 ml), oxalyl chloride (0.00462 ml, 0.053 mmol) and then DMF (0.001688 ml, 0.022 mmol) were added and the resulting mixture stirred for 30 min. The solvent was removed under reduced pressure, the resulting yellow solid was dissolved in DCM (0.33 ml) and the acyl chloride solution was added dropwise at 0 °C to a mixture of 3-methyl-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine **D27** (0.005 g, 0.022 mmol) and TEA (0.00912 ml, 0.065 mmol) in DCM (0.33 ml). The mixture was left under stirring at room temperature for 1h, then diluted with DCM (1 ml) and washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (2 ml). The organic phase was separated, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 12 M, DCM/MeOH 98/2). Collected fractions gave the title compound **E23** (0.008 g, 0.015 mmol, 68.2% yield) as a yellowish solid. MS: (ES/+) m/z: 431 (M+1). C₂₅H₂₆N₄OS requires 430.

¹H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 60-40), only one assigned] (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.81 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.29 - 7.50 (m, 5 H), 7.08 - 7.17 (m, 1 H), 6.77 - 6.85 (m, 1 H), 4.73 (d, 1 H), 3.92 - 4.02 (m, 1 H), 3.16 (dd, 1 H), 2.99 - 3.07 (m, 1 H), 2.67 - 2.78 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.25 - 1.78 (m, 5 H), 0.72 - 0.84 (m, 1 H).

Example 24: 3-iodo-2-[(2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl]methyl]imidazo[1,2-a]pyridine (HCl salt) (E24**):**

45



55

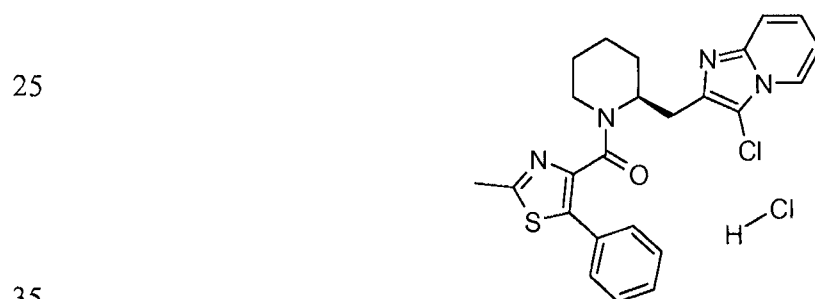
60

To a solution of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.010 g, 0.05 mmol) in DCM (1 ml), oxalyl chloride (0.009 ml, 0.10 mmol) and then DMF (0.003 ml, 0.04 mmol) were added and the resulting mixture was stirred for 30 min. The solvent was removed under reduced pressure, the resulting yellow solid was dissolved in DCM (1 ml) and added dropwise at 0 °C to a mixture of 3-iodo-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine **D25** (0.014 g, 0.04 mmol) and TEA (0.02 ml, 0.12 mmol) in DCM (1 ml). The mixture was

warmed up to room temperature and left under stirring for 1 h, then diluted with a little amount of DCM and washed with a saturated NaHCO_3 aqueous solution (2 ml). The organic phase was separated, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 12 M, DCM/MeOH 98/2).

- 5 Collected fractions gave the free base of the title compound (0.017 g, 0.03 mmol, 70% yield) as a light brown solid. UPLC: $\text{rt} = 0.62$ min, peak observed: 543 ($\text{M}+1$). $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OS}$ requires 542. ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 65/35), only one assigned] (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta(\text{ppm})$: 8.18 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.21 - 7.41, (m, 6 H), 6.99 (t, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 3.88 - 3.98 (m, 1 H), 2.99 - 3.20 (m, 2 H), 2.76 (dd, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.11 - 1.78 (m, 5 H), 0.70 - 0.98 (m, 1 H).
10 The free base (0.015 g, 0.03 mmol) was dissolved in anhydrous DCM (1 ml) and the solution was cooled to 0 °C. A 1 M HCl solution in Et_2O (0.03 ml, 0.03 mmol) was added and the mixture left under stirring for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting solid triturated with anhydrous Et_2O , giving the title compound
15 **E24** (0.016 g, 0.02 mmol, 83% yield) as a light brown solid. UPLC: $\text{rt} = 0.63$ min, peak observed: 543 ($\text{M}+1-\text{HCl}$). $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{OS}$ requires 578.

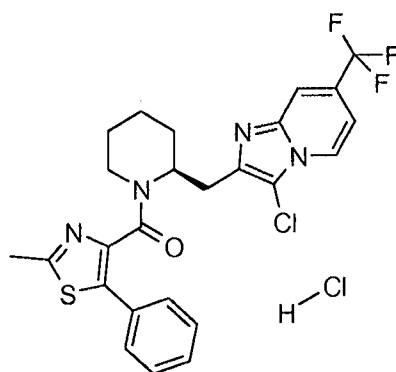
Example 25: 3-chloro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt) (E25):



- To a solution of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.026 g, 0.12 mmol) in DCM (0.50 ml), oxalyl chloride (0.023 ml, 0.26 mmol) and then DMF (0.009 ml, 0.12
40 mmol) were added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The acyl chloride solution was added dropwise at 0 °C to a mixture of 3-chloro-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine **D28** (0.030 g, 0.12 mmol) and TEA (0.05 ml, 0.36 mmol) in DCM (1 ml). The mixture was allowed to warm up to room temperature and left under stirring for 1 h. The reaction mixture was then diluted with DCM (2 ml) and
45 washed with a saturated NaHCO_3 aqueous solution (2 x 3 ml). The two phases were separated and the organic one dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (Vac Master 10 g, EtOAc and then DCM/MeOH 95/5). Collected fractions gave the free base of the title compound (0.031 g, 0.06 mmol, 53% yield) as a yellow solid. UPLC: $\text{rt} = 0.69$ min, peaks observed: 451 ($\text{M}+1$, 100%) and
50 453 ($\text{M}+1$, 33%). $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{OS}$ requires 450.
 ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 65/35), only one assigned] (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta(\text{ppm})$: 8.18 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.21 - 7.41 (m, 6 H), 6.99 (t, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 3.88 - 3.98 (m, 1 H), 2.99 - 3.20 (m, 2 H), 2.76 (dd, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.11 - 1.78 (m, 5 H), 0.70 - 0.98 (m, 1 H).

To a solution of the free base (0.031 g, 0.06 mmol) in DCM (1 ml), a 1 M HCl solution (0.10 ml, 0.10 mmol) was added the mixture left under stirring for 30 min. Volatiles were removed under reduced pressure to give the title compound **E25** (0.034 g, 0.02 mmol, 95% yield). LC-MS: *rt* = 1.90 min, peaks observed 451 (*M*+1-HCl, 100%) and 453 (*M*+1-HCl, 33%). $C_{24}H_{24}Cl_2N_4OS$ requires 486.

Example 26: 3-chloro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt) (E26**):**

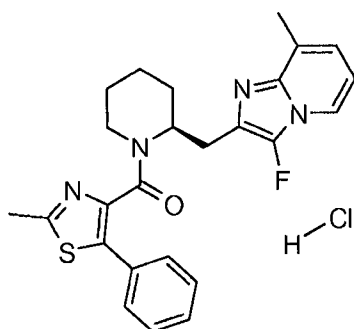


To a solution of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.018 g, 0.08 mmol) in DCM (1 ml), oxalyl chloride (0.016 ml, 0.18 mmol) and then DMF (0.006 ml, 0.008 mmol) were added and the resulting mixture was stirred for 30 min. The solvent was removed under reduced pressure, the resulting yellow solid was dissolved in DCM (1 ml) and added dropwise at 0 °C to a solution of 3-chloro-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **D30** (0.024 g, 0.08 mmol) and TEA (0.04 ml, 0.23 mmol) in DCM (1 ml). The mixture was left under stirring at room temperature for 1 h, then diluted with DCM, washed with a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution, separated, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Biotage 12M, Cy/EtOAc 50/50). Collected fractions gave the free base of the title compound (0.015 g, 0.03 mmol, 36% yield) as a yellowish solid. UPLC: *rt* = 0.84 min, peaks observed: 519 (*M*+1, 100%) and 521 (*M*+1, 33%). $C_{25}H_{22}ClF_3N_4O$ requires 518. ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 70/30) and the assignment refers to the major component] (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 8.39 (d, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.14 - 7.42 (m, 6 H), 4.48 (dd, 1 H), 3.89 - 3.98 (m, 1 H), 3.23 (dd, 1 H), 3.07 (t, 1 H), 2.72 (dd, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 0.71 - 1.77 (m, 6 H). The free base (0.014 g, 0.026 mmol) was dissolved in DCM (1 ml) and the solution cooled to 0 °C. A 1 M HCl solution in Et_2O (0.04 ml, 0.04 mmol) was added at 0 °C and the mixture left under stirring for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting solid triturated with anhydrous Et_2O to give the title compound **E26** (0.014 g, 0.023 mmol, 90% yield) as a light brown solid. HPLC (walk-up): *rt* = 5.55 min. MS: (ES/+) *m/z*: 519 (*M*+1-HCl). $C_{25}H_{23}Cl_2N_4O$ requires 554.

Example 27: 3-fluoro-8-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt) (E27**):**

zb

10



20

25

30

35

40

45

50

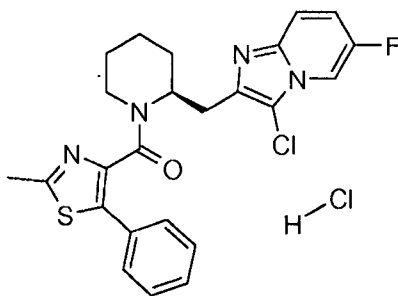
60

To a solution of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.01365 g, 0.062 mmol) in DCM (1 ml), oxalyl chloride (0.012 ml, 0.137 mmol) and then DMF (0.00438 ml, 0.057 mmol) were added and the resulting mixture was stirred for 30 min. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting yellow solid was dissolved in DCM (1 ml). The acyl chloride solution was added dropwise at 0 °C to a mixture of 3-fluoro-8-methyl-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (0.014 g, 0.057 mmol) **D31** and TEA (0.024 ml, 0.17 mmol) in DCM (1 ml). The mixture was allowed to warm up to room temperature and left under stirring for 1 h. The reaction mixture was then diluted with DCM (5 ml) and washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (2 ml). The two phases were separated, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 12 M, Cy/EtOAc 50/50). Collected fractions gave the free base of the title compound (0.0113 g, 0.025 mmol, 44.1% yield) as a yellow oil. HPLC (walk-up): rt = 3.75 min. MS: (ES/+) m/z: 449 (M+1). UPLC: rt = 0.62 min, peak observed: 449 (M+1). C₂₅H₂₅FN₄OS requires 448.

¹H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 65/35), only one assigned] (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 7.98 (d, 1 H), 7.19 - 7.47 (m, 5 H), 6.93 (d, 1 H), 6.80 (t, 1 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 3.85 - 3.93 (m, 1 H), 3.09 - 3.20 (m, 1 H), 3.00 (td, 1 H), 2.60 - 2.71 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 0.75 - 1.74 (m, 6 H).

The free base (0.0113 g, 0.025 mmol) was dissolved in DCM (1 ml) and the solution cooled to 0 °C. A 1 M HCl solution in Et₂O (0.038 ml, 0.038 mmol) was added and the mixture left under stirring for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting solid triturated with anhydrous Et₂O, giving the title compound **E27** (0.0117 g, 0.024 mmol, 95% yield) as a brown solid. HPLC (walk-up): rt = 3.75 min. MS: (ES/+) m/z: 449 (M+1-HCl). UPLC: rt = 0.62 min, peak observed: 449 (M+1-HCl). C₂₅H₂₆ClFN₄OS requires 484.

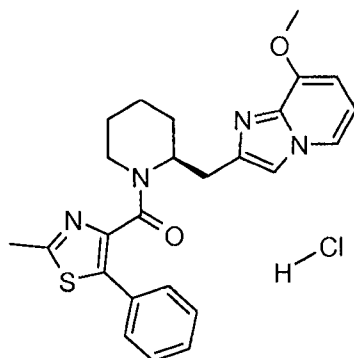
Example 28: 3-chloro-6-fluoro-2-((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine (HCl salt) (E28):



To a solution of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.041 g, 0.19 mmol) in anhydrous DCM (1 ml), oxalyl chloride (0.011 ml, 0.13 mmol) and then DMF (0.02 ml) were added and the resulting mixture stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in dry DCM (1 ml). The acyl chloride solution was added dropwise at 0 °C to a mixture of 3-chloro-6-fluoro-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine **D33** (0.045 g, 0.17 mmol) and TEA (0.032 ml, 0.23 mmol) in anhydrous DCM and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was then diluted with a saturated NaHCO₃ aqueous solution and water and extracted with DCM. The organic phase was collected by a phase separator tube and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 12 M, Cy/EtOAc from 100/0 to 50/50). Collected fractions gave the free base of the title compound (0.045 g, 0.10 mmol, 57% yield) as a white solid.

HPLC (walk-up): *rt* = 4.23 min. UPLC: *rt* = 0.75 min, peaks observed: 469 (M+1, 100%) and 471 (M+1, 33%). C₂₄H₂₂ClFN₄OS requires 468. ¹H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 70/30), only one assigned] (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.40 (dd, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.19 - 7.45 (m, 6 H), 4.48 (dd, 1 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 3.01 - 3.17 (m, 2 H), 2.73 (dd, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 0.81 - 1.74 (m, 6 H). The free base (0.045 g, 0.096 mmol) was dissolved in DCM (1 ml) and Et₂O (1 ml), then a 1 M HCl solution in Et₂O (0.11 ml, 0.11 mmol) was added and the mixture left under stirring. After solvent removal and trituration with Et₂O the title compound **E28** (0.045 g, 0.09 mmol, 90% yield) was obtained as a white solid. HPLC (walk-up): *rt* = 4.17 min. UPLC: *rt* = 0.75 min, peaks observed: 469 (M+1-HCl, 100%) and 471 (M+1-HCl, 33%). C₂₄H₂₃Cl₂FN₄OS requires 504.

Example 29: 8-(methoxy)-2-({(2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl}methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt) (E29**):**

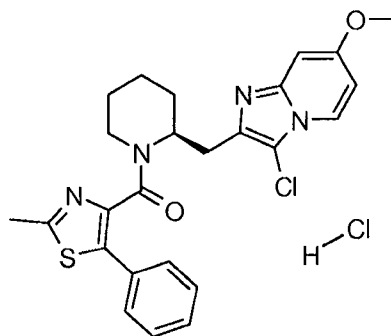


To a solution of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.021 g, 0.10 mmol) in DCM (1 ml), oxalyl chloride (0.020 ml, 0.23 mmol) and then one drop of DMF were added and the resulting mixture was stirred for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue dissolved in DCM. The acyl chloride solution was added dropwise at 0 °C to a mixture of 8-(methoxy)-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine **D35** (0.024 g, 0.10 mmol) and TEA (0.040 ml, 0.29 mmol) in DCM (1 ml). The mixture was left under stirring at room temperature for 2 h, then diluted with DCM and washed with

a saturated NaHCO_3 aqueous solution. The organic phase was separated, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (Flash Master, Cy/EtOAc 50/50 and then DCM/MeOH 99/1). Collected fractions gave the free base of the title compound (0.004 g, 0.009 mmol, 9% yield). HPLC (walk-up): $\text{rt} = 3.60$ min.

MS: (ES/+) m/z : 447 (M+1). $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ requires 446. The free base (0.004 g, 0.009 mmol) was dissolved in DCM (0.50 ml) and Et_2O (0.50 ml) and the solution cooled to 0°C . A 1 M HCl solution in Et_2O (0.019 ml, 0.019 mmol) was added and the mixture left under stirring. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting solid was triturated with Et_2O to give the title compound **E29** (0.005 g, 0.009 mmol, 99% yield). UPLC: $\text{rt} = 0.57$ min, peak observed: 447 (M+1-HCl). $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ requires 482.

Example 30: 3-chloro-7-(methoxy)-2-((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methylimidazo[1,2-a]pyridine (HCl salt) (E30):



To a solution of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.013 g, 0.06 mmol) in DCM (1 ml), DMF (0.005 ml, 0.06 mmol) was added and the mixture cooled to 0°C . Oxalyl chloride (0.012 ml, 0.13 mmol) was added and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. Volatiles were removed under vacuum and the residue dissolved in DCM (1 ml). The acyl chloride solution was added dropwise at 0°C to a mixture of 3-chloro-7-(methoxy)-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine **D37** (0.017 g, 0.06 mmol) and TEA (0.025 ml, 0.18 mmol) in DCM (1 ml). The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 1.5 h then diluted with DCM (2 ml) and washed with a saturated NaHCO_3 aqueous solution (2 ml). The organic phase was separated through a phase separator tube and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel (Vac Master, EtOAc). Collected fractions gave the free base of the title compound (0.012 g, 0.02 mmol, 36% yield). UPLC: $\text{rt} = 0.75$ min, peaks observed: 481 (M+1, 100%) and 483 (M+1, 33%). $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ requires 480. ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 60/40) and the assignment refers to the major component] (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.04 (d, 1 H), 7.23 - 7.43 (m, 5 H), 6.86 (s, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 4.47 (d, 1 H), 3.88 - 3.96 (m, 1 H), 3.81 - 3.84 (m, 3 H), 2.96 - 3.05 (m, 2 H), 2.72 (dd, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 0.74 - 1.69 (m, 6 H). The free base (0.010 g, 0.021 mmol) was dissolved in DCM (1 ml) and a 1 M HCl solution in Et_2O (0.031 ml, 0.031 mmol) was added. The mixture was left under stirring for 30 min. The solvent was

29

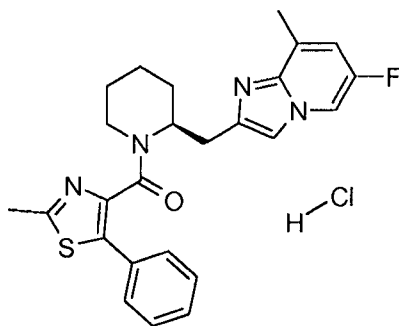
removed under reduced pressure to afford the title compound **E30** (0.011 g, 0.019 mmol, 92% yield).

HPLC (walk-up): $rt = 4.03$ min.

5 **Example 31a: 6-fluoro-8-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt) (**E31a**):**

10

20



To a solution of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.0195 g, 0.089 mmol) in DCM (1 ml), oxalyl chloride (0.017 ml, 0.196 mmol) and then DMF (0.00626 ml, 0.081 mmol) were added and the resulting mixture stirred for 30 min. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting yellow solid was dissolved in DCM (1 ml). The acyl chloride solution was added dropwise at 0 °C to a mixture of 6-fluoro-8-methyl-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine **D40a** (0.020 g, 0.081 mmol) and TEA (0.034 ml, 0.243 mmol) in DCM (1 ml). The mixture was allowed to warm up to room temperature under stirring for 1 h. The reaction mixture was then diluted with DCM (5 ml) and washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (2 ml). The two phases were separated and the organic one was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Biotage 12 M, Cy/EtOAc 50/50). Collected fractions gave the free base of the title compound (0.033 g, 0.066 mmol, 82% yield) as a yellow solid.

UPLC: $rt = 0.58$ min, peak observed: 449 (M+1). C₂₅H₂₅FN₄OS requires 448.
¹H NMR [the compound is present as a mixture of 2 conformers (ratio ca. 55/45), only one assigned] (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.43 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.07 - 7.44 (m, 5 H), 6.96 (d, 1 H), 4.32 - 4.55 (m, 1 H), 3.88 - 4.16 (m, 1 H), 3.16 - 3.24 (m, 1 H), 2.93 - 3.16 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 0.72 - 1.78 (m, 6 H).

The free base (0.030 g, 0.067 mmol) was dissolved in DCM anhydrous (1 ml), then a 1 M HCl solution in Et₂O (0.10 ml, 0.10 mmol) at 0°C was added and the mixture was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting solid triturated with Et₂O anhydrous to afford the title compound **E31a** (0.032 g, 0.059 mmol, 89% yield) as a white solid. UPLC: $rt = 0.60$ min, peak observed: 449 (M+1-HCl). C₂₅H₂₆ClFN₄OS requires 484.

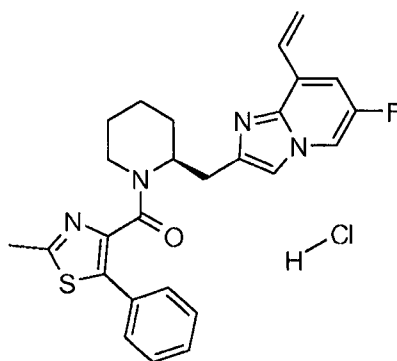


Example 31b: 6-fluoro-8-methyl-2-((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine (E31b):

In a 2L reactor (vessel 1), 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (158 g, 0.72 mol) was suspended in isopropyl acetate (1 L) and potassium carbonate (190 g, 1.37 mol) was added. The mixture was stirred at 20 °C for 20 min. Pivaloyl chloride (92 ml, 0.75 mmol) was added and the mixture stirred for 30 min. In a 5L reactor (vessel 2), 6-fluoro-8-methyl-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine dihydrochloride **D40b** (200 g, 0.62 mol) was suspended in isopropyl acetate (1 L) followed by the addition of potassium carbonate (198 g, 1.42 mol) and water (1 L). The biphasic system was stirred at 20 °C for 20 min. The contents of vessel 1 were transferred into vessel 2, washing the line with isopropyl acetate (400 ml). The mixture was stirred at 20 °C for 2 h and then at 40 °C for 1 h. After cooling, the phases were allowed to separate (20 min). The aqueous phase was discharged. The organic phase was washed with water (2 x 1 L). The organic layer was concentrated under vacuo to 600 ml. The solution was aged at 20 °C for 14 h. Precipitation occurred. Heptane (2 L) was slowly added and the resulting light brown suspension was aged at 0 °C for 5 h. The solid was collected by filtration, washed with heptane/isopropyl acetate 85/15 (400 ml) and heptane (800 ml) and then dried at 40 °C for 18 h to afford the title compound **E31** (249 g, 0.55 mol, 89% yield) as a pale brown solid. HPLC (walk-up, 3 min method): *rt* = 1.95 min. ¹H NMR [the compound is present as a mixture of 2 conformers (ratio ca. 55/45), only one assigned] (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.40 - 8.46 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.09 - 7.43 (m, 5 H), 6.95 (d, 1 H), 4.40 - 4.50 (m, 1 H), 3.97 - 4.10 (m, 1 H), 2.94 - 3.17 (m, 2 H), 2.70 - 2.78 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 0.82 - 1.78 (m, 6 H).

Example 32: 8-ethenyl-6-fluoro-2-((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine (HCl Salt) (E32):

35



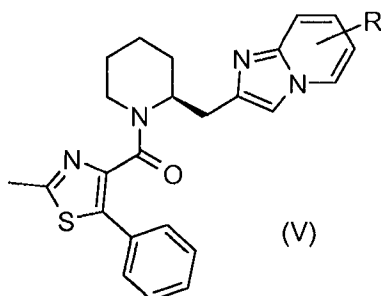
To a solution of 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.017 g, 0.08 mmol) in DCM (1 ml), oxalyl chloride (0.013 ml, 0.15 mmol) and a catalytic amount of anhydrous DMF were added. The solution was left under stirring for 1 h, then volatiles were removed under vacuum and the crude acyl chloride was dissolved in DCM (1 ml). The solution was added dropwise to an ice-cooled mixture of 8-ethenyl-6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine **D43** (0.016 g, 0.06 mmol) and TEA (0.044 ml, 0.31 mmol) in DCM (1 ml). The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 1.5 h, then diluted with DCM and washed 3 times with a saturated NaHCO₃ aqueous solution. The organic layer was separated through a phase separator

81

- tube and concentrated. The crude (brown foam) was purified by chromatography on silica gel (Flash Master 10 g, DCM/ MeOH from 100/0 to 99/1) and then by MDAP Fraction Lynx to afford the free base of the title compound (0.009 g, 0.02 mmol, 30% yield) as a white solid. UPLC: $rt = 0.63$ min, peak observed: 461 (M+1). $C_{26}H_{25}FN_4OS$ requires 460.
- 5 The free base (0.009 g, 0.02 mmol) was dissolved in Et_2O (1 ml) and a 1 M HCl solution in Et_2O (0.30 ml, 0.30 mmol) was added at 0 °C. The mixture was left under stirring at room temperature for 15 min. Volatiles were removed under vacuum and the residue triturated several times with Et_2O to give the title compound **E32** (0.009 g, 0.02 mmol, 92% yield) as a white solid. HPLC (walk-up): $rt = 3.79$ min.
- 10 UPLC: $rt = 0.63$ min, peak observed: 461 (M+1-HCl). $C_{26}H_{26}ClFN_4OS$ requires 496. ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 70/30), only one assigned] (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 8.91 - 9.17 (m, 1 H), 7.93 - 8.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.46 (m, 6 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 5.84 (d, 1 H), 4.41 - 4.48 (m, 1 H), 4.02 - 4.09 (m, 1 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 3.06 - 3.25 (m, 1 H), 2.65 - 2.71 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.13 - 1.74 (m, 5 H), 0.72 - 0.96 (m, 1 H).
- 15

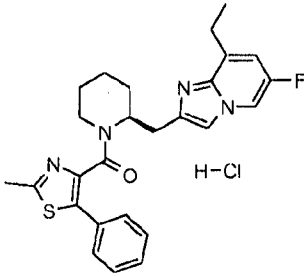
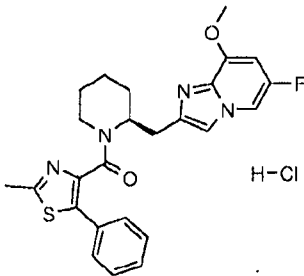
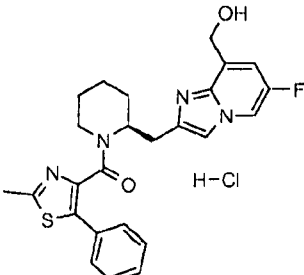
- The following compounds of formula (V), where R represents a single substitution with R_2 or a substitution with R_2 and R_3 , were prepared using a similar procedure to that described for Example **32**. Each compound was obtained by amide coupling of the
- 20 appropriate piperidine with 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid.

25

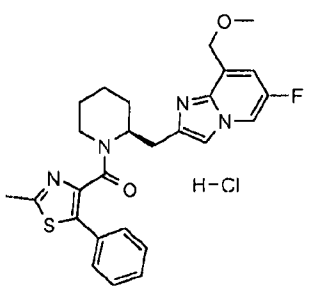
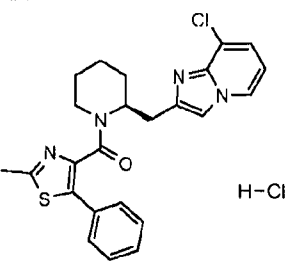


40

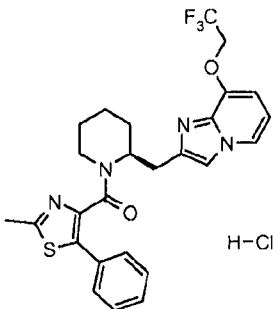
- The compounds of examples **33** to **38** are as follows:
- Example 33 (**E33**): 8-ethyl-6-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methylimidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt);
- Example 34 (**E34**): 6-fluoro-8-(methyloxy)-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methylimidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt);
- 45 Example 35 (**E35**): [6-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl]methanol (HCl salt);
- Example 36 (**E36**): 6-fluoro-8-[(methyloxy)methyl]-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methylimidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt);
- Example 37 (**E37**): 8-chloro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methylimidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt);
- 50 Example 38 (**E38**): 2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl-8-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt).

No.	Piperidine starting material	Characterising data
E33 	D45	Free base: HPLC (walk-up): rt = 4.19 min. UPLC: rt = 0.61 min, peak observed: 463 (M+1). C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ OS requires 462. HCl salt: HPLC (walk-up): rt = 4.19 min. UPLC: rt = 0.56 min, peak observed: 463 (M+1-HCl). C ₂₆ H ₂₈ ClFN ₄ OS requires 498.
E34 	D49	Free base: HPLC (walk-up): rt = 3.67 min. UPLC: rt = 0.58 min, peak observed: 465 (M+1). C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S requires 464. ¹ H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 50/50), only one assigned] (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ(ppm): 8.20 - 8.24 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.20 - 7.41 (m, 5 H), 6.67 (dd, 1 H), 4.42 - 4.49 (m, 1 H), 3.85 - 3.92 (m, 4 H), 2.93 - 3.13 (m, 2 H), 2.75 (dd, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 1.25 - 1.78 (m, 5 H), 0.83 - 1.06 (m, 1 H). HCl salt: UPLC: rt = 0.58 min, peak observed: 465 (M+1-HCl). C ₂₅ H ₂₆ ClFN ₄ O ₂ S requires 500.
E35 	D51	Free base: HPLC (walk-up): rt = 3.50 min. UPLC: rt = 0.56 min, peak observed: 465 (M+1). C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S requires 464. ¹ H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 55/45) and the assignment refers to the major component] (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ(ppm): 8.45 - 8.49 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.03 - 7.42 (m, 6 H), 5.43 (t, 1 H), 4.67 (dd, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 4.44 (d, 1 H), 3.94 - 4.02 (m, 1 H), 2.96 - 3.05 (m, 2 H), 2.70 (dd, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 0.88 - 1.71 (m, 6 H). HCl salt: HPLC (walk-up): rt = 3.52 min.

83

No.	Piperidine starting material	Characterising data
E36 	D53	Free base: HPLC (walk-up): rt = 3.73 min. UPLC: rt = 0.60 min, peak observed: 479 (M+1). $C_{26}H_{27}FN_4O_2S$ requires 478. ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 55/45) and the assignment refers to the major component] (500 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 8.51 – 8.55 (m, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 6.94 – 7.41 (m, 6 H), 4.40 – 4.62 (m, 3 H), 3.96 – 4.10 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.04 – 3.12 (m, 1 H), 2.95 – 3.04 (m, 1 H), 2.71 (dd, 1 H), 2.51 (s, 3H), 0.86- 1.79 (m, 6 H). HCl salt: HPLC (walk-up): rt = 3.75 min. UPLC: rt = 0.61 min, peak observed: 479 (M+1-HCl). $C_{26}H_{28}ClFN_4O_2S$ requires 514.
E37 	D55	Free base: UPLC: rt = 0.58 min, peaks observed: 451 (M+1, 100% and 453 (M+1, 33%). $C_{24}H_{23}ClN_4OS$ requires 450. ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 55/45), only one assigned] (500 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 8.41 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.11 - 7.47 (m, 6 H), 6.75 (t, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 3.84 - 4.05 (m, 1 H), 2.83 - 3.28 (m, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 0.75 - 1.75 (m, 6 H). HCl salt: HPLC (walk-up): rt = 3.56 min. MS: (ES/+) m/z: 451 [M+1-HCl] and 453[M+1-HCl]. $C_{24}H_{24}Cl_2N_4OS$ requires 486.

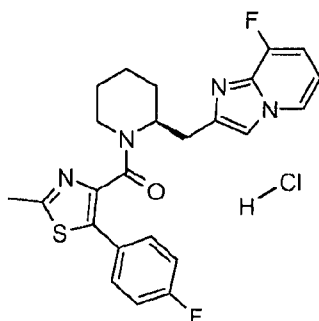
84

No.	Piperidine starting material	Characterising data
E38 	D57	Free base: UPLC: $t_r = 0.63$ min, peaks observed: 515 (M+1). $C_{26}H_{25}F_3N_4O_2S$ requires 514. ^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 55/45) and the assignment refers to the major component] (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 8.12 (dd, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.19 – 7.40 (m, 5 H), 6.65 – 6.72 (m, 2 H), 4.84 – 4.95 (m, 2 H), 4.45 (dd, 1 H), 3.87 – 3.94 (m, 1 H), 2.89 – 3.03 (m, 2H), 2.77 (dd, 1H), 2.44 (s, 3 H), 1.21 – 1.73 (m, 5 H), 0.85 – 0.98 (m, 1 H). HCl salt: HPLC (walk-up): $t_r = 3.95$ min. UPLC: $t_r = 0.63$ min, peak observed: 515 (M+1-HCl). $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O_2S$ requires 550.

Example 39: 8-fluoro-2-[(2*S*)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt) (E39):

5

15



To a solution of 5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (0.39 g, 1.65 mmol) in DCM (5 ml), oxalyl chloride (0.32 ml, 3.63 mmol) and dry DMF (0.12 ml, 1.50 mmol) were added. The mixture was left under stirring for 30 min and then concentrated under vacuum to provide a yellow/orange solid that was dissolved in DCM (5 ml). The acyl chloride solution was added dropwise to an ice-cooled mixture of 8-fluoro-2-[(2*S*)-2-piperidinylmethyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine hydrochloride **D58** (0.35 g, 1.50 mmol) and TEA (0.63 ml, 4.50 mmol) in DCM (5 ml). The reaction mixture was left under stirring at room temperature for 1 h, diluted with DCM (30 ml) and washed with a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution (20 ml). The aqueous phase was back-extracted with DCM (2 x 5 ml). The organic layer was separated through a phase separator tube and the solvent removed under vacuum. The residue was purified on NH by flash chromatography (Biotage 40M, c-Hex/EtOAc from 100/0 to 20/80) to afford the free base of the title compound (0.52 g, 1.14

mmol, 76 % yield) as a white solid. UPLC: $rt = 0.83$ min, peak observed: 453 (M+1).

$C_{24}H_{22}F_2N_4OS$ requires 452.

^1H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 55/45) and the assignment refers to the major component] (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 8.25 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.21 (dd, 2 H), 7.09 (t, 2 H), 6.91 – 6.99 (m, 1 H), 6.69 – 6.76 (m, 1 H), 4.41 – 4.50 (m, 1 H), 3.94 – 4.02 (m, 1 H), 2.88 – 3.25 (m, 2 H), 2.71 – 2.80 (m, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 1.37 – 1.80 (m, 4 H), 0.80 – 1.34 (m, 2 H).

The free base (0.52 g, 1.14 mmol) was dissolved in DCM (3 ml) and a 1M HCl solution in Et_2O (1.50 ml, 1.50 mmol) was added at 0 °C. The mixture was left under stirring at room temperature for 30 min. Volatiles were removed under vacuum and the residue triturated with Et_2O (3 ml). After the solvent removal, the residue was dried at 50 °C under reduced pressure for 48 h to afford the title compound **E39** (0.56 g, 1.14 mmol, 76% yield from **D19**, two steps) as a white solid.

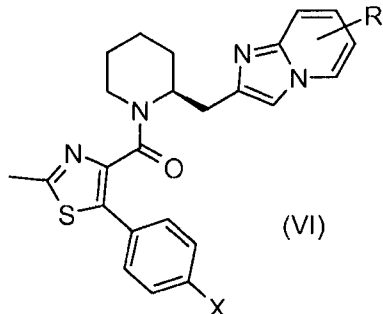
MS: (ES/+) m/z : 453 (M+1-HCl). $C_{24}H_{23}ClF_2N_4OS$ requires 486.

15

The following compounds of formula (VI), where X represents H or F and R represents a single substitution with R_2 or a substitution with R_2 and R_3 , were prepared using a similar procedure to that described for Example 39. Each compound was obtained by amide coupling between the appropriate piperidine and 2-methyl-5-aryl-1,3-thiazole-4-carbonyl chloride. This is provided merely for assistance to the skilled chemist.

20

30



The compounds of examples 40 to 42 are as follows:

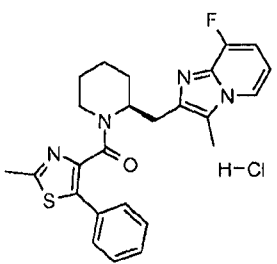
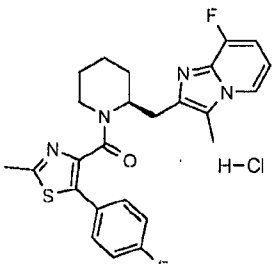
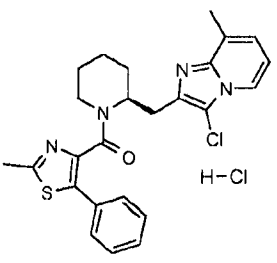
40 Example 40 (**E40**): 8-fluoro-3-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methylimidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt);

Example 41 (**E41**): 8-fluoro-2-(((2*S*)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-3-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine (HCl salt);

45 Example 42 (**E42**): 3-chloro-8-methyl-2-(((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine hydrochloride (HCl salt).

50

46

No.	Amide coupling Reactants	Characterising data
E40 	D61 and 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carbonyl chloride	Free base: UPLC: rt = 0.85 min, peak observed: 449 (M+1). C₂₅H₂₅FN₄OS requires 448. ¹H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 60/40), only one assigned] (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ(ppm): 7.95-8.18 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 6.96-7.19 (m, 1H), 6.75-6.95 (m, 1H), 4.46 (bd, 1H), 3.80-3.91 (m, 1H), 2.99-3.26 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 0.65-1.80 (m, 6H). HCl salt: HPLC (walk-up): rt = 4.74 min. MS: (ES/+) m/z: 449 (M+1-HCl). C₂₅H₂₆ClFN₄OS requires 484.
E41 	D61 and 5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazole-4-carbonyl chloride	Free base: UPLC: rt = 0.86 min, peak observed: 467 (M+1). C₂₅H₂₄F₂N₄OS requires 466. ¹H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 60/40), only one assigned] (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ(ppm): 7.90-8.03 (m, 1H), 7.08-7.48 (m, 4H), 6.73-7.07 (m, 2H), 4.46 (bd, 1H), 3.80-3.91 (m, 1H), 2.99-3.26 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 0.65-1.80 (m, 6H). HCl salt: HPLC (walk-up): rt = 4.78 min. MS: (ES/+) m/z: 467 (M+1-HCl). C₂₅H₂₅ClF₂N₄OS requires 502.
E42 	D63 and 2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carbonyl chloride	Free base: HPLC (walk-up): rt = 3.85 min. MS: (ES/+) m/z: 465 (M+1). C₂₅H₂₅ClN₄OS requires 464. ¹H NMR [the compound is present as a mixture of conformers (ratio ca. 70/30) and the assignment refers to the major component] (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ(ppm): 8.02 (d, 1 H), 7.14 - 7.47 (m, 5 H), 7.04 (d, 1 H), 6.89 (t, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 3.91 - 4.09 (m, 1 H), 2.95 - 3.27 (m, 2 H), 2.71 (dd, 1 H), 2.31-2.40 (m, 6 H), 0.71 - 1.77 (m, 6 H). HCl salt: HPLC (walk-up): rt = 4.78 min. MS: (ES/+) m/z: 467 (M+1-HCl). C₂₅H₂₅ClF₂N₄OS requires 502.

Example 43: Determination of antagonist affinity at human Orexin-1 and 2 receptors using FLIPR

Cell Culture

5 Adherent Chinese Hamster Ovary (CHO) cells, stably expressing the recombinant human Orexin-1 or human Orexin-2 receptors or Rat Basophilic Leukaemia Cells (RBL) stably expressing recombinant rat Orexin-1 or rat Orexin-2 receptors were maintained in culture in Alpha Minimum Essential Medium (Gibco/Invitrogen, cat. no.; 22571-020), supplemented with 10% decompemented foetal bovine serum (Life Technologies, cat. no. 10106-078) and 400 µg/mL Geneticin G418 (Calbiochem, cat. no.345810). Cells were
10 grown as monolayers under 95%:5% air:CO₂ at 37 °C.

The sequences of the human orexin 1, human orexin 2, rat orexin 1 and rat orexin 2 receptors used in this example were as published in Sakurai, T. et al (1998) Cell, 92 pp 573 to 585, with the exception that the human orexin 1 receptor sequence used had the amino
15 acid residue alanine at position 280 and not glycine as reported in Sakurai et al.

Measurement of [Ca²⁺]_i using the FLIPR™

Cells were seeded into black clear-bottom 384-well plates (density of 20,000 cells per well) in culture medium as described above and maintained overnight (95%:5% air:CO₂
20 at 37°C). On the day of the experiment, culture medium were discarded and the cells washed three times with standard buffer (NaCl, 145 mM; KCl, 5 mM; HEPES, 20 mM; Glucose, 5.5 mM; MgCl₂, 1 mM; CaCl₂, 2 mM) added with Probenecid 2.5 mM. The plates were then incubated at 37 °C for 60 minutes in the dark with 1 µM FLUO-4AM dye to allow cell uptake of the FLUO-4AM, which is subsequently converted by intracellular
25 esterases to FLUO-4, which is unable to leave the cells. After incubation, cells were washed three times with standard buffer to remove extracellular dye and 30 µL of buffer were left in each well after washing.

Compounds of the invention were tested in a final assay concentration range from 1.66x10⁻⁵M to 1.58x10⁻¹¹M. Compounds of the invention were dissolved in
30 dimethylsulfoxide (DMSO) at a stock concentration of 10 mM. These stock solutions were serially diluted with DMSO and 1 µL of each dilution was transferred to a 384 well compound plate. Immediately before introducing compound to the cells, buffer solution (50 µL/well) was added to this plate. To allow agonist stimulation of the cells, a stock plate containing a solution of human orexin A (hOrexin A) was diluted with buffer to final
35 concentration just before use. This final concentration of hOrexin A was equivalent to the calculated EC80 for hOrexinA agonist potency in this test system. This value was obtained by testing hOrexinA in concentration response curve (at least 16 replicates) the same day of the experiment.

The loaded cells were then incubated for 10min at 37°C with test compound. The
40 plates were then placed into a FLIPR™ (Molecular Devices, UK) to monitor cell fluorescence (λ_{ex} = 488nm, λ_{EM} = 540nm) (Sullivan E, Tucker EM, Dale IL. Measurement of [Ca²⁺]_i using the fluometric imaging plate reader (FLIPR). In: Lambert DG (ed.), *Calcium Signaling Protocols*. New Jersey: Humana Press, 1999, 125-136). A baseline fluorescence

reading was taken over a 5 to 10 second period, and then 10 µL of EC80 hOrexinA solution was added. The fluorescence was then read over a 4-5 minute period.

Data Analysis

- 5 Functional responses using FLIPR were measured as peak fluorescence intensity minus basal fluorescence and expressed as a percentage of a non-inhibited Orexin-A-induced response on the same plate. Iterative curve-fitting and parameter estimations were carried out using a four parameter logistic model and Microsoft Excel (Bowen WP, Jerman JC. Nonlinear regression using spreadsheets. *Trends Pharmacol. Sci.* 1995; **16**: 413-417).
- 10 Antagonist affinity values (IC_{50}) were converted to functional pK_i values using a modified Cheng-Prusoff correction (Cheng YC, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* 1973, **22**: 3099-3108).

15
$$fpKi = -\log \frac{(IC_{50})}{\left(2 + \left(\frac{[agonist]}{(EC_{50})} \right)^n \right)^{1/n} - 1}$$

- Where [agonist] is the agonist concentration, EC_{50} is the concentration of agonist giving 50% activity derived from the agonist dose response curve and n =slope of the dose response curve. When $n=1$ the equation collapses to the more familiar Cheng-Prusoff equation.
- 20

- Compounds of examples 1 to 42 were tested according to the method of example 43. All compounds gave $fpKi$ values from 8.0 to 10.0 at the human cloned orexin-1 receptor (having the amino acid residue alanine at position 280 and not glycine) and from 6.1 to 9.4 at the human cloned orexin-2 receptor.

- 25 Compounds of examples 13 and 31 were tested according to the method of example 43 on cloned rat OX1 receptor and cloned rat OX2 receptors and gave $fpKi$ values from 9.0 to 8.3 and 9.0 to 9.5 respectively.

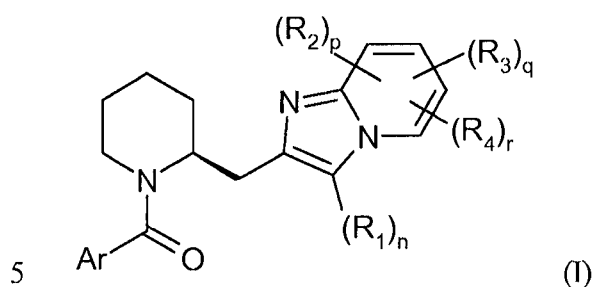
30

35

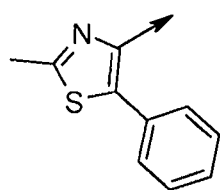
40

Claims

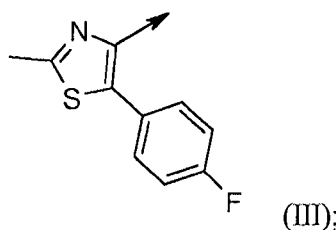
1. A compound of formula (I)



where Ar is selected from the group consisting of formulae:



and



10

where

R₁ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR⁵R⁶ wherein R⁵ is H or (C₁₋₄)alkyl and R⁶ is H or (C₁₋₄)alkyl;

15

R₂ is (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkenyl, HO(C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR⁷R⁸ wherein R⁷ is H or (C₁₋₄)alkyl and R⁸ is H or (C₁₋₄)alkyl;

R₃ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR⁹R¹⁰ wherein R⁹ is H or (C₁₋₄)alkyl and R¹⁰ is H or (C₁₋₄)alkyl;

20

R₄ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)alkyl-O-(C₁₋₄)alkyl, CN, NR¹¹R¹² wherein R¹¹ is H or (C₁₋₄)alkyl and R¹² is H or (C₁₋₄)alkyl;

n is 0 or 1;

p is 0 or 1;

q is 0 or 1;

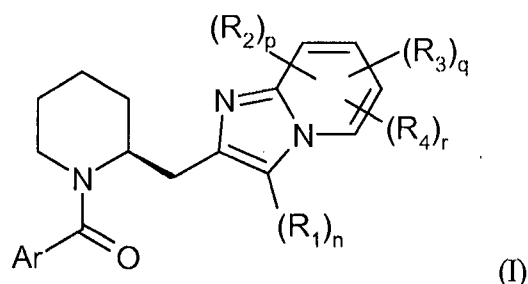
r is 0 or 1;

25

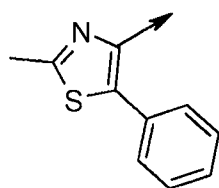
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of formula (I)

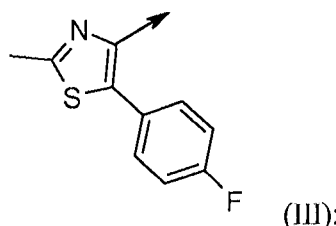
90



where Ar is selected from the group consisting of formulae:



and



where

- R_1 is (C_{1-4}) alkyl, halo, halo (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, halo (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) alkyl-O- (C_{1-4}) alkyl, CN, NR^5R^6 wherein R^5 is H or (C_{1-4}) alkyl and R^6 is H or (C_{1-4}) alkyl;
- R_2 is (C_{1-4}) alkyl, halo, halo (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, halo (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) alkyl-O- (C_{1-4}) alkyl, CN, NR^7R^8 wherein R^7 is H or (C_{1-4}) -alkyl and R^8 is H or (C_{1-4}) -alkyl;
- R_3 is (C_{1-4}) alkyl, halo, halo (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, halo (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) alkyl-O- (C_{1-4}) alkyl, CN, NR^9R^{10} wherein R^9 is H or (C_{1-4}) -alkyl and R^{10} is H or (C_{1-4}) -alkyl;
- R_4 is (C_{1-4}) alkyl, halo, halo (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, halo (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) alkyl-O- (C_{1-4}) alkyl, CN, $NR^{11}R^{12}$ wherein R^{11} is H or (C_{1-4}) -alkyl and R^{12} is H or (C_{1-4}) -alkyl; n is 0 or 1;
- p is 0 or 1;
- q is 0 or 1;
- r is 0 or 1;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 1 wherein R_1 is (C_{1-4}) alkyl, halo, halo (C_{1-4}) alkyl or CN;
- R_2 is (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkenyl, HO (C_{1-4}) alkyl, halo, halo (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, halo (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) alkyl-O- (C_{1-4}) alkyl or CN;
- R_3 is (C_{1-4}) alkyl, halo, halo (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, halo (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) alkyl-O- (C_{1-4}) alkyl or CN;
- R_4 is (C_{1-4}) alkyl, halo, halo (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, halo (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) alkyl-O- (C_{1-4}) alkyl or CN;
- n is 0 or 1;
- p is 0 or 1;
- q is 0 or 1;
- r is 0 or 1;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

91

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where Ar is a group of formula (II).
- 5 5. A compound according to any one of claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where Ar is a group of formula (III).
6. A compound according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where n is 1 and R₁ is (C₁₋₄)alkyl or halo.
- 10 7. A compound according to claim 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where R₁ is methyl or a halogen selected from fluoro, chloro or iodo.
8. A compound according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where n is 0.
- 15 9. A compound according to any one of claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where p is 1 and q and r are both 0.
- 20 10. A compound according to any one of claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where p and q are both 1 and r is 0.
11. A compound according to claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where R₂ and R₃ are both halo.
- 25 12. A compound according to claim 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where R₂ and R₃ are both chloro.
13. A compound according to claim 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where R₂ and R₃ are both fluoro.
- 30 14. A compound according to claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where R₂ is alkyl and R₃ is halo.
- 35 15. A compound according to claim 14, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where R₂ is alkyl in the 8 position on the imidazopyridine ring and R₃ is halo in the 6 position on the imidazopyridine ring.
- 40 16. A compound according to claim 14, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where R₂ is methyl and R₃ is fluoro.

92

17. A compound according to claim 16, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where R₂ is methyl in the 8 position on the imidazopyridine ring and R₃ is fluoro in the 6 position on the imidazopyridine ring.
- 5 18. A compound according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where n is 0, p is 1, q and r are both 0 and R₂ is (C₁₋₄)alkyl, halo, halo(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy or CN.
- 10 19. A compound according to claim 18, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where R₂ is methyl, fluoro, trifluoromethyl, methyloxy or CN.
20. A compound of formula (I) which is selected from the group consisting of:
2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
6,8-dichloro-2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
8-methyl-2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
6,8-difluoro-2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-7-carbonitrile;
6-bromo-7,8-dimethyl-2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-5-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
6-bromo-5-methyl-2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
8-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-8-methylimidazo[1,2-a]pyridine;
2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-8-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine;
6,8-difluoro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine;

93

6,8-dichloro-2-(((2*S*)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
6-fluoro-2-(((2*S*)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
2-(((2*S*)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-7-carbonitrile;
2-(((2*S*)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)-7-(methyloxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
2-(((2*S*)-1-{[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl}-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-8-carbonitrile;
5-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-iodo-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-chloro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-chloro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-fluoro-8-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-chloro-6-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-(methyloxy)-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
3-chloro-7-(methyloxy)-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
6-fluoro-8-methyl-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-ethenyl-6-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-ethyl-6-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
6-fluoro-8-(methyloxy)-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
[6-fluoro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl]methanol;
6-fluoro-8-[(methyloxy)methyl]-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-chloro-2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
2-((2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl)-8-[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]imidazo[1,2-*a*]pyridine;

qH

8-fluoro-2-[[[(2*S*)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-fluoro-3-methyl-2-({(2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl}imidazo[1,2-*a*]pyridine;
8-fluoro-2-[[[(2*S*)-1-[[5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-2-piperidinyl)methyl]-3-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine; and
3-chloro-8-methyl-2-({(2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl}imidazo[1,2-*a*]pyridine;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. 6-Fluoro-8-methyl-2-({(2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl}imidazo[1,2-*a*]pyridine.
- 5 22. The hydrochloride salt of 6-fluoro-8-methyl-2-({(2*S*)-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]-2-piperidinyl)methyl}imidazo[1,2-*a*]pyridine.
23. The compound as defined in any one of claims 1 to 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy.
- 10 24. The compound as defined in any one of claims 1 to 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required.
- 15 25. The compound according to claim 24, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the disease or disorder is a sleep disorder, a depression or mood disorder, an anxiety disorder, a substance-related disorder or a feeding disorder.
- 20 26. The compound according to claim 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the disease or disorder is a sleep disorder.
- 25 27. The compound according to claim 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the sleep disorder is selected from the group consisting of Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition, in particular sleep disturbances associated with such diseases as neurological disorders, neuropathic pain, restless leg syndrome, heart and lung diseases; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type; Sleep Apnea and Jet-Lag Syndrome.
- 30
- 35

as

28. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required.
- 5 29. Use according to claim 28 where the disease or disorder is a sleep disorder, a depression or mood disorder, an anxiety disorder, a substance-related disorder or a feeding disorder.
- 10 30. Use according to claim 29 wherein the disease or disorder is a sleep disorder.
31. Use according to claim 30 where the sleep disorder is selected from the group consisting of Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition, in particular sleep disturbances associated with such diseases as neurological disorders, neuropathic pain, restless leg syndrome, heart and lung diseases; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type; Sleep Apnea and Jet-Lag Syndrome.
- 15 25 32. A method of treating or preventing a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound as defined in any one claims 1 to 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 33. A method according to claim 32 where the disease or disorder is a sleep disorder, a depression or mood disorder, an anxiety disorder, a substance-related disorder or a feeding disorder.
- 35 34. A method according to claim 33 where the disease or disorder is a sleep disorder.
35. A method according to claim 34 where the sleep disorder is selected from the group consisting of Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder
- 40

gb

(307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition, in particular sleep disturbances associated with such diseases as neurological disorders, neuropathic pain, restless leg syndrome, heart and lung diseases; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type; Sleep Apnea and Jet-Lag Syndrome.

36. The salt as defined in claim 22 for use in therapy.

37. The salt as defined in claim 22 for the treatment of a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required.

38. The salt according to claim 37 wherein the disease or disorder is a sleep disorder, a depression or mood disorder, an anxiety disorder, a substance-related disorder or a feeding disorder.

39. The salt according to claim 38 wherein the disease or disorder is a sleep disorder.

40. The salt according to claim 39 wherein the sleep disorder is selected from the group consisting of Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition, in particular sleep disturbances associated with such diseases as neurological disorders, neuropathic pain, restless leg syndrome, heart and lung diseases; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type; Sleep Apnea and Jet-Lag Syndrome.

41. Use of the salt as defined in claim 22 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required.

42. Use according to claim 41 where the disease or disorder is a sleep disorder, a depression or mood disorder, an anxiety disorder, a substance-related disorder or a feeding disorder.

43. Use according to claim 42 wherein the disease or disorder is a sleep disorder.

44. Use according to claim 43 where the sleep disorder is selected from the group consisting of Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm

Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition, in particular sleep disturbances associated with such diseases as neurological disorders, neuropathic pain, restless leg syndrome, heart and lung diseases; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type; Sleep Apnea and Jet-Lag Syndrome.

45. A method of treating or preventing a disease or disorder where an antagonist of a human orexin receptor is required, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of the salt as defined in claim 22.

46. A method according to claim 45 where the disease or disorder is a sleep disorder, a depression or mood disorder, an anxiety disorder, a substance-related disorder or a feeding disorder.

47. A method according to claim 46 where the disease or disorder is a sleep disorder.

48. A method according to claim 47 where the sleep disorder is selected from the group consisting of Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition, in particular sleep disturbances associated with such diseases as neurological disorders, neuropathic pain, restless leg syndrome, heart and lung diseases; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type; Sleep Apnea and Jet-Lag Syndrome.

49. A pharmaceutical composition comprising a) the compound as defined in any one of claims 1 to 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and b) a pharmaceutically acceptable carrier.

50. A pharmaceutical composition comprising a) the salt as defined in claim 22, and b) a pharmaceutically acceptable carrier.

98

NUEVOS COMPUESTOS

Esta invención se refiere a derivados de imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil piperidina sustituida y a su uso como agentes farmacéuticos.

5 Muchos procesos biológicos significativos desde un punto de vista médico están mediados por proteínas que participan en las rutas de transducción de señales en las que están implicadas las proteínas G y/o segundos mensajeros.

Se han identificado polipéptidos y polinucleótidos que codifican el receptor neuropeptídico humano acoplado a las proteínas G con 7 dominios transmembranarios, receptor 1 de orexina 1 (HFGAN72), y se describen en los documentos EP 875565, EP 10 875566 y WO 96/34877. Se han identificado polipéptidos y polinucleótidos que codifican un segundo receptor de orexina humana, el receptor 2 de orexina (HFGANP), y se describen en el documento EP 893498.

En el documento EP 849361 se describen polipéptidos y polinucleótidos que 15 codifican polipéptidos que son ligandos del receptor de orexina-1, por ejemplo, orexina A (Lig72A).

El sistema de ligando y receptor de orexina se ha caracterizado bien desde su descubrimiento (véase, por ejemplo, Sakurai, T. et al (1998) Cell, 92 págs. 573 a 585; Smart et al (1999) British Journal of Pharmacology 128 págs. 1 a 3; Willie et al (2001) 20 Ann. Rev. Neurosciences 24 págs. 429 a 458; Sakurai (2007) Nature Reviews Neuroscience 8 págs. 171 a 181; Ohno y Sakurai (2008) Front. Neuroendocrinology 29 págs. 70 a 87). A partir de estos estudios, se ha evidenciado que las orexinas y los receptores de orexinas juegan varios papeles fisiológicos importantes en los mamíferos y abren la posibilidad del desarrollo de nuevos tratamientos terapéuticos para una 25 diversidad de enfermedades y trastornos que se describen a continuación en la presente memoria.

Ciertos experimentos han demostrado que la administración central del ligando orexina-A estimulaba la ingesta de alimentos en ratas que se alimentaban libremente durante un periodo de tiempo de 4 horas. Este incremento era aproximadamente cuatro 30 veces mayor que en ratas control que recibían vehículo. Estos datos sugieren que la orexina-A puede ser un regulador endógeno del apetito (Sakurai, T. et al (1998) Cell, 92 págs. 573 a 585; Peyron et al (1998) J. Neurosciences 18 págs. 9996 a 10015; Willie et al (2001) Ann. Rev. Neurosciences 24 págs. 429 a 458). Por lo tanto, los antagonistas del receptor o receptores de orexina-A pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad 35 y la diabetes. Respaldando esto se ha demostrado que el antagonista del receptor de

orexina SB334867 reducía de manera potente la alimentación hedónica en ratas (White et al (2005) Peptides 26 págs. 2231 a 2238) y también atenuaba la autoadministración de granulado de alto contenido de grasa en ratas (Nair et al (2008) British Journal of Pharmacology, publicado en la red el 28 de enero de 2008). La búsqueda de nuevas terapias para tratar la obesidad y otros trastornos de la alimentación es un reto importante. De acuerdo con las definiciones de la OMS, una media de 35% de individuos en 39 estudios tienen sobrepeso y otro 22% es clínicamente obeso en sociedades occidentalizadas. Se ha calculado que 5,7% del gasto sanitario total en los EE.UU. de América es consecuencia de la obesidad. Aproximadamente 85% de los diabéticos de tipo 2 son obesos. En todos los diabéticos tienen importancia la dieta y el ejercicio. La incidencia de diabetes diagnosticada en los países occidentales es típicamente 5% y se estima que hay igual número de casos no diagnosticados. La incidencia de ambas enfermedades está creciendo, lo que demuestra la inadecuación de los tratamientos actuales que pueden ser o bien ineficaces o tener riesgos de toxicidad, incluyendo efectos cardiovasculares. El tratamiento de la diabetes con sulfonilureas o insulina puede causar hipoglucemia, mientras que la metformina causa efectos secundarios gastrointestinales. Ningún tratamiento con fármacos para la diabetes de tipo 2 ha demostrado que reduzca las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Los sensibilizadores de insulina serán útiles para muchos diabéticos, pero sin embargo no tienen efecto antiobesidad.

Además de tener un papel en la ingesta de alimentos, el sistema de orexina también está implicado en el sueño y la vigilia. Estudios de EEG sobre el sueño de ratas han demostrado que la administración central de orexina A, un agonista de los receptores de orexina, causa un incremento de despertares dependiente de la dosis, en gran medida a costa de una reducción en el sueño paradójico y en el sueño 2 de onda lenta, cuando se administra al comienzo del periodo de sueño normal (Hagan et al (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. 96 págs. 10911 a 10916). El papel del sistema de orexina en el sueño y la vigilia ahora está bien establecido (Sakurai (2007) Nature Reviews Neuroscience 8 págs. 171 a 181; Ohno y Sakurai (2008) Front. Neuroendocrinology 29 págs. 70 a 87; Chemelli et al (1999) Cell 98 págs. 437 a 451; Lee et al (2005) J. Neuroscience 25 págs. 6716 a 6720; Piper et al (2000) European J Neuroscience 12 págs. 726-730 y Smart y Jerman (2002) Pharmacology and Therapeutics 94 págs. 51 a 61). Por lo tanto, los antagonistas de los receptores de orexina pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sueño, incluido el insomnio. Ciertos estudios realizados con antagonistas de los receptores de orexina, por ejemplo SB334867, en ratas (véase, por

900

ejemplo, Smith et al (2003) Neuroscience Letters 341 págs. 256 a 258) y más recientemente perros y seres humanos (Brisbare-Roch et al (2007) Nature Medicine 13(2) págs. 150 a 155) confirman esto adicionalmente.

Además, ciertos estudios recientes han sugerido un papel para los antagonistas de orexina en el tratamiento de trastornos de motivación tales como trastornos relacionados con comportamientos de búsqueda de recompensa, por ejemplo, adicción a fármacos y abuso de sustancias (Borgland et al (2006) Neuron 49(4) págs. 589-601; Boutrel et al (2005) Proc.Natl.Acad.Sci. 102(52) págs. 19168 a 19173; Harris et al (2005) Nature 437 págs. 556 a 559).

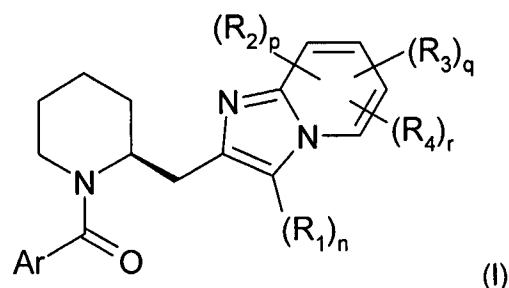
Las solicitudes internacionales de patentes WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47577 y WO 00/47580 describen derivados de fenilurea, y WO 00/47576 describe derivados de quinolinil-cinamida como antagonistas de los receptores de orexina. El documento WO 05/118548 describe derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituidos como antagonistas de orexina.

Los documentos WO 01/96302, WO 02/44172, WO 02/89800, WO 03/002559, WO 03/002561, WO 03/032991, WO 03/037847, WO 03/041711 y WO 08/038251 describen derivados de amina cíclicos.

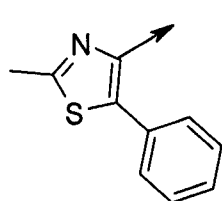
El documento WO 03/002561 describe derivados de amina N-aróil cíclica como antagonistas de orexina. Los compuestos descritos en el documento WO 03/002561 incluyen derivados de piperidina sustituidos en la posición 2 con grupos heteroarilmetilo bicíclicos. Ahora se ha descubierto que algunos derivados de piperidina sustituidos en la posición 2 con un grupo imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetilo tienen propiedades beneficiosas, incluyendo, por ejemplo, una mayor biodisponibilidad oral y una solubilidad significativamente mayor en medios fisiológicamente pertinentes en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Tales propiedades hacen a estos derivados de imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil piperidina sustituida muy atractivos como agentes farmacéuticos potenciales que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de la obesidad, incluyendo la obesidad observada en pacientes con diabetes tipo 2 (no insulino dependiente), trastornos del sueño, ansiedad, depresión, esquizofrenia, dependencia de fármacos o comportamiento compulsivo. Además, estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de ictus, particularmente ictus isquémico o hemorrágico, y/o para bloquear la respuesta emética, es decir, útiles en el tratamiento de náuseas y vómitos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

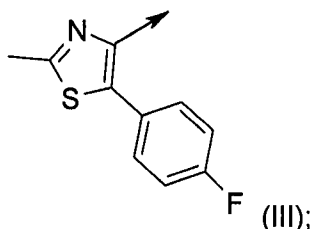
101



en la que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en las fórmulas:



y



en las que

- 5 R_1 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^5R^6 , donde R^5 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^6 es H o alquilo (C_{1-4});
 R_2 es alquilo (C_{1-4}), alqueno (C_{1-4}), HO-alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^7R^8 , donde R^7 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^8 es H o alquilo (C_{1-4});
- 10 R_3 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^9R^{10} , donde R^9 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^{10} es H o alquilo (C_{1-4});
 R_3 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, $NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} es H o alquilo (C_{1-4}) y R^{12} es H o alquilo (C_{1-4});
 n es 0 ó 1;
- 15 p es 0 ó 1;
 q es 0 ó 1;
 r es 0 ó 1;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En una realización, R_1 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^5R^6 , donde R^5 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^6 es H o alquilo (C_{1-4});
- 20 R_2 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^7R^8 , donde R^7 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^8 es H o alquilo (C_{1-4});
 R_3 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^9R^{10} , donde R^9 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^{10} es H o alquilo (C_{1-4});
- 25 R_3 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-

102

alquilo (C₁₋₄), CN, NR¹¹R¹², donde R¹¹ es H o alquilo (C₁₋₄) y R¹² es H o alquilo (C₁₋₄);
n es 0 ó 1;

p es 0 ó 1;

q es 0 ó 1;

5 r es 0 ó 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, R₁ es alquilo (C₁₋₄), halo, haloalquilo (C₁₋₄) o CN;

R₂ es alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₁₋₄), HO-alquilo (C₁₋₄), halo, haloalquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), haloalcoxi (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)-O-alquilo (C₁₋₄) o CN;

10 R₃ es alquilo (C₁₋₄), halo, haloalquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), haloalcoxi (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)-O-alquilo (C₁₋₄) o CN;

R₄ es alquilo (C₁₋₄), halo, haloalquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), haloalcoxi (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)-O-alquilo (C₁₋₄) o CN;

n es 0 ó 1;

15 p es 0 ó 1;

q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, Ar es un grupo de fórmula (II).

20 En otra realización, Ar es un grupo de fórmula (III).

En una realización, n es 1 y R₁ es alquilo (C₁₋₄) o halo.

En otra realización, n es 1, R₁ es alquilo (C₁₋₄) o halo y Ar es un grupo de fórmula (II).

En una realización más, n es 1, R₁ es metilo y Ar es un grupo de fórmula (II).

25 En otra realización más, n es 1, R₁ es un halógeno seleccionado entre flúor, cloro o yodo y Ar es un grupo de fórmula (II).

En una realización, n es 1, R₁ es metilo o un halógeno seleccionado entre flúor, cloro o yodo, Ar es un grupo de fórmula (II) y p, q y r son todos 0.

En otra realización, n es 1, R₁ es metilo o un halógeno seleccionado entre flúor, cloro o yodo, Ar es un grupo de fórmula (II), p es 1 y q y r son los dos 0.

30 En una realización más, n es 1, R₁ es metilo o un halógeno seleccionado entre flúor, cloro o yodo, Ar es un grupo de fórmula (II), p es 1, q y r son los dos 0 y R₂ es metilo, trifluorometilo, flúor o metiloxi.

En otra realización más, n es 1, R₁ es cloro, Ar es un grupo de fórmula (II), p es 1, q y r son los dos 0 y R₂ es metilo o trifluorometilo.

35

103

- En una realización, n es 0.
- En otra realización, n es 0 y Ar es un grupo de fórmula (II).
- En una realización adicional, n es 0 y Ar es un grupo de fórmula (III).
- En otra realización más, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (II) y r es 0.
- 5 En otra realización adicional más, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (III) y r es 0.
- En una realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (II), p y q son los dos 1 y r es 0.
- En otra realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (III), p y q son los dos 1 y r es 0.
- 10 En una realización más, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (II), p y q son los dos 1, r es 0 y R₂ y R₃ son los dos halo.
- En otra realización más, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (III), p y q son los dos 1, r es 0 y R₂ y R₃ son los dos halo.
- En otra realización adicional más, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (II), p y q son los dos 1, r es 0 y R₂ y R₃ son los dos cloro.
- 15 En otra realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (III), p y q son los dos 1, r es 0 y R₂ y R₃ son los dos cloro.
- En una realización más, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (II), p y q son los dos 1, r es 0 y R₂ y R₃ son los dos flúor.
- 20 En otra realización más, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (III), p y q son los dos 1, r es 0 y R₂ y R₃ son los dos flúor.
- En una realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (II), p y q son los dos 1, r es 0, R₂ es alquilo y R₃ es halo.
- En otra realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (II), p y q son los dos 1, r es 0, R₂ es alquilo en la posición 8 del anillo de imidazopiridina y R₃ es halo en la posición 6 del anillo de imidazopiridina.
- 25 En una realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (II), p y q son los dos 1, r es 0, R₂ es metilo y R₃ es flúor.
- En otra realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (II), p y q son los dos 1, r es 0, R₂ es metilo en la posición 8 del anillo de imidazopiridina y R₃ es flúor en la posición 6 del anillo de imidazopiridina.
- 30 En una realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (III), p y q son los dos 1, r es 0, R₂ es alquilo y R₃ es halo.
- En otra realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (III), p y q son los dos 1, r es 0, R₂ es alquilo en la posición 8 del anillo de imidazopiridina y R₃ es halo en la
- 35

109

posición 6 del anillo de imidazopiridina.

En una realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (III), p y q son los dos 1, r es 0, R₂ es metilo y R₃ es flúor.

En otra realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (III), p y q son los dos 1, r es 0, R₂ es metilo en la posición 8 del anillo de imidazopiridina y R₃ es flúor en la posición 6 del anillo de imidazopiridina.

En una realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (II), p es 1, q y r son los dos 0 y R₂ es alquilo (C₁₋₄), halo, haloalquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) o CN.

En otra realización, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (III), p es 1, q y r son los dos 0 y R₂ es alquilo (C₁₋₄), halo, haloalquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) o CN.

En una realización más, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (II), p es 1, q y r son los dos 0 y R₂ es metilo, flúor, trifluorometilo, metiloxi o CN.

En otra realización más, n es 0, Ar es un grupo de fórmula (III), p es 1, q y r son los dos 0 y R₂ es metilo, flúor, trifluorometilo, metiloxi o CN.

Cuando el compuesto contiene un grupo alquilo (C₁₋₄), solo o que forma parte de un grupo mayor, por ejemplo alcoxi (C₁₋₄), el grupo alquilo puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica, o combinaciones de las mismas. Son ejemplos de alquilo (C₁₋₄) metilo o etilo. Un ejemplo de alcoxi (C₁₋₄) es metiloxi.

Los ejemplos de haloalquilo (C₁₋₄) incluyen trifluorometilo (es decir, -CF₃).

Los ejemplos de alcoxi (C₁₋₄) incluyen metiloxi y etiloxi.

Los ejemplos de haloalcoxi (C₁₋₄) incluyen trifluorometiloxi (es decir, -OCF₃).

Los ejemplos de alqueno (C₂₋₄) incluyen etenilo.

Los ejemplos de HO-alquilo (C₁₋₄) incluyen hidroximetilo.

Halógeno o "halo" (cuando se usa, por ejemplo, en haloalquilo (C₁₋₄)) se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos y sustituyentes especificados descritos anteriormente en la presente memoria.

En una realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

105

2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

6,8-dicloro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6,8-difluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-7-carbonitrilo;

6-bromo-7,8-dimetil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-5-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

6-bromo-5-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

6,8-difluoro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6,8-dicloro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6-fluoro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-7-carbonitrilo;

2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)-7-(metiloxi)imidazo[1,2-a]piridina;

106

2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo;

5-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-yodo-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-cloro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-cloro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-fluoro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-cloro-6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-(metiloxi)-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-cloro-7-(metiloxi)-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6-fluoro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-etenil-6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-etil-6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6-fluoro-8-(metiloxi)-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

[6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]metanol;

6-fluoro-8-[(metiloxi)metil]-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-cloro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

102

2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-8-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina;
8-fluoro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;
8-fluoro-3-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;
8-fluoro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)-3-metilimidazo[1,2-a]piridina; y
3-cloro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es 6-fluoro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización más, el compuesto de fórmula (I) es 6-fluoro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl).

Se apreciará que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los especialistas en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las que se describen por Berge, Bighley y Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, págs. 1-19. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Se pueden usar otras sales, por ejemplo oxalatos o formiatos, por ejemplo en el aislamiento de compuestos de fórmula (I) y están incluidas dentro del alcance de esta invención.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina y, si es cristalina, pueden estar opcionalmente solvatados, por ejemplo, como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance los solvatos estequiométricos (por ejemplo hidratos) así como los compuestos que contienen cantidades variables de

108

disolvente (por ejemplo, agua).

Se entenderá que la invención incluye los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y que éstos se incluyen dentro del alcance de la invención.

5 Como se usa en la presente memoria, un "derivado farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier éster o sal de dicho éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o resto del mismo.

10 Los compuestos de fórmula (I) son enantiómeros S. Cuando hay más centros quirales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los posibles enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas mezclas de los mismos. Las diferentes formas isómeras se pueden separar o resolver entre sí mediante
15 métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquier forma tautomérica o sus mezclas.

La invención objeto incluye también compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los enumerados en la fórmula (I), excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número
20 de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra más comúnmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I o ^{125}I .

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la
25 presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y/o ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio, es decir,
30 ^3H , y carbono ^{14} , es decir, ^{14}C , se prefieren especialmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son especialmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones).

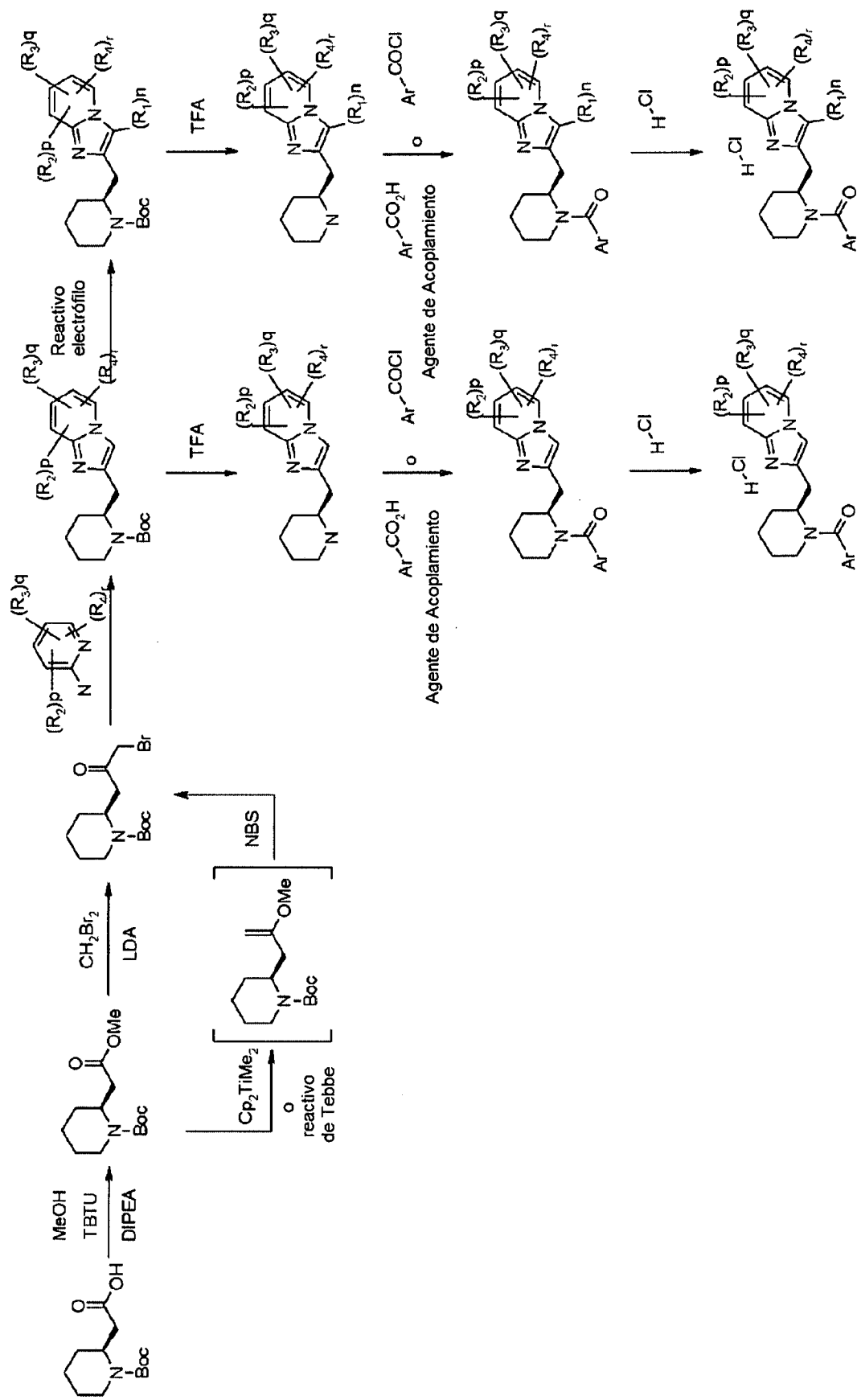
Como los compuestos de fórmula (I) están destinados a usarse en composiciones farmacéuticas, será fácil de entender que se proporcionan todos ellos
35 preferentemente en estado sustancialmente puro, con una pureza de al menos 60%,

más adecuadamente al menos 75% y preferentemente al menos 85%, especialmente al menos 98% (los porcentajes se dan en una base peso por peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

- 5 Según un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) y derivados del mismo. Los esquemas siguientes detallan algunas rutas sintéticas para compuestos de la invención. En los esquemas siguientes los grupos reactivos se pueden proteger con grupos protectores y desproteger según técnicas bien establecidas.

10 **Esquemas**

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos. Lo siguiente es un ejemplo de un esquema sintético que puede usarse para sintetizar los compuestos de la invención.



110

Los especialistas en la técnica entenderán que ciertos compuestos de la invención se pueden convertir en otros compuestos de la invención conforme a métodos químicos convencionales.

Los materiales de partida para uso en el esquema están disponibles en el mercado, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse por métodos conocidos. La preparación de ácidos 5-fenil-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílicos (los grupos Ar) se ha descrito, por ejemplo, en Mamedov et al (1991) Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya 12 págs. 2832-2836. Mamedov et al (2004) Russian Journal of Organic Chemistry (Translation of Zhurnal Organicheskoi Khimii) 40(4) págs. 534-542. El ácido ((2S)-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2-piperidinil)acético está disponible en Neosystem Product List (BA19302).

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse convencionalmente por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en medicina humana o veterinaria.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista de un receptor de oxerina humano, tales como trastornos del sueño seleccionados entre el grupo que consiste en disomnios, tales como insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del sueño del ritmo circadiano (307.45) y disomnios no especificados de otra forma (307.47); trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificadas de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y la hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a un trastorno médico generalizado, en particular las alteraciones del sueño asociadas a enfermedades tales como los trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias, que incluye los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnia, de tipo parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de jet-lag.

Además, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o

112

trastorno en el que se requiere un antagonista del receptor de oxerina humano, tales como depresión y trastornos del estado de ánimo, incluyendo episodio depresivo mayor, episodio maníaco, episodio mixto y episodio hipomaníaco; trastornos depresivos, que incluyen trastorno depresivo principal, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares, que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos recurrentes principales con episodios hipomaníacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80); otros trastornos del estado de ánimo incluyendo el trastorno del estado de ánimo debido a una afección generalizada (293.83) que comprende los subtipos con manifestaciones depresivas, con episodios de tipo depresivo mayor, con síntomas maníacos y con síntomas mixtos), trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (incluyendo los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maníacos y con síntomas mixtos) y trastorno del estado de ánimo no especificado de otra manera (296.90):

Además, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista de un receptor de oxerina humano, tales como trastornos de ansiedad, incluyendo ataque de pánico; trastorno de pánico, que incluye trastorno de pánico sin agorafobia (300.01) y trastorno de pánico con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico (300.22), fobia específica (300.29, antes fobia simple) incluyendo los subtipos de tipo animal, de tipo ambiental, de tipo sangre-inyección-lesión, de tipo situacional y de otros tipos), fobia social (trastorno de ansiedad social, 300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno de estrés postraumático (309.81), trastorno de estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizado (300.02), trastorno de ansiedad debido a una enfermedad general (293.84), trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastornos de adaptación con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00).

Además, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista de un receptor de oxerina humano, tales como trastornos relacionados con sustancias, incluyendo trastornos del uso de sustancias, tales como dependencia de sustancias, ansia de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias, tales como la intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia

MB

persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado emocional inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno

5 con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como la dependencia al alcohol (303.90), abuso del alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol,

10 trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno no especificado de otra manera relacionado con el alcohol (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o similares a anfetaminas) tales como la dependencia de las anfetaminas (304.40),

15 adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado

20 de otra manera relacionado con las anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína, tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado de otra manera relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con el cannabis, tales como la dependencia del cannabis (304.30), abuso de cannabis (305.20),

25 intoxicación con cannabis (292.89), delirio por intoxicación con cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con el cannabis no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína, tales como la dependencia de la cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0),

30 delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado emocional inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50),

35 abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación con alucinógenos (292.89), trastorno

MM

- alucinógeno con percepción persistente (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado emocional inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9);
- 5 trastornos relacionados con inhaladores tales como la dependencia de inhaladores (304.60), adicción a inhaladores (305.90), intoxicación con inhaladores (292.89), delirio por intoxicación con inhaladores, demencia persistente inducida por inhaladores, trastorno psicótico inducido por inhaladores, trastorno del estado emocional inducido por inhaladores, trastorno de ansiedad inducido por inhaladores y trastorno
- 10 relacionado con inhaladores no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como la dependencia de la nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opioides, tales como la dependencia de opioides (304.00), abuso de opioides (305.50), intoxicación con opioides (292.89),
- 15 abstinencia de opioides (292.0), delirio de intoxicación con opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del estado de ánimo inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño inducido por opioides y trastorno relacionado con opioides no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o análogos de fenciclidina) tales como dependencia de
- 20 la fenciclidina (304.60), abuso de la fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado emocional inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o
- 25 ansiolíticos, tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes,
- 30 hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado emocional inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos
- 35 o ansiolíticos y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no

15

especificado de otra manera (292.9); trastorno relacionado con polifármacos tal como la dependencia de polifármacos (304.80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o desconocidos) tales como esteroides anabólicos, inhaladores de nitrato y óxido nitroso.

Además, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista de un receptor de oquerina humano, tales como trastornos alimentarios, tales como bulimia nerviosa, trastorno por atracón, obesidad, incluyendo la obesidad observada en pacientes con diabetes tipo 2 (no insulino dependiente). Además, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista de un receptor de oquerina humano, tales como ictus, particularmente isquémico o hemorrágico, y/o en el bloqueo de una respuesta emética, es decir, náuseas y vómitos.

Los números entre paréntesis después de las enfermedades indicadas se refieren al código de clasificación en DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Edición, publicado por la American Psychiatric Association. Los diversos subtipos de trastornos mencionados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención.

La invención también proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista de un receptor de oquerina humano, por ejemplo las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente en la presente memoria, que comprenden administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos en los que se requiere un antagonista de un receptor de oquerina humano, por ejemplo las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente en la presente memoria.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista de un receptor de oquerina humano, por ejemplo las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente en la presente memoria.

Para su uso en terapia, los compuestos de la invención normalmente se

116

administran como una composición farmacéutica. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por cualquier método conveniente, por ejemplo, por administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas adaptadas en consecuencia.

10 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo, como jarabes, suspensiones, emulsiones, comprimidos, cápsulas o grageas.

15 Una formulación líquida consistirá, en general, en una suspensión o disolución del ingrediente activo en un(os) vehículo(s) por ejemplo un disolvente acuoso como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, un conservante, un aromatizante y/o un colorante.

20 Una composición en forma de un comprimido puede prepararse usando cualquier vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) usado(s) de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas, como estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

25 Una composición en forma de una cápsula puede prepararse usando procedimientos de encapsulado rutinarios, por ejemplo pueden prepararse gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos convencionales y llenando después una cápsula de gelatina dura; como alternativa, puede prepararse una dispersión o suspensión utilizando cualquier vehículo(s) farmacéutico(s) adecuado(s), por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y después se carga una cápsula de gelatina blanda con la dispersión o suspensión.

30 Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del ingrediente activo en un vehículo acuoso estéril o aceite aceptable desde el punto de vista parenteral, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de su administración.

35 Las composiciones para administración por vía nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvo. Las formulaciones en aerosol

117

comprenden, de modo típico, una disolución o una suspensión fina del ingrediente activo en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y habitualmente se presentan en cantidades individuales o multidosis en forma estéril en un envase cerrado herméticamente que puede tener forma de cartucho o recarga para su uso con un dispositivo atomizador. Como alternativa, el envase cerrado herméticamente puede ser un dispositivo dispensador desechable, tal como un inhalador nasal de una sola dosis o un dispensador de aerosol provisto de una válvula dosificadora. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, por ejemplo aire, o un propulsor orgánico como un compuesto fluoroclorohidrocarbonado o hidrofluorocarbonado. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener forma de atomizadores con bomba.

Las composiciones adecuadas para administración por vía oral o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas en las que el ingrediente activo se formula con un vehículo como azúcar y goma arábica, tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones para administración por vía rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base convencional de supositorio tal como manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para administración por vía transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

En una realización, la composición está en una forma de dosificación unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

La dosis del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo, usada en el tratamiento o profilaxis de los trastornos o enfermedades que se han mencionado anteriormente variará de la manera habitual según el trastorno o enfermedad particular que se está tratando, el peso del individuo y otros factores similares. Sin embargo, como regla general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, de forma más adecuada de 0,05 a 500 mg. Las dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día, de modo que la dosis diaria total está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg. Dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o varios meses. En el caso de derivados farmacéuticamente aceptables, las cifras anteriores están calculadas para el compuesto de origen de fórmula (I).

La orexina A (Sakurai, T. et al (1998) Cell, 92 págs. 573-585)) puede emplearse en procedimientos de selección para compuestos que inhiben la activación de ligandos de los receptores de orexina 1 y 2.

118

- En general, tales procedimientos de rastreo implican proporcionar células apropiadas que expresan el receptor 1 ó 2 de orexina en su superficie. Estas células incluyen células de mamífero, levaduras, *Drosophila* o *E. coli*. En particular, se usa un polinucleótido que codifica el receptor 1 ó 2 de orexina para transfectar células que expresan el receptor. El receptor expresado después se pone en contacto con un compuesto de ensayo y un ligando de receptor de orexina 1 o 2, según sea apropiado, para observar la inhibición de una respuesta funcional. Uno de estos procedimientos de selección implica el uso de melanóforos que se transfectan para expresar el receptor 1 ó 2 de orexina, como se describe en el documento WO 92/01810.
- Otro procedimiento de selección implica introducir ARN que codifica el receptor 1 ó 2 de orexina en oocitos de *Xenopus* para expresar pasajeramente el receptor. Los oocitos que expresan el receptor se ponen luego en contacto con un ligando para el receptor y un compuesto de ensayo, y seguidamente se procede a la detección de la inhibición de una señal en el caso de seleccionar compuestos que se cree que inhiben la activación del receptor por el ligando.
- Otro método implica la selección de compuestos que inhiben la activación del receptor determinando la inhibición de la unión de un ligando de receptor de orexina 1 u orexina 2 marcado a células que tienen el receptor de orexina 1 u orexina (según sea apropiado) en su superficie. Este método implica transfectar una célula eucariota con ADN que codifica el receptor de orexina 1 ó 2, de forma que la célula exprese el receptor en su superficie, y poner en contacto la célula o preparación de membrana celular con un compuesto en presencia de una forma marcada de un ligando para el receptor de orexina 1 ó 2. El ligando puede contener un marcador radiactivo. La cantidad de ligando marcado unido a los receptores se mide, por ejemplo, midiendo la radiactividad.
- Otra técnica de selección implica el uso de un equipo FLIPR para la selección de alto rendimiento de compuestos de ensayo que inhiben la movilización de iones de calcio intracelulares, u otros iones, al afectar a la interacción de un ligando para el receptor de orexina 1 ó 2 con el receptor de orexina 1 ó 2 según sea apropiado.
- A lo largo de la memoria descriptiva y las siguientes reivindicaciones, salvo que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprender" y las variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros expuestos, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.
- Todas las publicaciones incluyendo, pero sin limitación, las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan como referencia como si

119

se hubiera indicado de forma específica e individual que cada publicación individual se incorpora como referencia en toda su extensión en esta memoria.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de ciertos compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos. Las descripciones 1 a 63 ilustran la preparación de intermedios usados para obtener compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos.

En los procedimientos que se muestran a continuación, después de cada material de partida, se proporciona típicamente la referencia a una descripción. Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico especialista. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir de la descripción indicada.

Los rendimientos se calcularon asumiendo que los productos tenían una pureza de 100% si no se indica otra cosa.

Todos los compuestos descritos en los Ejemplos que se describen a continuación en la presente memoria se han preparado como una primera etapa a partir de ácido ((2S)-1-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2-piperidinil)acético estereoquímicamente puro. La estereoquímica de los compuestos de las Descripciones y Ejemplos se ha asignado asumiendo que se mantiene la configuración pura.

Los compuestos se nombran usando el programa informático de nomenclatura química ACD/Name PRO 6,02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá).

Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN) se registraron en instrumentos Varian a 400, 500 ó 600 MHz, o en un instrumento Bruker a 400 MHz. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de disgregación se denominan s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de RMN se registraron a temperaturas que varían de 25 a 90°C. Cuando se detectó más de un conformero, normalmente se indican los desplazamientos químicos para el más abundante.

A menos que se especifique otra cosa, los análisis por HPLC indicados por HPLC (ascendente): Tr (tiempo de retención) = x min, se realizaron en un instrumento Agilent 1100 series usando una columna Luna 3u C18(2) 100A (50 x 2,0 mm, tamaño de partículas de 3 μ m) [Fase móvil y Gradiente: de 100% de (agua + TFA al 0,05%) a 95% de (acetonitrilo + TFA al 0,05%) en 8 min. Columna T = 40°C. Caudal = 1 ml/min. detección de longitud de onda de UV = 220 nm]. Otros análisis por HPLC, indicados por HPLC (ascendente, método de 3 min), se realizaron usando una columna Agilent Zorbax SB-C18 (50 x 3,0 mm, tamaño de partículas de 1,8 μ m) [Fase móvil y

120

Gradiente: de 100% de (agua + TFA al 0,05%) a 95% de (acetonitrilo + TFA al 0,05%) en 2,5 min, mantenido 0,5 min. Columna T = 60°C. Caudal = 1.5 ml/min. detección de longitud de onda de UV = 220 nm].

- Los espectros de masas por infusión directa (MS) se realizaron en un
- 5 Espectrómetro de Masas Agilent MSD 1100, que funcionaba en modo de ionización ES (+) y ES (-) [ES (+): Intervalo de masas: 100-1000 amu. Disolvente de infusión: 50/50 de agua + HCO₂H al 0,1%/CH₃CN. ES (-): Intervalo de masas: 100-1000 amu. Disolvente de infusión: 50/50 de agua + NH₄OH al 0,05%/CH₃CN] o en un
- 10 Espectrómetro de Masas Agilent LC/MSD 1100 acoplado con un instrumento de HPLC Agilent 1100 Series, que funcionaba en modo de ionización por electronebulización positivo o negativo y tanto en condiciones de gradiente ácido como básico [Gradiente ácido LC/MS - ES (+ o -): los análisis se realizaron en una columna Supelcosil ABZ + Plus (33 x 4,6 mm, 3 µm). Fase móvil: A - agua + HCO₂H al 0,1%/B - CH₃CN. Gradiente (método convencional): t = 0 min 0% de (B), de 0% de (B) a 95% de (B) en
- 15 5 min con una duración de 1,5 min, de 95% de (B) a 0% de (B) en 0,1 min, tiempo de detención 8,5 min. Columna T = temperatura ambiente. Caudal = 1 ml/min. Gradiente (método rápido): t = 0 min 0% de (B), de 0% de (B) a 95% de (B) en 3 min con una duración de 1 min, de 95% de (B) a 0% de (B) en 0,1 min, tiempo de detención 4,5 min. Columna T = temperatura ambiente. Caudal = 2 ml/min.
- 20 Gradiente básico LC/MS – ES (+ o -): el análisis se realizó en una columna XTerra MS C18 (30 x 4,6 mm, 2,5 µm). Fase móvil: A - NH₄HCO₃ ac. 5 mM + amoníaco (pH 10) / B - CH₃CN. Gradiente: t = 0 min 0% de (B), de 0% de (B) a 50% de (B) en 0,4 min, de 50% de (B) a 95% de (B) en 3,6 min con una duración de 1 min, de 95% de (B) a 0% de (B) en 0,1 min, tiempo de detención 5,8 min. Columna T = temperatura ambiente.
- 25 Caudal = 1,5 ml/min].
- Intervalo de masas ES (+ o -): 100-1000 amu. Intervalo de detección UV: 220-350 nm; La utilización de esta metodología se indica mediante "LC-MS" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

- La corriente iónica total (TIC) y las trazas cromatográficas de UV DAD, junto
- 30 con los espectros de MS y UV asociados con los picos se tomaron también en un sistema UPLC/MS Acquity™ equipado con un detector 2996 PDA y acoplado a un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ™ que funciona en el modo de ionización de electronebulización positiva o negativa [LC/MS - ES (+ o -): los análisis se realizaron usando una columna Acquity™ UPLC BEH C18 (50 x 2,1 mm, tamaño
- 35 de partículas de 1,7 µm). Fase móvil: A - agua + HCO₂H al 0,1%/B - CH₃CN + HCO₂H

121

al 0,06%. Gradiente: t = 0 min 3% de B, t = 0,05 min 6% de B, t = 0,57 min 70% de B, t = 1,06 min 99% de B con una duración de 0,389 min, t = 1,45 min 3% de B, tiempo de detención 1,5 min. Columna T = 40°C. Caudal = 1,0 ml/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1000 amu. ES (-): 100-800 amu. Intervalo de detección UV: 210-350 nm. La
5 utilización de esta metodología se indica mediante "UPLC" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

A menos que se especifique otra cosa, las purificaciones por LC-MS preparativa se realizaron en un instrumento Waters MDAP (Mass Detector Auto Purification) (MDAP FractionLynx). [LC/MS - ES (+): los análisis se realizaron usando una columna Gemini
10 C18 AXIA (50 x 21 mm, tamaño de partículas 5 µm). Fase móvil: A - sol. 10 mM de NH₄HCO₃, pH 10; B - CH₃CN. Caudal: 17 ml/min. El gradiente se especificará cada vez].

Las purificaciones por LC-MS preparativa también se realizaron en un instrumento Waters MDAP (Mass Detector Auto Purification). La utilización de esta metodología se indica mediante "Fraction Lynx" en la caracterización analítica de los
15 compuestos descritos.

[método LC3_100 mg. Columna: Waters XTerra Prep MS C18 OBD (30 x 150 mm, tamaño de partículas de 10 µm). Fase móvil: A - H₂O + HCO₂H al 0,1%/B - CH₃CN + HCO₂H al 0,1%. Gradiente: de 30% a 55% de (B) en 10 min, de 55% a 99% de (B) en 4 min, de 99% a 100% de (B) en 1 min. Caudal = 40 ml/min. Intervalo de detección de
20 UV: 210-400 nm; Ionización: ES+/ES-. Intervalo de masas: 150-900 amu].

Para las reacciones que implican irradiación de microondas, se utilizó un optimizador Personal Chemistry Emrys™.

En varias preparaciones, la purificación se realizó usando cromatografía ultrarrápida manual Biotage (Flash+), cromatografía ultrarrápida automática Biotage
25 (Horizon, SP1 y SP4), cromatografía ultrarrápida automática Companion CombiFlash (ISCO) y los sistemas Flash Master Personal o Vac Master.

La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice de malla 230-400 (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania), cartuchos precargados Varian Mega Be-Si, cartuchos de sílice precargados Biotage (por ejemplo, cartucho Biotage SNAP),
30 cartuchos ultrarrápidos precargados KP-NH o cartuchos ISCO RediSep Silica.

Los cartuchos SPE-SCX son columnas de extracción de fase sólida de intercambio iónico suministradas por Varian. El eluyente usado con los cartuchos SPE-SCX es metanol seguido de una disolución de amoníaco 2 N en metanol.

Los cartuchos SPE-SI son columnas de extracción en fase sólida de sílice
35 suministrados por Varian.

122

La siguiente tabla muestra las abreviaturas utilizadas:

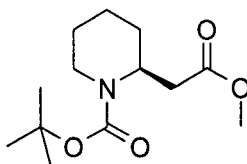
AcCl	Cloruro de acetilo
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BOC	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
Cp	Ciclopentadienilo
Cy	Ciclohexanos
DBA	Dibencilideno acetona
DCM	Diclorometano
DIPA	<i>N,N</i> -Diisopropilamina
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropil- <i>N</i> -etilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
EtOH	Etanol
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
IPA	alcohol isopropílico
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LDA	Diisopropilamida de litio
MeOH	Metanol
MsCl	Cloruro de mesilo
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
Ps-TsCl	Cloruro de poliestirenosulfonilo (resina de poliestireno reticulada que es el equivalente unido a resina de cloruro de tosilo)
Tr	Tiempo de retención
T	Temperatura
TBME	<i>terc</i> -Butil metil éter
TBS	<i>terc</i> -Butil dimetilsililo
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(<i>b</i> enzotriazol-1-il)- <i>N,N,N'</i> -tetrametiluronio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

123

Descripciones

Descripción 1: (2S)-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D1)

10



15

20

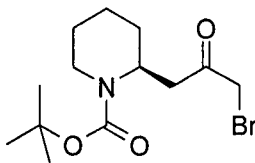
Una mezcla de ácido ((2S)-1-[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-piperidinil)acético (1,00 g, 4,11 mmol), DIPEA (2,148 ml, 12,33 mmol) y TBTU (1,979 g, 6,17 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se formó un color pardo. Después de este tiempo, se añadió MeOH (0,249 ml, 6,17 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua/hielo (5 x 20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP1, Cy/EtOAc de 100/0 a 85/15). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D1** (1,01 g, 3,92 mmol, 95% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,67 - 4,75 (m, 1 H), 3,96 - 4,05 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,79 (t, 1 H), 2,61 (dd, 1H), 2,53 (dd, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 6 H), 1,46 (s, 9 H).

Descripción 2: (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D2)

30

**Preparación (i)**

40

En un matraz de fondo redondo de 500 ml en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se disolvió (2S)-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D1** (11,10 g, 43,10 mmol) en THF (100 ml) para dar una solución de color amarillo pálido. Esta solución se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota el reactivo de Tebbe (104 ml de una solución 0,5 M en tolueno, 51,80 mmol). La mezcla espesa se diluyó con 70 ml más de tolueno seco. La mezcla de color pardo-naranja resultante se

129

agitó a -78°C durante 30 min y después se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó en un embudo de goteo y después se añadió gota a gota a un matraz de fondo redondo de 2 l que contenía aproximadamente 400 ml de una solución acuosa enfriada con hielo 1 M de NaOH. Al final de la inactivación, la suspensión de color gris resultante se diluyó con EtOAc (250 ml) y se dejó en agitación durante una noche. Después, la suspensión de color amarillo resultante se filtró en un embudo Gooch y las sales se lavaron con EtOAc (500 ml). Después, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 500 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un aceite de color naranja oscuro. El residuo se diluyó con Et_2O (aproximadamente 500 ml). Precipitaron algunas sales y la suspensión resultante se filtró en un embudo Gooch. El filtrado se concentró al vacío para dar 12,40 g de (2S)-2-[2-(metiloxi)-2-propen-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite en bruto de color naranja-pardo. El material contenía algunas sales residuales (la cantidad total recuperada era superior a la cantidad teórica). El material se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción y se supuso que tenía una pureza de 88,7% en peso. En un matraz de fondo redondo de 1 l en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se disolvió (2S)-2-[2-(metiloxi)-2-propen-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (12,40 g, 43,10 mmol) en THF (125 ml) y agua (35 ml) para dar una solución de color amarillo pálido. Después, se añadió NBS (7,67 g, 43,10 mmol) disuelto en aproximadamente 100 ml de THF. La mezcla de color gris resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió más cantidad de NBS (1,50 g, 0,2 equiv.) disuelto en 50 ml de THF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para retirar el THF y después se diluyó con EtOAc (aproximadamente 500 ml) y agua (200 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 17,80 g de un aceite de color pardo. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 75L, de 100/0 a 90/10 de Cy/EtOAc) para dar el compuesto del título **D2** (6,00 g, 18,70 mmol, 43,5% de rendimiento a partir del compuesto **D1**, dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC: Tr = 0,79 min, picos observados: 342 (M+Na, 100%) y 344 (M+Na, 100%), 264 (M-tBu, 100%) y 266 (M-tBu, 100%). $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$ requiere 319.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,72 - 4,79 (m, 1 H), 3,91 - 4,10 (m, 3 H), 2,77 - 2,97 (m, 3 H), 1,49 - 1,75 (m, 6 H), 1,46 (s, 9 H).

125

Preparación alternativa (ii)

Una ruta alternativa para ((2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo) **D2** es la siguiente:

Una solución agitada de DIPA (7,84 ml, 56,00 mmol) en THF (70 ml) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota *n*-BuLi (35,70 ml de una solución 1,6 M en Cy, 57,10 mmol). A una solución de dibromometano (3,58 ml, 51,30 mmol) en THF (70 ml) enfriada a -90°C se le añadió gota a gota la solución de LDA preparada previamente. Después de 5 min de agitación, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 1,1-dimetiletilo (2S)-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1-piperidinacarboxilato **D1** (6,00 g, 23,30 mmol) en THF (47 ml) y, después de 10 min, se añadió *n*-BuLi (22,20 ml de una solución 1,6 M en Cy, 35,50 mmol). Después de 5 min, la mezcla resultante se añadió, mediante una cánula, a una solución agitada rápidamente de AcCl (35,00 ml, 492 mmol) en EtOH absoluto (230 ml) enfriado a -78°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación y después se diluyó con Et₂O (400 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con una solución acuosa fría al 10% de H₂SO₄ (2 x 100 ml), una solución acuosa al 5% de NaHCO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP1 40 M, DCM) dio el compuesto del título **D2** (1,14 g, 3,56 mmol, 15% de rendimiento). Los análisis por RMN y MS confirmaron el producto.

Preparación alternativa (iii)

En un matraz de fondo redondo de 1 l se suspendió dicloruro de titanoceno (60 g, 0,24 mol) en tolueno seco (300 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (solución 3 M en THF, 180 ml, 0,54 mol) (durante 45 min), manteniendo la temperatura interna por debajo de 8°C. La mezcla resultante se agitó a 0-5°C durante 1,5 h y después se transfirió (durante 30 min) a través de un sifón a una solución acuosa al 6% p/p enfriada con hielo de NH₄Cl (180 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 1 h. Se añadió celite (15 g) y la mezcla se agitó a 10°C durante 15 min y después se filtró, lavando con tolueno (20 ml). Las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (180 ml) y salmuera (180 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y después se destiló al vacío hasta alcanzar un volumen de 200 ml. La solución de dimetiltitanoceno en tolueno se cargó en un matraz de fondo redondo de 1 l en una atmósfera de nitrógeno y se añadió (2S)-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (20 g, 0,078 mol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 3 h. Se

126

añadieron tolueno (500 ml) e iso-octano (500 ml) y la mezcla se filtró a través de una capa de celite para retirar las sales inorgánicas. Después, se realizó una filtración CUNO (cartucho R55S) para retirar el sólido con el tamaño de partículas más finas. La solución transparente resultante se concentró al vacío para producir el intermedio (2S)-2-{2-
5 [(metiloxi)metil]-2-propen-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite de color naranja (13,60 g, 0,053 mol, 68% de rendimiento). HPLC (creciente): Tr = 4,69 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,42 - 4,58 (m, 1 H), 3,94 - 4,08 (m, 1 H), 3,88-3,93 (m, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 2,79 (t, 1 H), 2,42 (dd, 1H), 2,27 (dd, 1 H), 1,50 - 1,70 (m, 6 H), 1,46 (s, 9 H).

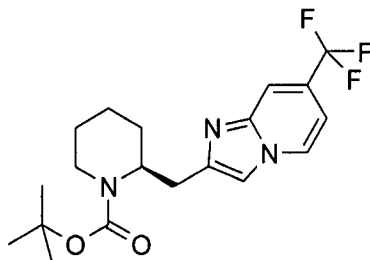
10 Se añadió en porciones NBS (8,36 g, 0,047 mol) a una mezcla de (2S)-2-{2-[(metiloxi)metil]-2-propen-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10 g, 0,039 mol) en THF (70 ml) y H₂O (15 ml). La mezcla se diluyó con TBME (100 ml) y agua (50 ml).

La fase acuosa se extrajo de nuevo con TBME (50 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron (dos veces) con una solución acuosa al 4% p/p de NaHCO₃, se
15 secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite residual se purificó por filtración a través de una capa de sílice (20 g, 90/10 de tolueno/EtOAc). Una filtración adicional a través de una capa de sílice (50 g, 90/10 de tolueno/TBME) produjo el compuesto del título **D2** (7,80 g, 0,024 mol, 62% de rendimiento).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,50 - 4,64 (m, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 3,70 - 3,88 (m, 1 H), 2,86 - 3,01 (m, 1 H), 2,65 - 2,82 (m, 2 H), 1,42 - 1,60 (m, 5 H), 1,35 (s, 9
20 H), 1,14 - 1,28 (m, 1 H).

Descripción 3: (2S)-2-{[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D3):

25



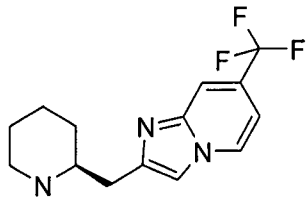
35

A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,30 g, 0,94 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 4-(trifluorometil)-2-piridinamina (0,23 g, 1,41 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 h. La mezcla de
40 reacción se diluyó con salmuera y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 25M, de 90/10 a 50/50 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron el

127

compuesto del título **D3** (0,19 g, 0,50 mmol, 53% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco contaminado con una pequeña cantidad de 4-(trifluorometil)-2-piridinamina residual. UPLC: Tr = 0,69 min, pico observado: 384 (M+1). $C_{19}H_{24}F_3N_3O_2$ requiere 383.

5 **Descripción 4: 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (D4):**



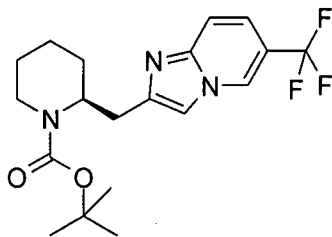
15

A una solución de (2S)-2-{[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D3** (0,050 g, 0,13 mmol) en DCM seco (1,50 ml) se le añadió TFA (0,50 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La retirada del disolvente produjo un residuo que se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D4** (0,035 g, 0,12 mmol, 95% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

20 UPLC: Tr = 0,46 min, pico observado: 284 (M+1). $C_{14}H_{16}F_3N_3$ requiere 283.

Descripción 5: (2S)-2-{[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D5):

25



35

En un vial con tapa a rosca de 7 ml se añadieron (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,050 g, 0,16 mmol), DMF (1 ml) y 5-(trifluorometil)-2-piridinamina (0,038 g, 0,23 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 13 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc para producir 0,068 g de un producto en bruto que contenía el compuesto del título **D5** y una pequeña cantidad de 5-(trifluorometil)-2-piridinamina residual. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 HPLC (creciente): Tr = 3,85 min, MS: (ES/+) m/z: 384 (M+1). $C_{19}H_{24}F_3N_3O_2$ requiere 383.

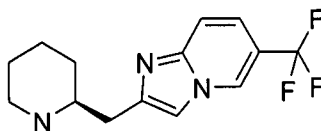
Descripción 6: 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina

45

128

(D6):

5

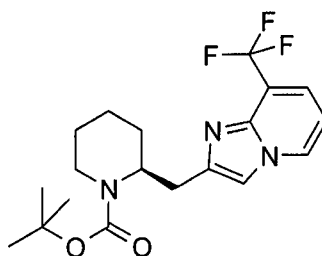


Una mezcla de (2S)-2-[[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]-1-
10 piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D5** (0,068 g de a material contaminado con una
pequeña cantidad de 5-(trifluorometil)-2-piridinamina residual como se ha indicado en la
Descripción 5) y DCM (4 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (1 ml) y la
mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La retirada
del disolvente produjo un residuo que se eluyó a través de una columna SCX. Las
15 fracciones recogidas dieron 0,070 g de un producto en bruto que contenía el compuesto
del título **D6** y una pequeña cantidad de 5-(trifluorometil)-2-piridinamina residual. El
material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC (creciente): Tr = 2,29 min, MS: (ES/+) m/z: 284 (M+1). C₁₄H₁₆F₃N₃ requiere
283.

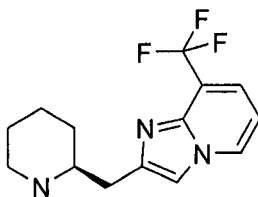
20 **Descripción 7: (2S)-2-[[8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]-1-
piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D7):**

25



En un vial con tapa a rosca de 7 ml se añadieron (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-
35 piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,10 g, 0,31 mmol), DMF (1 ml) y 3-
(trifluorometil)-2-piridinamina (0,076 g, 0,47 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C
durante 13 h. La mezcla se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones
recogidas dieron 0,15 g de un producto en bruto que contenía el compuesto del título
D7, la amina libre correspondiente y una pequeña cantidad de 3-(trifluorometil)-2-
40 piridinamina residual. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
HPLC (creciente): Tr = 3,79 min, MS: (ES/+) m/z: 384 (M+1). C₁₉H₂₄F₃N₃O₂ requiere 383.

**Descripción 8: 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina
(D8):**



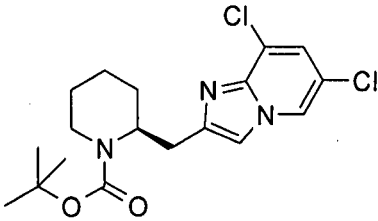
129

5 A una solución de (2S)-2-[[8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D7** (0,064 g, 0,17 mmol) en DCM (2,50 ml) se le añadió gota a gota TFA (0,50 ml) a 0°C y la solución se agitó durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D8** (0,035 g, 0,12 mmol, 74% de
10 rendimiento).

LC-MS: Tr = 0,33 min, pico observado: 284 (M+1). C₁₄H₁₆F₃N₃ requiere 283.

Descripción 9: (2S)-2-[(6,8-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D9):

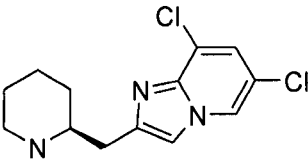
15



25 En un vial con tapa a rosca de 7 ml se añadieron (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,52 g, 0,16 mmol), DMF (3,80 ml) y 3,5-dicloro-2-piridinamina (0,040 g, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera/hielo, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar
30 0,10 g de un producto en bruto que contenía el compuesto del título **D9**. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: (ES/+) m/z: 384 (M+1, 100%) y 386 (M+1, 66%). C₁₈H₂₃Cl₂N₃O₂ requiere 383.

Descripción 10: 6,8-dicloro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D10):

35



Una mezcla de (2S)-2-[(6,8-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D9** (0,10 g del material en bruto obtenido en la

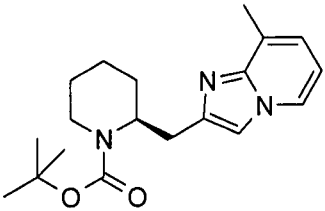
130

Descripción 9) y DCM (4 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La retirada del disolvente produjo un residuo que se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,051 g de un aceite en bruto de color amarillo que contenía el compuesto del título **D10**. El material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

MS: (ES/+) m/z: 284 (M+1, 100%) y 286 (M+1, 66%). C₁₃H₁₅Cl₂N₃ requiere 283.

Descripción 11: (2S)-2-[(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D11):

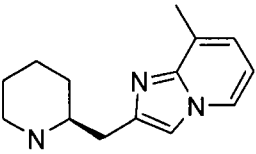
15



20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se disolvió (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,12 g, 0,375 mmol) en DMF (2 ml) para dar una solución de color amarillo pálido. Después, se añadió 3-metil-2-piridinamina (0,0608 g, 0,562 mmol) y la solución resultante calentó a 80°C durante 45 min. La mezcla se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se diluyó con salmuera (5 ml) y Et₂O (2 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar 0,12 g de un aceite en bruto de color amarillo pálido que contenía el compuesto del título **D11**. El material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. UPLC: Tr = 0,54 min, pico observado: 330 (M+1). C₁₉H₂₇N₃O₂ requiere 329.

Descripción 12: 8-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D12):

35



En un matraz con forma de pera de 100 ml se disolvió (2S)-2-[(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D11** (1,70 g, 5,16 mmol) en DCM (30 ml) para dar una solución de color amarillo que se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (5 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche. La mezcla se evaporó al vacío y el aceite en bruto de color oscuro

40

31

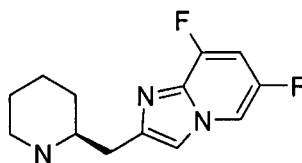
se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D12** (1,05 g, 4,39 mmol, 85% de rendimiento) en forma de un aceite. HPLC (creciente): Tr = 1,85 min.

UPLC: Tr = 0,31 min, pico observado: 230 (M+1). $C_{14}H_{19}N_3$ requiere 229.

5 ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,94 (d, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,66 (t, 1 H), 2,89 - 3,06 (m, 1 H), 2,93 - 3,01 (m, 2 H), 2,71 - 2,79 (m, 1 H), 2,58 - 2,67 (m, 4 H), 1,85 - 1,95 (s a, NH), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 1,58 - 1,64 (m, 1 H), 1,22 - 1,55 (m, 3 H).

Descripción 13: 6,8-difluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D13):

10



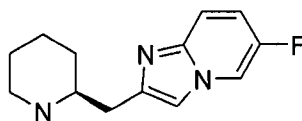
15 A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,29 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 3,5-difluoro-2-piridinamina (0,056 g, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,066 g de un aceite que contenía una mezcla del compuesto final, el derivado de *N*-Boc correspondiente y una

20 pequeña cantidad de 3,5-difluoro-2-piridinamina residual. [Datos del derivado de *N*-Boc: MS: (ES/+) m/z: 352 (M+1). $C_{18}H_{23}F_2N_3O_2$ requiere 351. UPLC: Tr = 0,69 min, pico observado: 352 (M+1)]. El producto en bruto se disolvió en DCM (2,50 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (0,50 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h y después se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones

25 recogidas dieron el compuesto del título **D13** (0,041 g, 0,16 mmol, 55% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, dos etapas). LC-MS: Tr = 0,32 min, pico observado: 252 (M+1). $C_{13}H_{15}F_2N_3$ requiere 251.

Descripción 14: 6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D14):

30



A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,10 g, 0,31 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 5-fluoro-2-piridinamina

35 (0,053 g, 0,47 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción

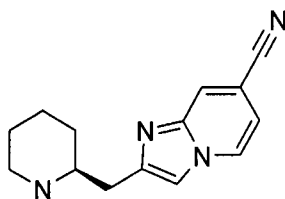
132

se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,075 g de un aceite que contenía una mezcla del compuesto final y el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente. [Datos del derivado de *N*-Boc:

MS: (ES/+) m/z : 334 (M+1). $C_{18}H_{24}FN_3O_2$ requiere 333]. El producto en bruto se disolvió en DCM (2,50 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (0,50 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h y después se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D14** (0,051 g, 0,22 mmol, 71% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, dos etapas).

LC-MS: Tr = 0,24 min, pico observado: 234 (M+1). $C_{13}H_{16}FN_3$ requiere 233.

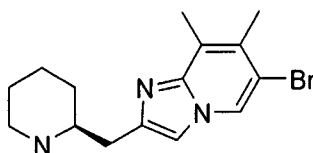
10 Descripción 15: 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina-7-carbonitrilo (D15):



20 A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,27 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 2-amino-4-piridinacarbonitrilo (0,032 g, 0,27 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2,5 h. La reacción se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,049 g de un aceite que contenía una mezcla del compuesto final, el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente y una pequeña cantidad de 2-amino-4-piridinacarbonitrilo residual. [Datos del derivado de *N*-Boc: UPLC: Tr = 0,65 min, pico observado: 341 (M+1). $C_{19}H_{24}N_4O_2$ requiere 340]. El producto en bruto se disolvió en DCM (2,50 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (0,50 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h y después se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D15** (0,041 g, 0,17 mmol, 63% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, dos etapas) contaminado con una pequeña cantidad de 2-amino-4-piridinacarbonitrilo residual.

UPLC: Tr = 0,38 min, pico observado: 241 (M+1). $C_{14}H_{16}N_4$ requiere 240.

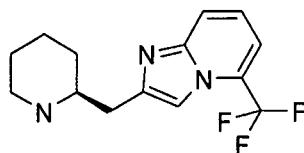
35 Descripción 16: 6-bromo-7,8-dimetil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D16):



433

A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,13 g, 0,39 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 5-fluoro-3,4-dimetil-2-piridinamina (0,12 g, 0,59 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,13 g de un aceite que contenía una mezcla del compuesto final, el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente y una pequeña cantidad de 5-bromo-3,4-dimetil-2-piridina residual. [Datos del derivado de *N*-Boc: MS: (ES/+) m/z: 422 (M+1, 100%) y 424 (M+1, 100%). C₂₀H₂₈BrN₃O₂ requiere 421]. El producto en bruto se disolvió en DCM (2,50 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (0,50 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h y después se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D16** (0,090 g, 0,28 mmol, 72% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, dos etapas). MS: (ES/+) m/z: 322 (M+1, 100%) y 324 (M+1, 100%). C₁₅H₂₀BrN₃ requiere 321.

Descripción 17: 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]-5-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (D17):



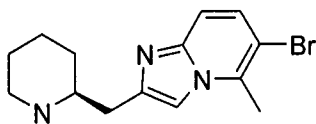
A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,10 g, 0,32 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 6-(trifluorometil)-2-piridinamina (0,077 g, 0,48 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 h. La reacción se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,070 g de un aceite que contenía el derivado protegido con el *N*-Boc contaminado con una pequeña cantidad de 6-(trifluorometil)-2-piridinamina residual. [Datos del derivado de *N*-Boc: MS: (ES/+) m/z: 384 (M+1). C₁₉H₂₄F₃N₃O₂ requiere 383]. El producto en bruto se disolvió en DCM (4 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (1 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h y después se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D17** (0,060 g, 0,21 mmol, 66% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, dos etapas). MS: (ES/+) m/z: 284 (M+1). C₁₄H₁₆F₃N₃ requiere 283.

Descripción 18: 6-bromo-5-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina

134

(D18):

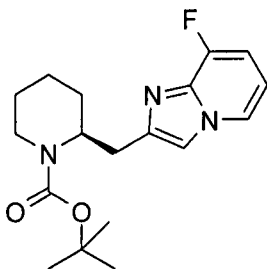
5



10 A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,10 g, 0,31 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 5-bromo-6-metil-2-piridinamina (0,088 g, 0,47 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La reacción se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,12 g de un aceite que contenía el compuesto final, el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente y una pequeña cantidad de 5-bromo-6-metil-2-piridinamina residual. [Datos del derivado de *N*-Boc: MS: (ES/+) m/z: 408 (M+1, 100%), 410 (M+1, 100%). C₁₉H₂₆BrN₃O₂ requiere 407]. El producto en bruto se disolvió en DCM (2,50 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (0,50 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h y después se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D18** contaminado con una pequeña cantidad de 5-bromo-6-metil-2-piridinamina residual (0,087 g, 0,28 mmol, 90% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, dos etapas). MS: (ES/+) m/z: 308 (M+1, 100%) y 310 (M+1, 100%) C₁₄H₁₈BrN₃ requiere 307.

25 **Descripción 19: (2S)-2-[(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D19):**

35



40 Se disolvieron (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (42,80 g, 134 mmol) y 3-fluoro-2-piridinamina (14,98 g, 134 mmol) en DMF seca (240 ml) y la solución resultante se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con una 1/1 de solución acuosa sat. de NaHCO₃/agua (470 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 941 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 75L, de 80/20/2,5 a 80/20/10 de Cy/EtOAc/MeOH) para producir 25,70 g del compuesto del título **D19**

735

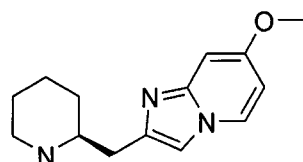
contaminado con 3-fluoro-2-piridinamina (al 25% a partir del análisis por RMN). El material se disolvió en DCM (650 ml). Se añadió Ps-TsCl [38 g, 74,90 mmol (capacidad de la resina 1,97 mmol/g)] y después DMAP (3 g, 24,56 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante una noche y se filtró.

5 El filtrado se secó (Na_2SO_4), el disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 75L, de 80/20/2 a 80/20/5 de Cy/EtOAc/MeOH) para producir el compuesto del título **D19** (23,56 g, 70,70 mmol, 53% de rendimiento a partir del compuesto **D2**) contaminado con una pequeña cantidad de 3-fluoro-2-piridinamina residual (al 14% a partir del análisis por RMN).

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,86 (d, 1 H), 7,40 – 7,57 (s a, 1 H), 6,79 – 6,90 (m, 1 H), 6,60 – 6,71 (m, 1 H), 4,63 – 4,77 (m, 1 H), 3,97 – 4,16 (m, 1 H), 3,18 – 3,34 (m, 1 H), 2,86 – 3,03 (m, 2 H), 1,33 – 1,81 (m, 6 H), 1,13–1,37 (s a, 9 H).

Descripción 20: 7-(metiloxi)-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D20):

15

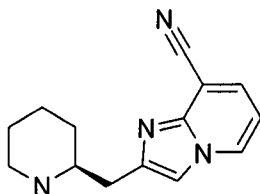


A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,11 g, 0,27 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 4-(metiloxi)-2-piridinamina (0,033 g, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,058 g de un aceite que contenía una mezcla del compuesto del título, el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente y una pequeña cantidad de 4-(metiloxi)-2-piridinamina residual. [Datos del derivado de *N*-Boc: LC-MS: Tr = 1,44 min, pico observado m/z = 346 (M+1). $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ requiere 345]. El producto en bruto se disolvió en DCM (2,50 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (0,50 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h y después se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D20** (0,050 g) contaminado con 4-(metiloxi)-2-piridinamina. El material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

35 UPLC: Tr = 0,43 min, pico observado: 246 (M+1). $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ requiere 245.

Descripción 21: 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (D21):

40

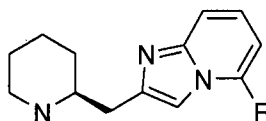


126

A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,11 g, 0,275 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 2-amino-3-piridinacarbonitrilo (0,0491 g, 0,412 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se eluyó a través de una columna SCX eluyendo con amoníaco en metanol. Las fracciones recogidas dieron 0,054 g de un aceite que contenía el compuesto del título, el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente y una pequeña cantidad de 2-amino-3-piridinacarbonitrilo residual. [Datos del derivado de *N*-Boc: UPLC: Tr = 0,68 min, pico observado: 341 (M+1). C₁₉H₂₄N₄O₂ requiere 340]. El producto en bruto se disolvió en DCM (1 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (0,20 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h y después se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D21** (0,050 g) contaminado con 2-amino-3-piridinacarbonitrilo. El material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

UPLC: Tr = 0,38 min, pico observado: 241 (M+1). C₁₄H₁₆N₄ requiere 240.

Descripción 22: 5-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-*a*]piridina (D22):

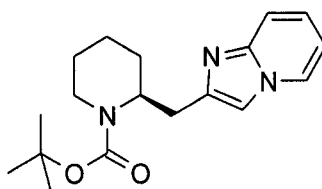


A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,11 g, 0,26 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 6-fluoro-2-piridinamina (0,029 g, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,032 g de un aceite que contenía una mezcla del compuesto del título, el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente y una pequeña cantidad de 6-fluoro-2-piridinamina residual. [Datos del derivado de *N*-Boc: LC-MS: Tr = 1,54 min, pico observado: 334 (M+1). C₁₈H₂₄FN₃O₂ requiere 333]. El producto en bruto se disolvió en DCM (2,50 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (0,50 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h y después se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D22** (0,020 g) contaminado con 6-fluoro-2-piridinamina. El material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

HPLC (creciente): Tr = 1,50 min, MS: (ES/+) m/z: 234 (M+1). C₁₃H₁₆FN₃ requiere 233.

Descripción 23: (2S)-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D23):

137



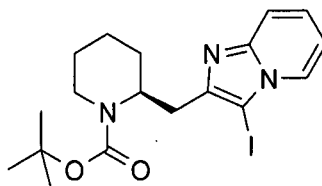
10

A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,269 g, 0,84 mmol) en DMF (2,50 ml) se le añadió 2-piridinamina (0,095 g, 1,008 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera/hielo (6 x 5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP1 12M, 98/2/0,5 de DCM/MeOH/TEA) para producir el compuesto del título **D23** (0,13 g, 0,412 mmol, 49,1% de rendimiento). UPLC: Tr = 0,51 min, pico observado: 316 (M+1). C₁₈H₂₅N₃O₂ requiere 315.

¹H RMN [el producto está presente en forma de una mezcla de conformeros (proporción de aprox. 85/15) y la asignación se refiere al componente principal] (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,03 (dt, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,37 - 7,44 (m, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 6,73 (td, 1 H), 4,62 - 4,71 (m, 1 H), 4,00 - 4,11 (m, 1 H), 3,19 (dd, 1 H), 2,90 - 3,02 (m, 2 H), 1,62 - 1,76 (m, 6 H), 1,26 (s a, 9 H).

Descripción 24: (2S)-2-[(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D24):

30



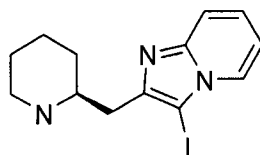
A una solución de 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D23** (0,13 g, 0,412 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió gota a gota I₂ (13 ml de una solución 1 M en DCM, 13,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. Se añadió una solución acuosa al 5% de NaHSO₃ (20 ml), seguido de KF (20 ml de una solución 1 M de MeOH) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título **D24** (0,172 g, 0,378 mmol, 92% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,12 (d, 1 H), 7,66 (d a, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 4,67 - 4,75 (m, 1 H), 4,06 - 4,14 (m, 1 H), 3,19 (dd, 1 H), 3,13

45

138

(dd, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 1,63 - 1,78 (m, 6 H), 1,19 (s a, 9 H).

Descripción 25: 3-yodo-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D25):



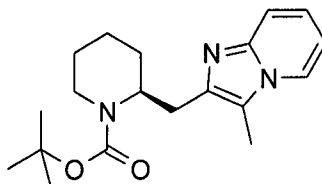
10

A una solución de (2S)-2-[(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D24** (0,020 g, 0,045 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió gota a gota TFA (0,20 ml) a 0°C y la solución se agitó durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D25** (0,014 g, 0,041 mmol, 91% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo.

15

UPLC: Tr = 0,40 min, pico observado: 342 (M+1). $C_{13}H_{16}IN_3$ requiere 341.

Descripción 26: (2S)-2-[(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26):



25

A una mezcla de (2S)-2-[(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D24** (0,020 g, 0,045 mmol) y paladio-tetraquis(trifenilfosfina) (0,00262 g, 0,002266 mmol) en DME (0,36 ml) se le añadió ácido metilborónico (0,0047 g, 0,068 mmol) después de la adición de NaOH (0,00363 g, 0,091 mmol) en agua (0,18 ml). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (2 ml) y se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo de color amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 25M, 99/1 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D26** (0,008 g, 0,024 mmol, 53.6% de rendimiento). UPLC: Tr = 0,55 min, pico observado: 330 (M+1). $C_{19}H_{27}N_3O_2$ requiere 329.

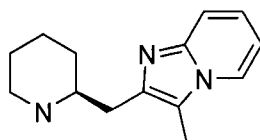
30

35

40

Descripción 27: 3-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D27):

45

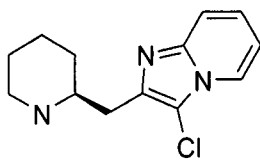


131

A una solución de (2S)-2-[(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D26** (0,008 g, 0,024 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió gota a gota TFA (0,20 ml) a 0°C y la solución se agitó durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D27** (0,005 g, 0,022 mmol, 90% de rendimiento). HPLC (creciente): Tr = 1,62 min.

MS: (ES/+) m/z: 230 (M+1). C₁₄H₁₉N₃ requiere 229.

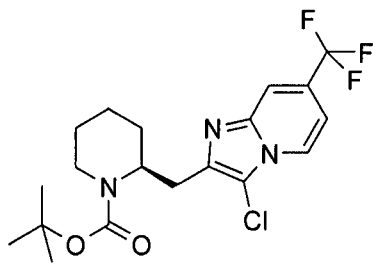
Descripción 28: 3-cloro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D28):



Se disolvió (2S)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D23** (0,020 g, 0,063 mmol) en DCM (1 ml) y después se añadió NCS (0,009 g, 0,070 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto protegido con el N-Boc [datos del derivado de N-Boc: UPLC: Tr = 0,66 min, pico observado: 350 (M+1). C₁₈H₂₄ClN₃O₂ requiere 349]. El derivado de N-Boc (0,063 mmol, suponiendo rendimiento cuantitativo) se disolvió en DCM (1 ml), se añadió TFA (0,50 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto en bruto resultante se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D28** (0,015 g, 0,060 mmol, 95% de rendimiento a partir del compuesto **D23**, dos etapas). UPLC: Tr = 0,40 min, picos observados: 250 (M+1, 100%) y 252 (M+1, 33%). C₁₃H₁₆ClN₃ requiere 249.

Descripción 29: (2S)-2-[[3-cloro-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D29):

A una solución de (trifluorometil)imidazo[1,2-

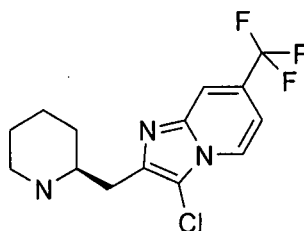


(2S)-2-[[7-a]piridin-2-il]metil]-1-

140

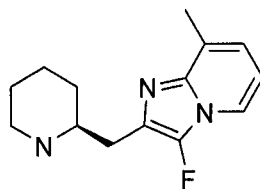
piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D3** (0,090 g, 0,24 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió NCS (0,031 g, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 12M, de 100/0 a 70/30 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D29** (0,090 g, 0,22 mmol, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. UPLC: Tr = 0,90 min, picos observados: 418 (M+1, 100%) y 420 (M+1, 33%). $C_{19}H_{23}ClF_3N_3O_2$ requiere 417.

Descripción 30: 3-cloro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (D30):



A una solución de (2S)-2-[(3-cloro-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D29** (0,090 g, 0,22 mmol) en DCM seco (1,50 ml) se le añadió TFA (0,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D30** (0,067 g, 0,21 mmol, 98% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. UPLC: Tr = 0,49 min, picos observados: 318 (M+1, 100%) y 320 (M+1, 33%). $C_{14}H_{15}ClF_3N_3$ requiere 317.

Descripción 31: 3-fluoro-8-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D31):



A una solución de (2S)-2-[(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D11** (0,165 g, 0,507 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) se le añadió SelectfluorTM (0,090 g, 0,253 mmol) a -30°C. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente a -20°C y se dejó en agitación durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución acuosa al 5% de $NaHCO_3$ (2 x 12 ml). La capa orgánica se separó a través de un tubo separador de fases y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de

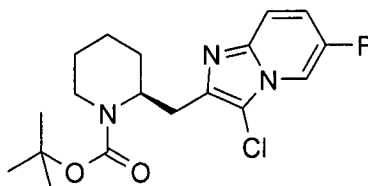
M1

silíce (Biotage SP4 25M, 80/20 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron el compuesto protegido con el *N*-Boc (0,026 g de un material ligeramente contaminado que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa). [Datos del derivado de *N*-Boc: UPLC: Tr = 0,63 min, pico observado: 348 (M+1). C₁₉H₂₆FN₃O₂ requiere 347].

- 5 A una solución del derivado de *N*-Boc en bruto (0,026 g, 0,075 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,20 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D31** (0,014 g, 0,057 mmol, 12% de rendimiento a partir del compuesto **D11**, dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo. UPLC: Tr = 0,38 min, pico observado: 248 (M+1). C₁₄H₁₈FN₃ requiere 247.
- 10

Descripción 32: (2S)-2-[(3-cloro-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D32):

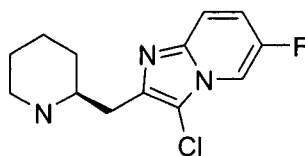
20



- A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,11 g, 0,34 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 5-fluoro-2-piridinamina (0,058 g, 0,52 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 h a 80°C. La reacción se diluyó con salmuera y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM seco (2 ml) y se añadió NCS (0,046 g, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por
- 25
- 30 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 25M, de 100/0 a 50/50 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D32** (0,060 g, 0,16 mmol, 47% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

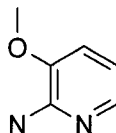
- UPLC: Tr = 0,80 min, picos observados: 368 (M+1, 100%) y 370 (M+1, 33%).
- 35 C₁₈H₂₃ClFN₃O₂ requiere 367.

Descripción 33: 3-cloro-6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D33):



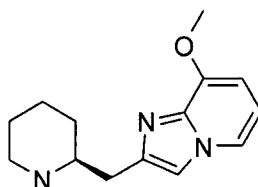
A una solución de (2S)-2-[(3-cloro-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D32** (0,060 g, 0,16 mmol) en DCM seco (2 ml) se le añadió TFA (0,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D33** (0,043 g, 0,16 mmol, 98% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. UPLC: Tr = 0,45 min, picos observados: 268 (M+1, 100%) y 270 (M+1, 33%). C₁₃H₁₅ClFN₃ requiere 267.

Descripción 34: 3-(metiloxi)-2-piridinamina (D34):



A una solución agitada de 3-(metiloxi)-2-nitropiridina (1,00 g, 6,49 mmol) en EtOH (13 ml) se le añadieron una solución acuosa 2 M de HCl (1,34 ml, 2,68 mmol) y hierro (2,44 g, 43,70 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se añadió Celite (2,40 g). Después, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y se evaporó para dar un aceite de color oscuro que se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D34** (0,50 g, 3,62 mmol, 56% de rendimiento) en forma de un sólido de color verde oscuro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,49 (dd, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,49 (dd, 1 H), 5,57 - 5,63 (s a, 2 H), 3,76 (s, 3H).

Descripción 35: 8-(metiloxi)-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D35):



A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,12 g, 0,38 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 3-(metiloxi)-2-piridinamina **D34** (0,056 g, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. El producto en bruto se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron un material que contenía el compuesto protegido con el N-Boc

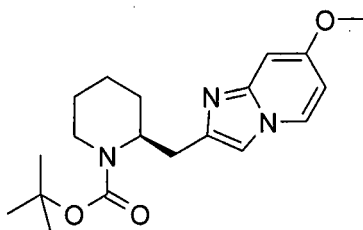
143

deseado (0,080 g) ligeramente contaminado con una pequeña cantidad de 3-(metiloxi)-2-piridinamina residual. El material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. [Datos del derivado de *N*-Boc: UPLC: Tr = 0,56 min, pico observado: 346 (M+1). $C_{19}H_{27}N_3O_3$ requiere 345].

5 El producto en bruto que contenía el derivado de *N*-Boc (0,080 g) se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h y después se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D35** (0,055 g, 0,22 mmol, 58% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, dos etapas) contaminado con una pequeña cantidad de 3-(metiloxi)-2-piridinamina residual. UPLC: Tr = 0,31 min, pico observado: 246 (M+1). $C_{14}H_{19}N_3O$ requiere 245.

Descripción 36: (2S)-2-[[7-(metiloxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D36):

15



25 A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,30 g, 0,94 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 4-(metiloxi)-2-piridinamina (0,12 g, 0,94 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a 60°C. La DMF se retiró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 25M, EtOAc). La fracción recogida dio el compuesto del título **D36** (0,11 g, 0,30 mmol, 32% de rendimiento). UPLC: Tr = 0,55 min, pico observado: 346 (M+1). $C_{19}H_{27}N_3O_3$ requiere 345.

30

Descripción 37: 3-cloro-7-(metiloxi)-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D37):

35

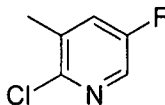
Se disolvió (2S)-2-[[7-(metiloxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D36** (0,11 g, 0,30 mmol) en DCM (1 ml), después se añadió NCS (0,041 g, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió DCM (1 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1 ml). El sistema bifásico se filtró a través de un tubo

45

separador de fases y la fase orgánica se concentró para dar 0,023 g de un material en bruto que contenía el compuesto protegido con el *N*-Boc intermedio. [Datos del derivado de *N*-Boc: UPLC: Tr = 0,62 min, picos observados: 380 (M+1, 100%) y 382 (M+1, 33%). C₁₉H₂₆ClN₃O₃ requiere 379]. El material se disolvió en DCM (1 ml), después se añadió TFA (0,003 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Los volátiles se retiraron y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,017 g de un material impuro que contenía el compuesto del título **D37**. El material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. UPLC: Tr = 0,39 min, pico observado: 280 (M+1). C₁₄H₁₈ClN₃O requiere 279.

Descripción 38: 2-cloro-5-fluoro-3-metilpiridina (D38):

15



A una solución enfriada a -20°C de (2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)metanol (3,086 g, 19,10 mmol) y TEA (5,32 ml, 38,20 mmol) en DCM anhidro (180 ml) se le añadió gota a gota MsCl (2,233 ml, 28,70 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Los volátiles se evaporaron a presión reducida para producir el mesilato deseado (4,53 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [Datos del mesilato: UPLC: Tr = 0,57 min, picos observados: 240 (M+1, 100%) y 242 (M+1, 33%). C₇H₇ClFNO₃S requiere 239].

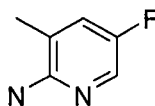
A una mezcla enfriada con hielo del mesilato en bruto (4,53 g, 18,90 mmol) en THF (180 ml) se le añadió gota a gota LAH (18,90 ml de una solución 1,0 M en THF, 18,90 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió una solución acuosa 2 M de HCl (80 ml), la mezcla resultante se agitó durante 30 min y después se añadió DCM (400 ml). La capa orgánica se separó y se evaporó para dar el compuesto del título **D38** (2,28 g, 12,84 mmol, 67,9% de rendimiento a partir del compuesto (2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)metanol, dos etapas) en forma de un sólido de color blanco.

HPLC (creciente): Tr = 3,56 min.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,31 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1H), 2,35 (s, 3H).

Descripción 39: 5-fluoro-3-metil-2-piridinamina (D39):

35

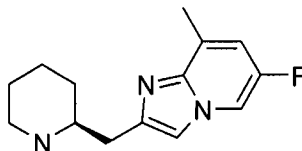


145

A una solución de 2-cloro-5-fluoro-3-metilpiridina **D38** (0,50 g, 2,82 mmol) en tolueno seco (12,5 ml) se le añadieron *t*-butóxido sódico (0,462 g, 4,81 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,315 g, 0,344 mmol), BINAP (0,642 g, 1,031 mmol) y benzofenona imina (0,692 ml, 4,12 mmol). La mezcla resultante se desgasificó (bombeo 3 veces/N₂) y después se calentó a 80°C. Después de 1 h de agitación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (400 ml) y se filtró a través de una capa de celite. Los volátiles se evaporaron, el aceite resultante se disolvió en THF (34 ml) y se añadió HCl (1,408 ml de una solución acuosa 2 M, 2,82 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se diluyó con DCM (200 ml). La capa inorgánica se extrajo de nuevo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas recogidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP4 12M, 60/40 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D39** (0,20 g, 1,554 mmol, 55,2% de rendimiento a partir del compuesto **D38**, dos etapas), en forma de un sólido de color naranja. MS: (ES/+) m/z: 127 (M+1). C₆H₇FN₂ requiere 126.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,73 (d, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 5,60 (s a, 2 H), 2,04 (s, 3 H).

Descripción 40a: 6-fluoro-8-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-*a*]piridina (base libre) (D40a):

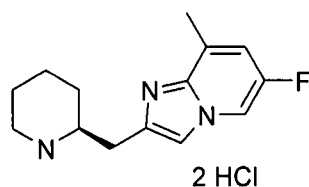


A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,15 g, 0,468 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió la 5-fluoro-3-metil-2-piridinamina **D39** (0,0709 g, 0,562 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,137 g de un aceite que contenía una mezcla del compuesto del título, el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente y una pequeña cantidad de 5-fluoro-3-metil-2-piridinamina residual. [Datos del derivado de *N*-Boc: UPLC: Tr = 0,56 min, pico observado: 348 (M+1). C₁₉H₂₆FN₃O₂ requiere 347]. El producto en bruto se disolvió en DCM (2 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (0,40 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h y después se eluyó a través de una

y46

columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título en forma de una base libre **D40a** (0,093 g) contaminado con 5-fluoro-3-metil-2-piridinamina. El material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. UPLC: Tr = 0,35 min, pico observado: 248 (M+1). C₁₄H₁₈FN₃ requiere 247.

5 **Descripción 40b: 6-fluoro-8-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (sal 2 HCl) (D40b):**



15

Una mezcla de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,94 g, 2,93 mmol; preparada por el método de la preparación (iii) de **D2**), 5-fluoro-3-metil-2-piridinamina **D39** (0,41 g, 3,25 mmol) y NaHCO₃ (0,37 g, 4,40 mmol) en tolueno (4,70 ml) se agitó a 90°C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a la temperatura ambiente y las sales inorgánicas se retiraron por filtración. La torta sólida se lavó con tolueno (2 x 0,94 ml).

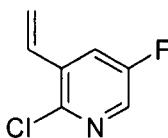
20

Se añadió HCl (solución 5-6 N en IPA, 2,22 ml, 11,10-13,32 mmol) a 5,18 g de la solución en tolueno (filtrado, 5,46 g) de la base libre **D40a**. La mezcla se calentó a 70°C y la suspensión resultante se agitó a esa temperatura en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La suspensión se dejó proceder a 70°C durante 1 h, se enfrió a 40°C durante 2 h, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y después se agitó a esa temperatura durante una noche. La suspensión se enfrió a 0°C y se dejó proceder a esa temperatura durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con IPA (2 x 1,9 ml) y se secó al vacío a 40°C durante 4 h para producir el compuesto del título **D40b** (0,53 g, 1,75 mmol, 59% de rendimiento). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 15,18 (s a, 1 H), 9,21 (s a, 1 H), 9,07 (s a, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,83 (s a, 1 H), 3,15 - 3,65 (m, 4 H), 2,61 (s, 3 H), 1,85 (d, 1 H), 1,69 - 1,79 (m, 2 H), 1,48 - 1,67 (m, 2 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H). HPLC (ascendente, método de 3 min): Tr = 1,28 min.

25

30

Descripción 41: 2-cloro-3-etnil-5-fluoropiridina (D41)



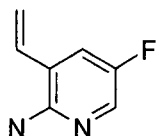
40

147

A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,68 g, 1,92 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió *n*-BuLi (1,06 ml de una solución 1,6 M en Cy, 1,69 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. Después, el baño de refrigeración se retiró y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A la suspensión resultante a 0°C se le añadió lentamente una solución de 2-cloro-5-fluoro-3-piridinacetaldehído (0,18 g, 1,13 mmol) disuelta en THF (10 ml). La agitación se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con agua (8 ml), las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (95/5 de Cy/EtOAc) dio el compuesto del título **D41** (0,05 g, 0,27 mmol, 24% de rendimiento).

UPLC: Tr = 0,70 min, picos observados: 158 (M+1, 100%) y 160 (M+1, 33%). C₇H₅ClFN requiere 157. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,20 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,01 (ddd, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 5,59 (d, 1 H).

15 **Descripción 42: 3-etenil-5-fluoro-2-piridinamina (D42)**



A una solución de 2-cloro-3-etenil-5-fluoropiridina **D41** (0,045 g, 0,29 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadieron *t*-butoxido sódico (0,039 g, 0,40 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,026 g, 0,03 mmol), BINAP (0,054 g, 0,09 mmol) y benzofenona imina (0,06 ml, 0,35 mmol).

La mezcla resultante se desgasificó (bombeo 3 veces/N₂) y después se calentó a 80°C. Después de 1 h de agitación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. Después de la evaporación del disolvente, el aceite resultante se disolvió en THF (10 ml), se añadió una solución acuosa 2 M de HCl (0,22 ml, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se evaporaron. Al residuo se le añadieron una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM (50 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas recogidas se filtraron a través de un tubo separador de fases y se evaporaron. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP1 40M, 60/40 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D42** (0,013 g, 0,10 mmol, 34% de rendimiento a partir del compuesto **D41**, dos etapas).

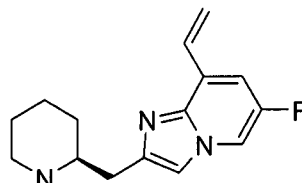
46

UPLC: Tr = 0,35 min, pico observado: 139 (M+1). C₇H₇FN₂ requiere 138.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,90 (d, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 6,62 (dd, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 5,48 (dd, 1H), 4,44 (s a, 2H).

Descripción 43: 8-etenil-6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D43):

10



15

A una solución de 3-etenil-5-fluoro-2-piridinamina **D42** (0,013 g, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,040 g, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 60°C durante 1 h y después a 80°C durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron un producto en bruto (0,022 g) que contenía el compuesto del título y el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [Datos del derivado de *N*-Boc. UPLC: Tr = 0,63 min, pico observado: 360 (M+1). C₂₀H₂₆FN₃O₂ requiere 359]. El producto en bruto (0,022 g) se disolvió en DCM (1,50 ml) y se añadió TFA (0,38 ml) a 0°C. La reacción se dejó en agitación durante 1 h, después los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D43** (0,016 g, 0,051 mmol, 51% de rendimiento a partir del compuesto **D42**, dos etapas). UPLC: Tr = 0,42 min, pico observado: 260 (M+1). C₁₅H₁₈FN₃ requiere 259.

25

Descripción 44: 3-etil-5-fluoro-2-piridinamina (D44)

40

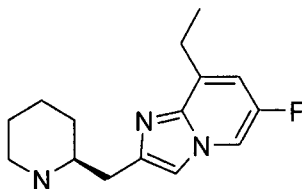
Una mezcla de 3-etenil-5-fluoro-2-piridinamina **D42** (0,23 g, 1,64 mmol) y PtO₂ (0,037 g, 0,16 mmol) en EtOH (15 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 15 min. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título **D44** (0,21 g, 1,39 mmol, 84% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. UPLC: Tr = 0,34 min, pico observado: 141 (M+1). C₇H₉FN₂ requiere 140.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,82 (d, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 4,33 (s a, 2 H), 2,46 (c, 2 H), 1,28 (t, 3 H).

45

Descripción 45: 8-etil-6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina

149

(D45):

10

A una solución de 3-etil-5-fluoro-2-piridinamina **D44** (0,044 g, 0,31 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,10 g, 0,31 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 80°C durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de 100/0 a 98/2 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron un producto en bruto que se eluyó a través de una columna SCX para dar, después de la retirada del disolvente, un aceite en bruto (0,071 g) que contenía el compuesto del título y el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [Datos del derivado de *N*-Boc. UPLC: Tr = 0,61 min, pico observado: 362 (M+1). C₂₀H₂₈FN₃O₂ requiere 361]. El producto en bruto (0,071 g) se disolvió en DCM (1,50 ml) y se añadió TFA (0,38 ml) a 0°C. La reacción se dejó en agitación durante 1 h, después los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D45** (0,050 g, 0,18 mmol, 58% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, dos etapas).

15

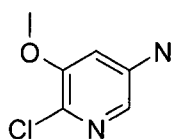
20

25

HPLC (creciente): Tr = 2,41 min. UPLC: Tr = 0,36 min, pico observado: 262 (M+1). C₁₅H₂₀FN₃ requiere 261.

Descripción 46: 6-cloro-5-(metiloxi)-3-piridinamina (D46)

30



35

A una solución agitada de 2-cloro-3-(metiloxi)-5-nitropiridina (3,00 g, 15,90 mmol) en EtOAc (75 ml) se le añadió SnCl₂ dihidrato (21,54 g, 95,00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH acuoso y se extrajo con EtOAc (5 x 75 ml). Las capas orgánicas recogidas se lavaron con agua (3 x 75 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se

40

150

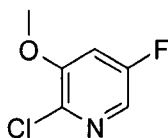
evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título **D46** (2,34 g, 14,80 mmol, 93% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

UPLC: Tr = 0,43 min, picos observados: 159 (M+1, 100%) y 161 (M+1, 33%).

C₆H₇ClN₂O requiere 158.

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,29 (d, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 5,50 (s a, 2 H), 3,77 (s, 3 H).

Descripción 47: 2-cloro-5-fluoro-3-(metiloxi)piridina (D47)



15

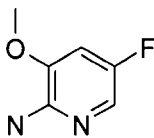
A una suspensión enfriada con hielo de 6-cloro-5-(metiloxi)-3-piridinamina **D46** (2,14 g, 13,50 mmol) en HCl 4 M en agua (10,12 ml, 40,50 mmol) se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (1,02 g, 14,84 mmol) en agua (7 ml) durante un periodo de 5 min y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a 5°C durante 30 min.

20 A la mezcla a 5°C se le añadió una solución de NaBF₄ (2,67 g, 24,29 mmol) en agua (17 ml). La suspensión espesa se recogió por filtración, se lavó con agua fría y una pequeña cantidad de EtOH frío y se secó a presión reducida a 55°C durante 8 h. El sólido de color negro resultante se recogió en xilenos (25 ml) y se dejó a la temperatura de reflujo durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃.

25 La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color negro resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP4 25M, 95/5 de Cy/EtOAc) para producir el compuesto del título **D47** (0,11 g, 0,69 mmol, 5% de rendimiento) en forma de un sólido de color

30 amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,03 (d, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 3,92 (s, 3 H).

Descripción 48: 5-fluoro-3-(metiloxi)-2-piridinamina (D48)



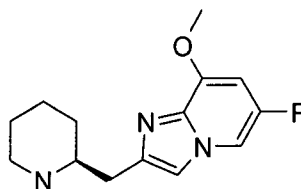
40

A una solución de 2-cloro-5-fluoro-3-(metiloxi)piridina **D47** (0,11 g, 0,70 mmol)

151

en tolueno seco (3 ml) se le añadieron *t*-butóxido sódico (0,094 g, 0,98 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,064 g, 0,07 mmol), BINAP (0,131 g, 0,21 mmol) y benzofenona imina (0,14 ml, 0,84 mmol). La mezcla resultante se desgasificó (bombeo 3 veces/N₂) y después se calentó a 80°C. Después de 1 h de agitación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (80 ml) y se filtró a través de una capa de celite. Los volátiles se evaporaron, el aceite resultante se disolvió en THF (8 ml) y se añadió HCl (0,35 ml de una solución acuosa 2 M, 0,70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se diluyó con DCM (40 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas recogidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP4 12M, 60/40 de Cy/EtOAc) para dar el compuesto del título **D48** (0,071 g, 0,49 mmol, 70% de rendimiento a partir del compuesto **D47**, dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo. UPLC: Tr = 0,28 min, pico observado: 143 (M+1). C₆H₇FN₂O requiere 142.

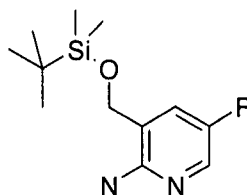
Descripción 49: 6-fluoro-8-(metiloxi)-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D49):



A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,19 g, 0,60 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 5-fluoro-3-(metiloxi)-2-piridinamina **D48** (0,071 g, 0,50 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron 0,14 g de un aceite en bruto que contenía una mezcla del compuesto del título, el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente y una pequeña cantidad de 5-fluoro-3-(metiloxi)-2-piridinamina residual. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [Datos del derivado de *N*-Boc: MS: (ES/+) m/z: 364 (M+1). C₁₉H₂₆FN₃O₃ requiere 363]. El producto en bruto (0,14 g) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (0,40 ml) a 0°C. La reacción se dejó en agitación durante 1 h, después los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron un aceite (0,13 g) que contenía el compuesto del título **D49**. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLC: Tr = 0,33 min, pico observado: 264 (M+1). C₁₄H₁₈FN₃O requiere 263.

152

Descripción 50: 3-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-5-fluoro-2-piridinamina (D50)



10

Se disolvió 2-cloro-(5-fluoro-3-piridinil)metanol (0,40 g, 2,45 mmol) en DMF (10 ml), después se añadieron imidazol (0,50 g, 7,36 mmol) y TBSCl (0,41 g, 2,70 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió un equivalente adicional de TBSCl y la solución se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con Et₂O y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar la cloropiridina protegida con O-TBS en forma de un producto en bruto (0,73 g). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [Datos del derivado de O-TBS. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,17 (dt, 1 H), 7,66 – 7,71 (m, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 1,00 (s, 9 H), 0,18 (s, 6 H)].

20

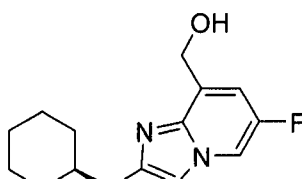
A una solución del material en bruto (0,73 g) en tolueno seco (10 ml) se le añadieron *t*-butóxido sódico (0,36 g, 3,73 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,24 g, 0,27 mmol), BINAP (0,50 g, 0,80 mmol) y benzofenona imina (0,54 ml, 3,19 mmol). La mezcla resultante se desgasificó (bombeo 3 veces/N₂) y después se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (100 ml), se filtró a través de una capa de celite y los disolventes se retiraron a presión reducida para dar un aceite en bruto. El material se disolvió en THF (80 ml), se añadió una solución acuosa 2 M de HCl (2,66 ml, 5,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los volátiles se evaporaron. Se añadieron una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM (300 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un tubo separador de fases y se evaporaron. El aceite de color rojo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP1 40M, 90/10 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título D50 (0,29 g, 1,14 mmol, 46% de rendimiento a partir del compuesto 2-cloro-(5-fluoro-3-piridinil)metanol, tres etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,89 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 4,76 (s a, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 0,93 (s, 9 H), 0,12 (s, 6 H).

25

30

35

Descripción 51: {6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridin-8-



153

il)metanol (D51):

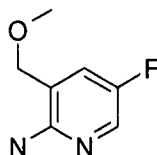
5

A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,10 g, 0,31 mmol) en DMF (2,50 ml) se le añadió 3-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-5-fluoro-2-piridinamina **D50** (0,088 g, 0,34 mmol) y la
10 reacción se dejó en agitación a 70°C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron un producto en bruto (0,067 g) que contenía una mezcla del compuesto del título y el derivado protegido con *N*-Boc correspondiente. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [Datos del derivado de *N*-Boc. UPLC: Tr = 0,56 min,
15 pico observado: 364 (M+1). C₁₉H₂₆FN₃O₃ requiere 363]. El producto en bruto (0,067 g) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió gota a gota TFA (1 ml) a 0°C. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, después los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D51** (0,060 g, 0,19 mmol, 61% de rendimiento
20 a partir del compuesto **D2**, dos etapas) contaminado con una pequeña cantidad de (2-amino-5-fluoro-3-piridinil)metanol residual.

UPLC: Tr = 0,31 min, pico observado: 264 (M+1). C₁₄H₁₈FN₃O requiere 263.

Descripción 52: 5-fluoro-3-[(metiloxi)metil]-2-piridinamina (D52)

25



35

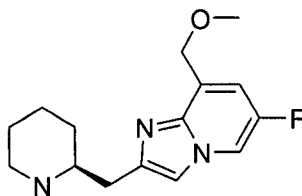
A una solución de (2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)metanol (1,10 g, 6,81 mmol) en THF (15 ml) se le añadió en porciones NaH (0,41 g de una solución al 60% en peso en aceite mineral, 10,21 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,47 ml, 7,49 mmol). Después de 4 h de agitación a

154

temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa 0,5 M de NaOH. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el intermedio 2-cloro-5-fluoro-3-[(metiloxi)metil]piridina en forma de un aceite en bruto de color amarillo (1,24 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [Datos de Cloropiridina.

UPLC: Tr = 0,65 min, picos observados: 176 (M+1, 100%) y 178 (M+1, 33%). $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClFNO}$ requiere 175]. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,42 (d, 1 H), 7,82 (dd, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,42 (s, 3 H)]. El material en bruto (1,24 g) se disolvió en tolueno seco (17 ml) y se añadieron *t*-butóxido sódico (0,95 g, 9,89 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,65 g, 0,71 mmol), BINAP (1,32 g, 2,12 mmol) y benzofenona imina (1,42 ml, 8,47 mmol). La mezcla resultante se desgasificó (bombeo 3 veces/ N_2) y después se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et_2O (800 ml), se filtró a través de una capa de celite y los disolventes se retiraron a presión reducida. El aceite en bruto se disolvió en THF (70 ml), se añadió una solución acuosa 2 M de HCl (3,53 ml, 7,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporaron. Se añadieron una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y DCM (300 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un tubo separador de fases y se evaporaron para dar un aceite de color rojo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP1 40M, 60/40 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D52** (0,72 g, 4,58 mmol, 67% de rendimiento a partir del compuesto (2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)metanol, tres etapas). HPLC (creciente): Tr = 0,92 min. UPLC: Tr = 0,33 min, pico observado: 157 (M+1). $\text{C}_7\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}$ requiere 156. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,85 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 5,66 (s a, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H).

Descripción 53: 6-fluoro-8-[(metiloxi)metil]-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D53):

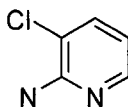


A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,13 g, 0,42 mmol) en DMF (1,50 ml) se le añadió 5-fluoro-3-

155

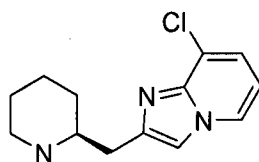
[(metiloxi)metil]-2-piridinamina **D52** (0,078 g, 0,50 mmol). La reacción se dejó en agitación a 60°C durante 1,5 h y a 80°C durante 1,5 h más. Se añadió DCM y la mezcla se lavó con salmuera y agua. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se filtró a través de un tubo separador de fases. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se eluyó a través de una columna SCX para dar un producto en bruto (0,13 g) que contenía una mezcla del compuesto del título, el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente y una pequeña cantidad de 5-fluoro-3-[(metiloxi)metil]-2-piridinamina residual. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [Datos del derivado de *N*-Boc. UPLC: Tr = 0,58 min, pico observado: 378 (M+1). C₂₀H₂₈FN₃O₃ requiere 377]. El producto en bruto (0,13 g) se disolvió en DCM (8 ml) y se añadió gota a gota TFA (2 ml) a 0°C. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D53** contaminado con una pequeña cantidad de 5-fluoro-3-[(metiloxi)metil]-2-piridinamina residual (0,10 g, 0,34 mmol, 81% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, dos etapas). HPLC (creciente): Tr = 1,92 min. UPLC: Tr = 0,37 min, pico observado: 278 (M+1). C₁₅H₂₀FN₃O requiere 277.

Descripción 54: 3-cloro-2-piridinamina (D54)



A una solución agitada de 3-cloro-2-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) en EtOH (13 ml) se le añadieron una solución acuosa 2 M de HCl (1,30 ml, 2,60 mmol) y hierro (2,37 g, 42,4 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se añadió Celite (2,40 g). La mezcla se filtró sobre una capa de celite y se evaporó para dar un aceite de color oscuro que se purificó por elución a través de un cartucho SCX. Se obtuvo el compuesto del título **D54** (0,34 g, 2,59 mmol, 41% de rendimiento) en forma de un sólido de color oscuro. UPLC: Tr = 0,27 min, picos observados: 129 (M+1, 100%) y 131 (M+1, 33%). C₅H₅ClN₂ requiere 128.

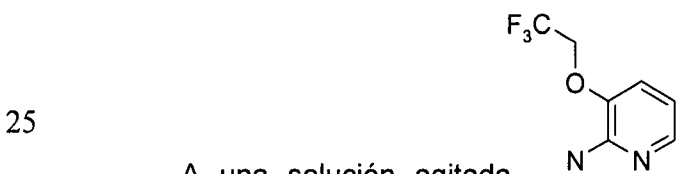
Descripción 55: 8-cloro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D55):



156

A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,15 g, 0,47 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 3-cloro-2-piridinamina **D54** (0,072 g, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por elución a través de un cartucho SCX. Las fracciones recogidas dieron un producto en bruto (0,13 g) que contenía una mezcla del compuesto del título, el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente y una pequeña cantidad de 3-cloro-2-piridinamina residual. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [Datos del derivado de *N*-Boc. UPLC: Tr = 0,57 min, picos observados: 350 (M+1, 100%) y 352 (M+1, 33%). C₁₈H₂₄ClN₃O₂ requiere 349]. El material en bruto (0,13 g) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió gota a gota TFA (0,40 ml) a 0°C. La solución se dejó en agitación durante 1 h, después los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por elución a través de un cartucho SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D55** (0,088 g) en forma de un aceite de color pardo contaminado con 3-cloro-2-piridinamina. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLC: Tr = 0,37 min, picos observados: 250 (M+1, 100%) y 252 (M+1, 33%). C₁₃H₁₆ClN₃ requiere 249.

Descripción 56: 3-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]-2-piridinamina (D56)

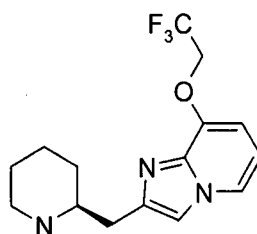


A una solución agitada de 2-amino-3-piridinol (1,00 g, 9,08 mmol) en DMF (8 ml) se le añadieron NaH (0,40 g de una dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 9,99 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (2,69 ml, 27,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 55°C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el aceite de color negro resultante se recogió en DCM (300 ml) y se lavó con agua/salmuera (1 l). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 300 ml). Las fases orgánicas recogidas se concentraron al vacío, se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se separaron en un tubo separador de fases y se evaporaron para dar el compuesto del título **D56** (1,40 g, 5,83 mmol, 64% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. UPLC: Tr = 0,35 min, pico observado: 193 (M+1). C₇H₇F₃N₂O requiere 192.

Descripción 57: 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]-8-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina (D57):

15x

10



15

20

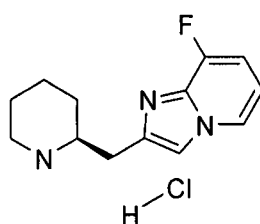
25

30

A una solución de (2S)-2-(3-bromo-2-oxopropil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D2** (0,15 g, 0,47 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 3-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]-2-piridinamina **D56** (0,11 g, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por elución a través de un cartucho SCX. Las fracciones recogidas dieron un producto en bruto (0,13 g) que contenía una mezcla del compuesto del título, el derivado protegido con el *N*-Boc correspondiente y una pequeña cantidad de 3-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]-2-piridinamina residual. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [Datos del derivado de *N*-Boc. UPLC: Tr = 0,62 min, pico observado: 414 (M+1). C₂₀H₂₆F₃N₃O₃ requiere 413]. El material en bruto (0,13 g) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió gota a gota TFA (0,40 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por elución a través de un cartucho SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D57** (0,096 g, 0,31 mmol, 65% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, dos etapas) contaminado con una pequeña cantidad de 3-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]-2-piridinamina residual en forma de un aceite de color pardo. UPLC: Tr = 0,38 min, pico observado: 314 (M+1). C₁₅H₁₈F₃N₃O requiere 313.

Descripción 58: 8-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (D58)

40



45

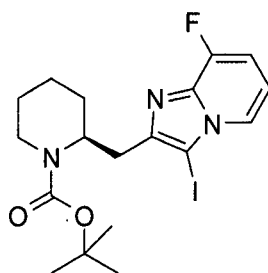
Se disolvió (2S)-2-[(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D19** (23,56 g, 70,70 mmol) en DCM (35 ml) y la solución resultante se enfrió a 10°C en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (148 ml, 594 mmol), la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2,15 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con Et₂O (2 x 250 ml) para dar el compuesto del título **D58** (23,796 g)

158

en forma de un sólido de color blanco. El material contenía una pequeña cantidad de 1,4-dioxano y 3-fluoro-2-piridinamina residual (la cantidad total recuperada era mayor que la cantidad teórica) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLC: Tr = 0,33 min, pico observado: 234 (M+1-HCl). C₁₃H₁₇FCIN₃ requiere 269.

5 **Descripción 59: (2S)-2-[(8-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D59)**

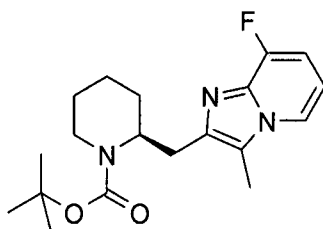
10



20 A una solución de (2S)-2-[(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D19** (0,25 g, 0,75 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió gota a gota I₂ (23,60 ml de una solución 1 M en DCM, 23,60 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. Se añadió una solución acuosa al 5% de NaHSO₃ (20 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo que se purificó en NH por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4 25M, de 100 de Cy a 70/30 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D59** (0,28 g, 0,60 mmol, 80% de rendimiento). UPLC: Tr = 0,78 min, pico observado: 460 (M+1). C₁₈H₂₃FIN₃O₂ requiere 459.

30 **Descripción 60: (2S)-2-[(8-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D60):**

40



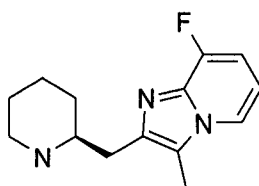
45 A una mezcla de (2S)-2-[(8-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D59** (0,28 g, 0,60 mmol) y paladio-tetraquis(trifenilfosfina) (0,035 g, 0,03 mmol) en DME (7,40 ml) se le añadió ácido metilborónico (0,054 g, 0,90 mmol) después de la adición de NaOH (2,40 ml de una solución acuosa 0,5 M, 1,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 40

159

min con irradiación con microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo de color verde se purificó en NH por cromatografía ultrarrápida (Biotage 25M, de 100 de Cy a 70/30 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D60** (0,17 g, 0,47 mmol, 79% de rendimiento). MS: (ES/+) m/z: 348 (M+1). $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$ requiere 347. HPLC (creciente): Tr = 4,56 min.

Descripción 61: 8-fluoro-3-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (**D61**):

15

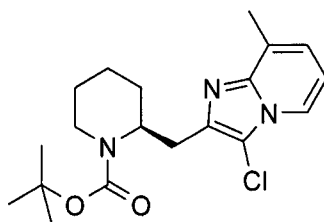


A una solución de (2S)-2-[(8-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D60** (0,17 g, 0,47 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (1 ml) y la solución se agitó durante 1,5 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D61** (0,11 g, 0,43 mmol, 91% de rendimiento). HPLC (creciente): Tr = 2,66 min.

MS: (ES/+) m/z: 248 (M+1). $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FN}_3$ requiere 247.

Descripción 62: (2S)-2-[(3-cloro-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (**D62**):

30



40

A una solución de (2S)-2-[(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D11** (0,18 g, 0,56 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió NCS (0,082 g, 0,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título **D62** (0,29 g) en forma de un material en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLC: Tr = 0,68 min, pico observado: 364 (M+1). $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$

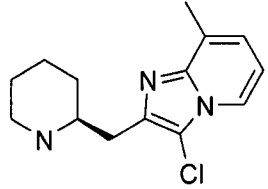
45

160

requiere 363.

Descripción 63: 3-cloro-8-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina (D63):

10



15

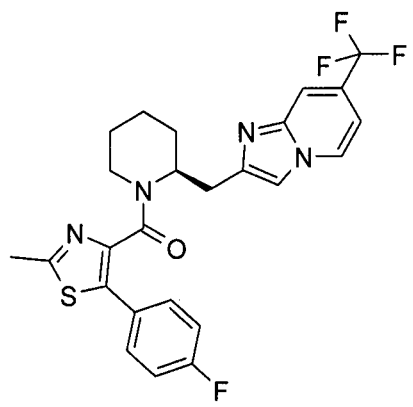
A una solución de (2S)-2-[(3-cloro-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D62** (0,29 g) en DCM (6 ml) se le añadió gota a gota TFA (1,20 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D63** (0,17 g) en forma de un material en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLC: Tr = 0,43 min, pico observado: 264 (M+1). C₁₄H₁₈ClN₃ requiere 263. HPLC (creciente): Tr = 2,20 min.

20

EJEMPLOS

Ejemplo 1: 2-[[[(2S)-1-{[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil}-2-piperidinil]metil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (**E1**):

25



35

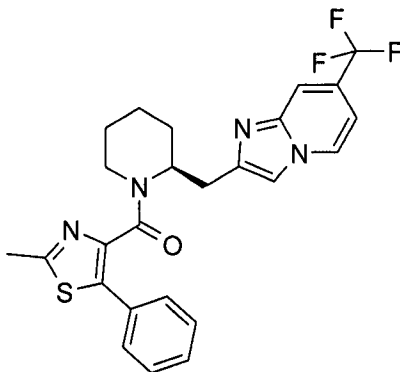
45

Una mezcla de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,23 g, 1,00 mmol), DIPEA (1,00 ml, 5,70 mmol) y TBTU (0,40 g, 1,24 mmol) en DMF (3 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min. Al ácido carboxílico activado se le añadió una solución 0,05 M de 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina **D4** en DMF (2,40 ml, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. El aceite en bruto resultante se sometió a purificación por Fraction Lynx (método LC 3_100 mg). Después de dos realizaciones, se

461

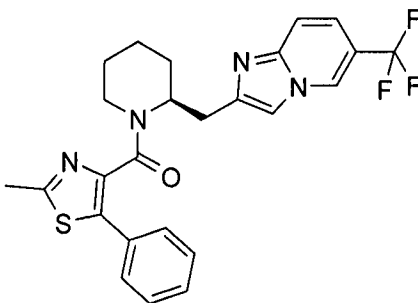
obtuvo el compuesto del título **E1** (0,020 g, 0,04 mmol, 33% de rendimiento). HPLC (creciente): Tr = 4,07 min, MS: (ES/+) m/z: 503 (M+1). UPLC: Tr = 0,67 min, pico observado: 503 (M+1). $C_{25}H_{22}F_4N_4OS$ requiere 502.

Ejemplo 2: 2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (E2):



Una mezcla de ácido 5-fenil-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,23 g, 1,00 mmol), DIPEA (1,00 ml, 5,70 mmol) y TBTU (0,40 g, 1,24 mmol) en DMF (3 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min. Al ácido carboxílico activado se le añadió una solución 0,05 M de 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina **D4** (2,40 ml, 0,12 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. El aceite en bruto resultante se sometió a purificación por Fraction Lynx (método LC 3_100 mg). Después de dos realizaciones, se obtuvo el compuesto del título **E2** (0,038 g, 0,08 mmol, 66% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento. HPLC (creciente): Tr = 3,97 min. UPLC: Tr = 0,66 min, pico observado: 485 (M+1). $C_{25}H_{23}F_3N_4OS$ requiere 484.

Ejemplo 3: 2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (E3):

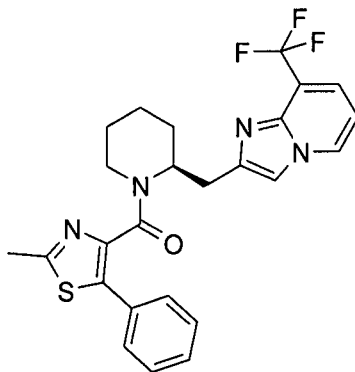


En un matraz de fondo redondo de 5 ml se añadieron ácido 5-fenil-2-metil-1,3-

162

tiazol-4-carboxílico (0,065 g, 0,30 mmol), DMF (1 ml), DIPEA (0,25 ml, 1,48 mmol) y TBTU (0,11 g, 0,36 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min. Al ácido carboxílico activado se le añadió una solución de 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina **D6** (0,070 g del material en bruto obtenido en la Descripción 6) en DMF (1 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite que se eluyó a través de una columna SCX y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Flash Master 50g, de 100/0 a 80/20 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **E3** (0,009 g, 0,019 mmol, 12% a partir del compuesto **D2**, tres etapas). MS: (ES/+) m/z: 485 (M+1). C₂₅H₂₃F₃N₄OS requiere 484. HPLC (creciente): Tr = 3,99 min.

Ejemplo 4: 2-[(2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil]metil]-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (E4**):**



A una solución de (2S)-2-[[8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D7** (0,15 g contaminado con 3-(trifluorometil)-2-piridinamina residual como se ha indicado en la Descripción 7) en DCM (4 ml) se le añadió gota a gota TFA (2 ml) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La retirada del disolvente produjo un residuo que se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron un producto en bruto (que contenía la amina intermedia desprotegida con *N*-Boc contaminada con una pequeña cantidad de 3-(trifluorometil)-2-piridinamina residual) que se disolvió en DMF (2 ml).

Una mezcla de ácido 5-fenil-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,12 g, 0,55 mmol), DMF (2 ml), DIPEA (0,50 ml, 2,96 mmol) y TBTU (0,24 g, 0,75 mmol) se dejó en

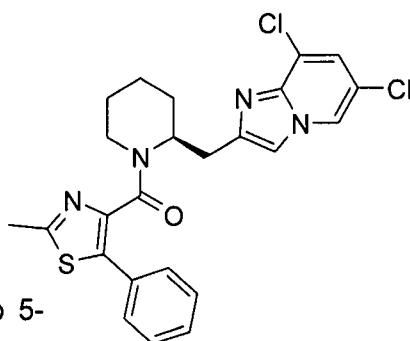
163

agitación a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de la amina libre en DMF y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. El producto en bruto resultante se purificó por Fraction Lynx (método LC 3_100 mg). Después, el material resultante se eluyó a través de una columna SCX. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D4** (0,060 g, 0,12 mmol, 40% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, tres etapas).

MS: (ES/+) m/z: 485 (M+1). $C_{25}H_{23}F_3N_4OS$ requiere 484. HPLC (creciente): Tr = 3,89 min.

Ejemplo 5: 6,8-dicloro-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (**E5**):

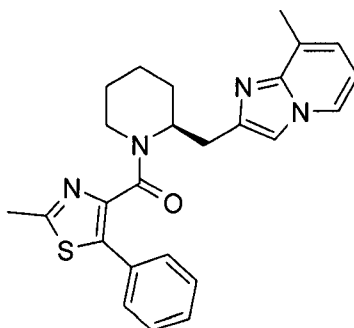
20



Una mezcla de ácido 5-carboxílico (0,048 g, 0,22 mmol), fenil-2-metil-1,3-tiazol-4-DMF (0,50 ml), DIPEA (0,19 ml, 1,10 mmol) y TBTU (0,085 g, 0,26 mmol) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min. Al ácido carboxílico activado se le añadió una solución de 6,8-dicloro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D10** (0,051g del material en bruto obtenido en la Descripción 10) en DMF (1 ml) a 0°C y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía salmuera (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 4 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera/hielo (6 x 3 ml), se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite que se purificó por MDAP Fraction Lynx. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **E5** (0,008 g, 0,016 mmol, 10% a partir del compuesto **D2**, tres etapas). MS: (ES/+) m/z: 485 (M+1, 100%) y 487 (M+1, 66%). UPLC Tr = 3,00 min, pico observado: 485 (M+1) y 487 (M+1). $C_{24}H_{22}Cl_2N_4OS$ requiere 484.

Ejemplo 6: 8-metil-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (**E6**):

45



164

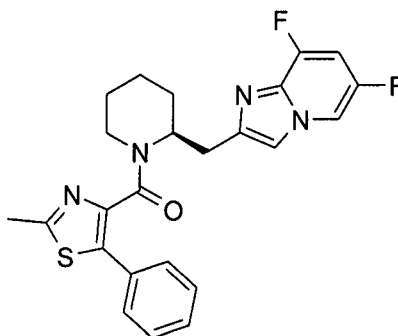
5

En un matraz con forma de pera de 100 ml se disolvió ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,76 g, 3,49 mmol) en DCM (15 ml) para dar una solución de color amarillo. Después, se añadió DMF (0,014 ml, 0,17 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,67 ml, 7,67 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (15 ml). La solución de cloruro de acilo se añadió gota a gota a una solución de 8-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D12** (0,80 g, 3,49 mmol) y TEA (1,46 ml, 10,47 mmol) en DCM (15 ml) enfriada a 0°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. Se añadió DCM (30 ml) y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (70 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Flash Master, de 90/10/0 a 90/10/0,2 de DCM/MeOH/NH₃). Se obtuvo la base libre del compuesto del título (1,00 g, 2,32 mmol, 67% de rendimiento) en forma de un aceite de color ligeramente pardo. HPLC (creciente): Tr = 3,60 min.

La base libre (1,00 g, 2,32 mmol) se disolvió en DCM (35 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota HCl (3,48 ml de una solución 1 M en Et₂O, 3,48 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et₂O. El compuesto del título **E6** (1,05 g, 2,00 mmol, 86% de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. UPLC: Tr = 0,59 min, pico observado: 431 (M+1). C₂₅H₂₆N₄OS requiere 430.

Ejemplo 7: 6,8-difluoro-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (**E7**):

40



165

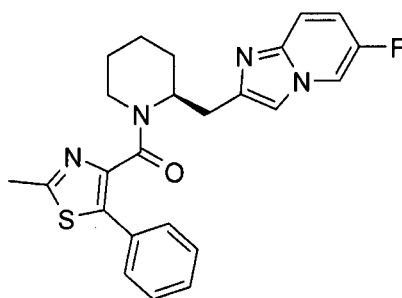
5 Una mezcla de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,057 g, 0,26 mmol), DMF (3 ml), DIPEA (0,23 ml, 1,29 mmol) y TBTU (0,10 g, 0,31 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió una solución de 6,8-difluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D13** (0,054 g, 0,22 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera/hielo (6 x 3 ml), se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP1 12 M, 95/5 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **E7** (0,034 g, 0,08 mmol, 35% de rendimiento) en forma de un sólido de color

10 amarillo.

MS: (ES/+) m/z: 453 (M+1). C₂₄H₂₂F₂N₄OS requiere 452. ¹H RMN [el producto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 50/50) y la asignación se refiere a un solo confórmero] (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,83 - 7,89 (m, 1 H), 7,75 - 7,78 (m, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 3 H), 7,21 (t, 2 H), 6,80 - 6,90 (m, 1 H), 5,28 - 5,35 (m, 1 H), 4,69 - 4,77 (m, 1 H), 3,29 (dd, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 3,01 (dt, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 1,29 - 1,73 (m, 5 H), 0,92 - 1,04 (m, 1 H).

20

Ejemplo 8: 6-fluoro-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (E8):



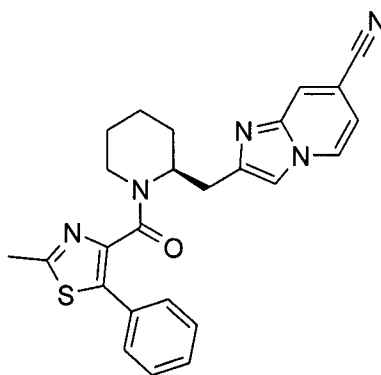
30 Una mezcla de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,0575 g, 0,262 mmol), DMF (3 ml), DIPEA (0,229 ml, 1,314 mmol) y TBTU (0,101 g, 0,315 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió una solución de 6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D14** (0,051 g, 0,219 mmol) en DMF (1 ml) y

40

66

la mezcla se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (2,5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 3,5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera/hielo (6 x 3 ml), se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP1 12 M, 95/5 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **E8** (0,036 g, 0,083 mmol, 37.9% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS: (ES/+) m/z: 435 (M+1). $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{OS}$ requiere 434. ^1H RMN [el producto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 50/50) y la asignación se refiere a un solo confórmero] (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,94 - 7,98 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 1 H), 7,18 - 7,41 (m, 5 H), 7,00 - 7,10 (m, 1 H), 5,26 - 5,34 (m, 1 H), 4,69 - 4,78 (m, 1 H), 3,21 (dd, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,90 - 2,99 (m, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 1,26 - 1,76 (m, 5 H), 0,92 - 1,05 (m, 1 H).

Ejemplo 9: 2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-7-carbonitrilo (E9):



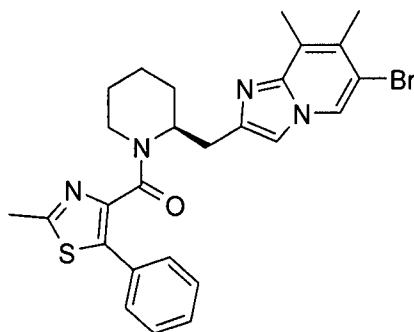
Una mezcla de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,084 g, 0,38 mmol), DMF (1 ml), DIPEA (0,33 ml, 1,92 mmol) y TBTU (0,15 g, 0,46 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió una solución de 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina-7-carbonitrilo **D15** (0,074 g, 0,31 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Flash master, de 100/0 a 80/20 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D9** (0,065 g, 0,15 mmol, 48% de rendimiento). MS: (ES/+) m/z: 442 (M+1). $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$ requiere 441. HPLC (creciente): Tr = 3,75 min.

^1H RMN [el producto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 50/50) y la asignación se refiere al confórmero individual] (500

167

MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,11 (d, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,43 -7,38 (m, 2 H), 7,25 (t, 1 H), 7,19 (t, 2 H), 6,89 (d, 1 H), 5,25 - 5,38 (m, 1 H), 4,73 (d, 1H), 3,31 (dd, 1 H), 3,09 (dd, 1 H), 2,93 (dt, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 1,23 - 1,79 (m, 5 H), 0,87 - 1,01 (m, 1 H).

Ejemplo 10: 6-bromo-7,8-dimetil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (E10):



15

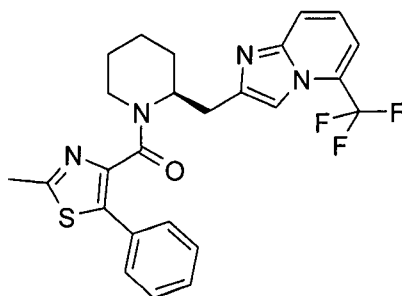
20

Una mezcla de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,074 g, 0,34 mmol), DMF (3 ml), DIPEA (0,29 ml, 1,68 mmol) y TBTU (0,13 g, 0,40 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 6-bromo-7,8-dimetil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D16** (0,090 g, 0,28 mmol) disuelta en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (3 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 4 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera/hielo (6 x 3 ml). El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP1 12M, 95/5 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **E10** (0,051 g, 0,10 mmol, 35% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS: (ES/+) m/z: 523 (M+1, 100%) y 525 (M+1, 100%). C₂₆H₂₇BrN₄OS requiere 522. ¹H RMN [el producto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 50/50) y la asignación se refiere a un solo confórmero] (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,07 - 8,12 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,18 (t, 2 H), 5,26 - 5,41 (m, 1 H), 4,72 (dd, 1 H), 3,28 - 3,38 (m, 1 H), 3,05 - 3,08 (m, 1 H), 2,94 (dt, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 1,35 - 1,76 (m, 5 H), 0,99 - 1,09 (m, 1 H).

30

35

Ejemplo 11: 2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-5-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (E11):



40

168

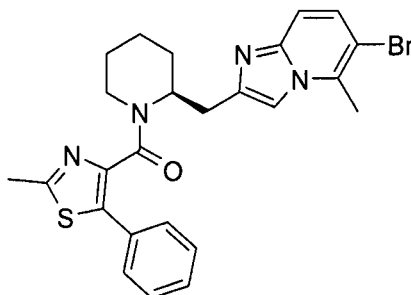
5

Una mezcla de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,056 g, 0,25 mmol), DMF (3 ml), DIPEA (0,22 ml, 1,27 mmol) y TBTU (0,098 g, 0,31 mmol) se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min, se añadió 2-[(2S)-2-piperidinilmetil]-5-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina **D17** (0,060 g, 0,21 mmol) disuelta en DMF (3 ml) y la
10 mezcla se dejó en agitación durante una noche. El producto en bruto de la reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Flash Master, de 100/0 a 90/10 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **D11** (0,020 g, 0,04 mmol, 19% de rendimiento). MS: (ES/+) m/z: 485 (M+1). $C_{25}H_{23}F_3N_4OS$ requiere 484.

^1H RMN [el producto está presente en forma de una mezcla de confórmeros
15 (proporción de aprox. 50/50) y la asignación se refiere al confórmero individual] (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,85 - 7,91 (m, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 2 H), 7,16 - 7,34 (m, 6 H), 5,26 - 5,47 (m, 1 H), 4,76 (dd, 1 H), 3,11 - 3,27 (m, 1 H), 2,84 - 3,09 (m, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 1,36 - 1,94 (m, 5 H), 0,83 - 1,07 (m, 1 H).

Ejemplo 12: 6-bromo-5-metil-2-[(2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil]metilimidazo[1,2-a]piridina (E12):
20

25



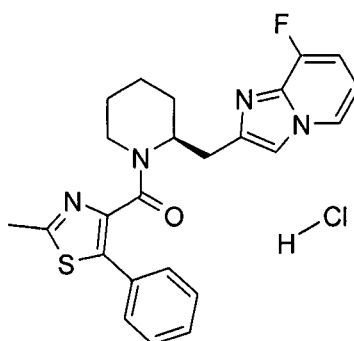
35

Una mezcla de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,074 g, 0,34 mmol), DMF (3 ml), DIPEA (0,30 ml, 1,70 mmol) y TBTU (0,13 g, 0,41 mmol) se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min, se añadió 6-bromo-5-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D18** (0,087 g, 0,28 mmol) disuelta en DMF (1 ml) y
40 la mezcla se dejó en agitación durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (3 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 4 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera/hielo (6 x 3 ml). El producto en bruto de la reacción se purificó por

169

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage SP1 12M, 95/5 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **E12** (0,003 g, 0,005 mmol, 2% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS: (ES/+) m/z: 509 (M+1, 100%) y 510 (M+1, 100%). $C_{25}H_{25}BrN_4OS$ requiere 508. ^1H RMN [el producto está presente en forma de una mezcla de confórmers (proporción de aprox. 55/45) y la asignación se refiere al confórmer secundario] (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,64 (s, 1 H), 7,19 - 7,37 (m, 4 H), 7,15 - 7,17 (m, 1 H), 7,09 (t, 2 H), 4,72 (dd, 1 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 3,20 (dd, 1 H), 2,94 - 2,99 (m, 1 H), 2,66 - 2,71 (m, 4 H), 2,32 (s, 3 H), 1,31 - 1,77 (m, 5 H), 0,70 - 0,80 (m, 1 H).

Ejemplo 13: 8-fluoro-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (E13):



A una mezcla de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (20,39 g, 93 mmol) y DMF (0,327 ml, 4,23 mmol) en DCM (350 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (18,50 ml, 211 mmol) a 0°C en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 45 min a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido de color naranja resultante se disolvió en DCM (250 ml) [solución de cloruro de acilo].

Se añadió TEA (70,70 ml, 507 mmol) a 0°C a una suspensión de la sal hidroccloruro de 8-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D58** (22,80 g) en DCM (350 ml) y la mezcla se agitó a 0°C en una atmósfera de argón durante 10 min. Se añadió gota a gota la solución de cloruro de acilo a 0°C y la reacción resultante se dejó en agitación durante 1,5 h a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (600 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 500 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 75L, de 100 de EtOAc a 100 de EtOAc/0,5 de MeOH). Las fracciones recogidas dieron la

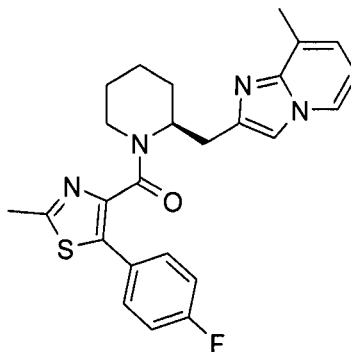
130

base libre del compuesto del título (23,80 g, 54,80 mmol, 41% de rendimiento a partir del compuesto **D2**, tres etapas). ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 55/45), sólo uno asignado] (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,28 (d, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,21 - 7,40 (m, 5 H), 6,97 (dd, 1 H), 6,71 - 6,77 (m, 1 H), 4,46 (d a, 1 H), 3,88 - 4,00 (m, 1 H), 2,97 - 3,14 (m, 2 H), 2,75 (dd, 1 H), 2,69 (s, 3 H), 0,91 - 1,74 (m, 6 H).

Este material se combinó con 0,70 g de una extracción proveniente de una reacción idéntica realizada sobre 0,90 g (3,34 mmol) del compuesto **D58**. La base libre (24,50 g, 56,40 mmol) se suspendió en éter dietílico (500 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C y se agitó en una atmósfera de argón durante 15 min. Se añadió gota a gota HCl (33,80 ml de una solución 2 M en Et₂O, 67,70 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida.

El sólido resultante se trituró con Et₂O (3 x 1 L) y después se secó durante una noche al vacío a 40°C para producir el compuesto del título **E13** (21,50 g, 45,60 mmol, 34% a partir del compuesto **D2**, cuatro etapas). MS: (ES/+) m/z: 435 (M+1-HCl). C₂₄H₂₄ClFN₄OS requiere 470.

Ejemplo 14: 2-(((2S)-1-([5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil)-2-piperidinil]metil]-8-metilimidazo[1,2-a]piridina (**E14**):



A una solución de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,021 g, 0,09 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,017 ml, 0,19 mmol) y DMF seca (0,006 ml, 0,09 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 h y después se concentró al vacío para proporcionar el cloruro de acilo que se disolvió en DCM (1 ml). La solución de cloruro de acilo se añadió a una mezcla enfriada con hielo de 8-metil-2-((2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D12** (0,020 g, 0,09 mmol) y TEA (0,04 ml, 0,26 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de

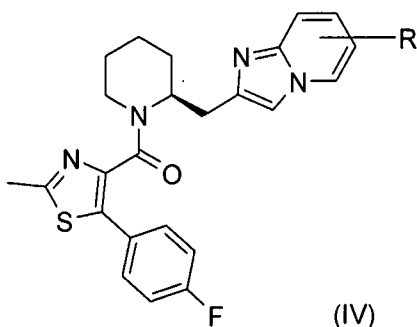
M

NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título **E14** (0,039 g, 0,08 mmol, 95% de rendimiento) en forma de un sólido de color gris. MS: (ES/+) m/z: 449 (M+1). C₂₅H₂₅FN₄OS requiere 448. UPLC: Tr = 2,23 min, pico observado: 449 (M+1).

5 ¹H RMN [el producto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 55/45) y la asignación se refiere al confórmero secundario] (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,89 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 6,88 - 6,95 (m, 1 H), 6,78 (t, 2 H), 6,60 - 6,67 (m, 1 H), 5,34 - 5,41 (m, 1 H), 3,27 - 3,38 (m, 2 H), 3,02 - 3,13 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 1,31 - 1,77 (m, 5 H), 1,08 - 1,20 (m, 1 H).

10 Los siguientes compuestos de fórmula (IV), en la que R representa una sola sustitución con R₂ o una sustitución con R₂ y R₃, ejemplos **15** a **21**, se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo **14**. Cada compuesto se obtuvo por acoplamiento de amida de la piperidina apropiada con ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico.

15



25

30 Los compuestos de los ejemplos **15** a **21** son los siguientes:

Ejemplo 15 (**E15**): 2-(((2S)-1-([5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil)-2-piperidinil)metil]-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl);

Ejemplo 16 (**E16**): 6,8-difluoro-2-(((2S)-1-([5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil)-2-piperidinil)metil]imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl);

35 Ejemplo 17 (**E17**): 6,8-dicloro-2-(((2S)-1-([5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil)-2-piperidinil)metil]imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl);

Ejemplo 18 (**E18**): 6-fluoro-2-(((2S)-1-([5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil)-2-piperidinil)metil]imidazo[1,2-a]piridina;

Ejemplo 19 (**E19**): 2-(((2S)-1-([5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil)-2-piperidinil)metil]imidazo[1,2-a]piridina-7-carbonitrilo (sal HCl);

40

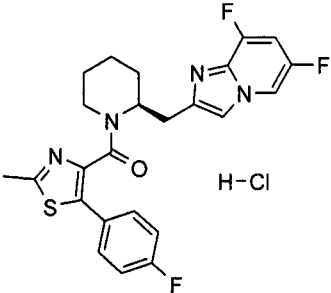
Ejemplo 20 (**E20**): 2-(((2S)-1-([5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil)-2-piperidinil)metil]-7-(metiloxi)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl);

72

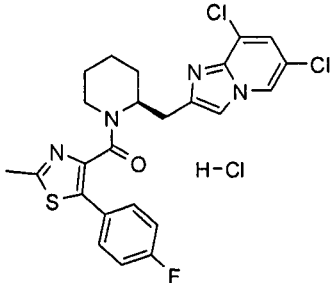
Ejemplo 21 (E21): 2-(((2S)-1-([5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil)-2-piperidinil)metil]imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo (sal HCl).

Nº	Material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E15	D8	Base libre: UPLC: Tr = 0,71 min, pico observado: 503 (M+1). C₂₅H₂₂F₄N₄OS requiere 502. Sal HCl: UPLC: Tr = 0,70 min, pico observado: 503 (M+1-HCl). C₂₅H₂₃ClF₄N₄OS requiere 538. ¹H RMN [el producto está presente en forma de una mezcla de confórmers (proporción de aprox. 60/40), sólo uno asignado] (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,94 - 9,07 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,03 - 8,18 (m, 1 H), 7,24 - 7,57 (m, 1 H), 7,05 - 7,47 (m, 4 H), 5,10 - 5,29 (m, 1 H), 4,46 (d, 1 H), 3,10 - 3,25 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 0,85 - 1,77 (m, 6 H).

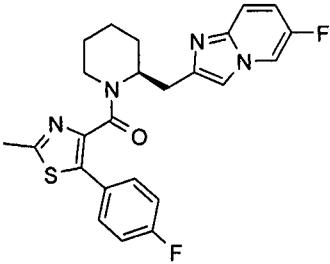
123

Nº	Material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E16	 H-Cl	Base libre: UPLC: Tr = 0,69 min, pico observado: 471 (M+1). C₂₄H₂₁F₃N₄OS requiere 470. Sal HCl: UPLC: Tr = 0,69 min, pico observado: 471 (M+1-HCl). C₂₄H₂₂ClF₃N₄OS requiere 506. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 60/40), sólo uno asignado] (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,83 - 8,90 (m, 1 H), 8,05 - 8,10 (m, 1 H), 7,75 - 7,90 (m, 1 H), 7,09 - 7,47 (m, 4 H), 5,08 - 5,23 (m, 1 H), 4,46 (d, 1 H), 2,99 - 3,25 (m, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 0,74 - 1,92 (m, 6 H).

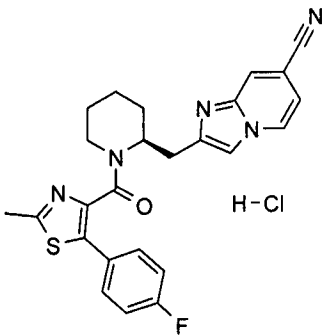
PM

Nº	Material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E17 	D10	Base libre: UPLC: Tr = 0,76 min, picos observados: 503 (M+1, 100%) y 505 (M+1, 66%). C₂₄H₂₁Cl₂FN₄OS requiere 502. Sal HCl: UPLC: Tr = 0,75 min, picos observados: 503 (M+1-HCl, 100%) y 505 (M+1-HCl, 66%). C₂₄H₂₂Cl₃FN₄OS requiere 538. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmers (proporción de aprox. 60/40), sólo uno asignado] (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 8,88 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 2 H), 7,06 - 7,13 (m, 2 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,01 - 4,09 (m, 1 H), 3,34 - 3,47 (m, 1 H), 3,04 - 3,22 (m, 1 H), 2,63 - 2,73 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 1,08 - 1,79 (m, 6 H).

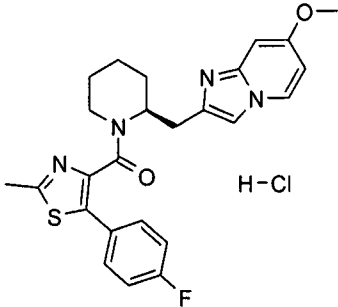
78

Nº	Material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E18 	D14	Base libre: MS: (ES/+) m/z: 453 (M+1). C₂₄H₂₂F₂N₄OS requiere 452. UPLC: Tr = 0,57 min, pico observado: 453 (M+1). ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmers (proporción de aprox. 50/50), sólo uno asignado] (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,94 - 7,99 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,00 - 7,14 (m, 1 H), 6,89 (t, 2 H), 5,21 - 5,47 (m, 1 H), 4,74 (d, 1 H), 2,87 - 3,38 (m, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 0,79 - 1,84 (m, 6 H).

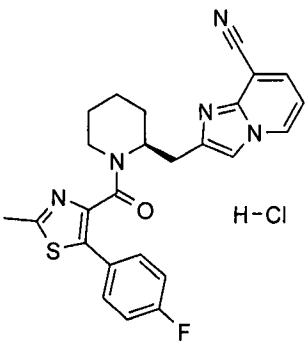
77b

Nº	Material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E19 	D15	Base libre: UPLC: Tr = 0,65 min, pico observado: 460 (M+1). C₂₅H₂₂FN₅OS requiere 459. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 55/45). La asignación se proporciona para un rotámero] (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,57 (d, 1 H), 8,01 - 8,05 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,02 - 7,49 (m, 5 H), 5,11 - 5,20 (m, 1 H), 4,48 (d, 1 H), 2,72 - 3,26 (m, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 0,77 - 1,86 (m, 6 H). Sal HCl: MS: (ES/+) m/z: 460 (M+1-HCl). C₂₅H₂₃ClFN₅OS requiere 495. HPLC (creciente): Tr = 3,84 min.

177

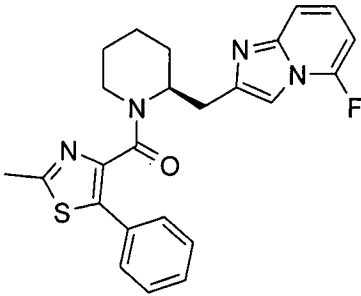
Nº	Material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E20 	D20	Base libre: HPLC (creciente): Tr = 3,78 min. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmers (proporción de aprox. 52/48) y la asignación se refiere al componente principal] (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 8,21 (d, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,26 (dd, 2 H), 7,15 (t, 2 H), 6,66 (d, 1 H), 6,47 (dd, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 3,89 - 3,98 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,97 - 3,13 (m, 2 H), 2,77 - 2,86 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 0,95 - 1,76 (m, 6 H). Sal HCl: UPLC: Tr = 0,59 min, pico observado: 465 (M+1-HCl). C₂₅H₂₆ClFN₄O₂S requiere 500.

Handwritten signature or initials.

Nº	Material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E21		Base libre: UPLC: Tr = 0,67 min, pico observado: 460 (M+1). C ₂₅ H ₂₂ FN ₅ OS requiere 459. ¹ H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de conformeros (proporción de aprox. 60/40) y la asignación se refiere al componente principal] (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,72 (d, 1 H), 7,75 - 7,80 (m, 2 H), 7,13 - 7,19 (m, 2 H), 7,07 (t, 2 H), 6,93 (t, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 4,03 - 4,11 (m, 1 H), 3,21 (dd, 1 H), 3,06 (dt, 1 H), 2,75 (dd, 1 H), 2,67 - 2,70 (m, 3 H), 0,96 - 1,78 (m, 6 H). Sal HCl: UPLC: Tr = 0,67 min, pico observado: 460 (M+1-HCl). C ₂₅ H ₂₃ ClFN ₅ OS requiere 495.

Ejemplo 22: 5-fluoro-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (E22):

5



15

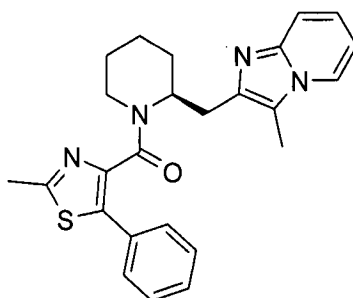
A una solución de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,021 g, 0,09 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,018 ml, 0,21 mmol) y después DMF (0,007 ml, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. El disolvente

20

m

se retiró a presión reducida, el sólido de color amarillo resultante se disolvió en DCM (1 ml) y la solución de cloruro de acilo se añadió gota a gota a una mezcla enfriada con hielo de 5-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D22** (0,020 g, 0,09 mmol) y TEA (0,04 ml, 0,26 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (1 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 12 M, 98/2 de DCM/MeOH). El compuesto del título **E22** (0,014 g, 0,03 mmol, 34% de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN [el producto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 55/45), sólo uno asignado] (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,36 - 7,45 (m, 3 H), 7,23 - 7,32 (m, 4 H), 7,12 - 7,22 (m, 1 H), 6,38 - 6,47 (m, 1 H), 4,76 (dd, 1 H), 4,00 - 4,07 (m, 1 H), 2,92 - 3,24 (m, 2 H), 2,79 (dd, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,27 - 1,80 (m, 4 H), 0,75 - 1,05 (m, 2 H).

Ejemplo 23: 3-metil-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil]imidazo[1,2-a]piridina (E23):



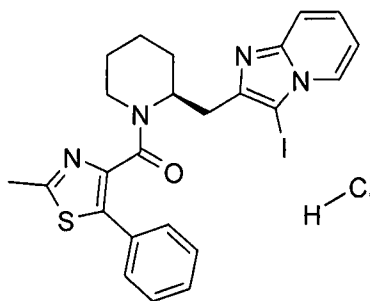
A una solución de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,00526 g, 0,024 mmol) en DCM (0,33 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,00462 ml, 0,053 mmol) y después DMF (0,001688 ml, 0,022 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida, el sólido de color amarillo resultante se disolvió en DCM (0,33 ml) y la solución de cloruro de acilo se añadió gota a gota a 0°C a una mezcla de 3-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D27** (0,005 g, 0,022 mmol) y TEA (0,00912 ml, 0,065 mmol) en DCM (0,33 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con DCM (1 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 12 M, 98/2 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título **E23** (0,008 g, 0,015 mmol, 68,2% de

180

rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento. MS: (ES/+) m/z: 431 (M+1). $C_{25}H_{26}N_4OS$ requiere 430.

^1H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 60-40), sólo uno asignado] (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,81 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,29 - 7,50 (m, 5 H), 7,08 - 7,17 (m, 1 H), 6,77 - 6,85 (m, 1 H), 4,73 (d, 1 H), 3,92 - 4,02 (m, 1 H), 3,16 (dd, 1 H), 2,99 - 3,07 (m, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H), 1,25 - 1,78 (m, 5 H), 0,72 - 0,84 (m, 1 H).

Ejemplo 24: 3-yodo-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (E24):



A una solución de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,010 g, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,009 ml, 0,10 mmol) y después DMF (0,003 ml, 0,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida, el sólido de color amarillo resultante se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió gota a gota a 0°C a una mezcla de 3-yodo-2-((2S)-2-piperidinilmetil)imidazo[1,2-a]piridina **D25** (0,014 g, 0,04 mmol) y TEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 1 h, después se diluyó con una pequeña cantidad de DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 12 M, 98/2 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron la base libre del compuesto del título (0,017 g, 0,03 mmol, 70% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. UPLC: Tr = 0,62 min, pico observado: 543 (M+1). $C_{24}H_{23}IN_4OS$ requiere 542. ^1H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 65/35), sólo uno asignado] (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 8,18 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,21 - 7,41, (m, 6 H), 6,99 (t, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 3,88 - 3,98 (m, 1 H), 2,99 - 3,20 (m, 2 H), 2,76 (dd, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 1,11 - 1,78 (m, 5 H), 0,70 - 0,98 (m, 1 H).

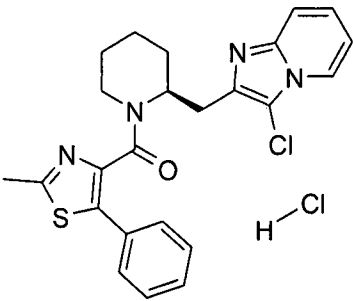
181

La base libre (0,015 g, 0,03 mmol) se disolvió en DCM anhidro (1 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió una solución 1 M de HCl en Et₂O (0,03 ml, 0,03 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et₂O anhidro, dando el compuesto del título

5 **E24** (0,016 g, 0,02 mmol, 83% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. UPLC: Tr = 0,63 min, pico observado: 543 (M+1-HCl). C₂₄H₂₄ClIN₄OS requiere 578.

Ejemplo 25: 3-cloro-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (E25):

15



A una solución de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,026 g, 0,12 mmol) en DCM (0,50 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,023 ml, 0,26 mmol) y después DMF (0,009 ml, 0,12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de cloruro de acilo se añadió gota a gota a 0°C a una mezcla de 3-cloro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D28** (0,030 g, 0,12 mmol) y TEA (0,05 ml, 0,36 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se dejó calentar a

30 temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 3 ml). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Vac Master 10 g, EtOAc y después 95/5 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron la

35 base libre del compuesto del título (0,031 g, 0,06 mmol, 53% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. UPLC: Tr = 0,69 min, picos observados: 451 (M+1, 100%) y 453 (M+1, 33%). C₂₄H₂₃ClN₄OS requiere 450.

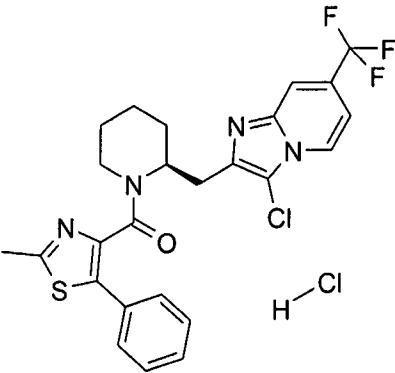
¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 65/35), sólo uno asignado] (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,18 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,21 - 7,41 (m, 6 H), 6,99 (t, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 3,88 - 3,98 (m, 1 H), 2,99 - 3,20 (m, 2 H), 2,76 (dd, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 1,11 - 1,78 (m, 5 H), 0,70 - 0,98 (m, 1 H).

40

182

A una solución de la base libre (0,031 g, 0,06 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución 1 M de HCl (0,10 ml, 0,10 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 30 min. Los volátiles se retiraron a presión reducida para dar el compuesto del título **E25** (0,034 g, 0,02 mmol, 95% de rendimiento). LC-MS: Tr = 1,90 min, picos observados 451 (M+1-HCl, 100%) y 453 (M+1-HCl, 33%). C₂₄H₂₄Cl₂N₄OS requiere 486.

Ejemplo 26: 3-cloro-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (E26):



15

25

A una solución de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,018 g, 0,08 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,016 ml, 0,18 mmol) y después DMF (0,006 ml, 0,008 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida, el sólido de color amarillo resultante se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió gota a gota a 0°C a una solución de 3-cloro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina **D30** (0,024 g, 0,08 mmol) y TEA (0,04 ml, 0,23 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage 12M, 50/50 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron la base libre del compuesto del título (0,015 g, 0,03 mmol, 36% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento. UPLC: Tr = 0,84 min, picos observados: 519 (M+1, 100%) y 521 (M+1, 33%). C₂₅H₂₂ClF₃N₄O requiere 518. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 70/30) y la asignación se refiere al componente principal] (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,39 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,14 - 7,42 (m, 6 H), 4,48 (dd, 1 H), 3,89 - 3,98 (m, 1 H), 3,23 (dd, 1 H), 3,07 (t, 1 H), 2,72 (dd, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 0,71 - 1,77 (m, 6 H). La base libre (0,014 g, 0,026 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió una solución 1 M de HCl en Et₂O (0,04 ml, 0,04

30

35

40

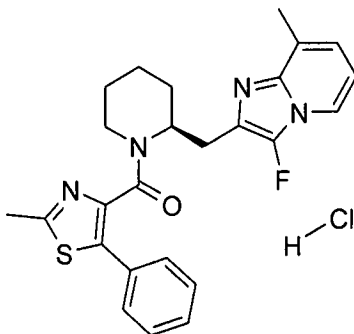
183

mmol) a 0°C y la mezcla se dejó en agitación durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et₂O anhidro para dar el compuesto del título **E26** (0,014 g, 0,023 mmol, 90% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. HPLC (creciente): Tr = 5,55 min. MS: (ES/+) m/z: 519 (M+1-HCl).

5 C₂₅H₂₃Cl₂N₄O requiere 554.

Ejemplo 27: 3-fluoro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (E27):

15



25 A una solución de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,01365 g, 0,062 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,012 ml, 0,137 mmol) y después DMF (0,00438 ml, 0,057 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido de color amarillo resultante se disolvió en DCM (1 ml). La solución de cloruro de acilo se añadió gota a gota a 0°C a una mezcla de 3-fluoro-8-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D31** (0,014 g, 0,057 mmol) y TEA (0,024 ml, 0,17 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml). Las dos fases se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 12 M, 50/50 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron la base libre del compuesto del título (0,0113 g, 0,025 mmol, 44.1% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

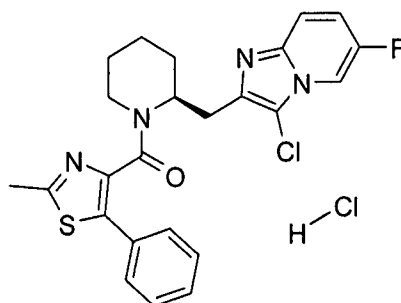
35 HPLC (creciente): Tr = 3,75 min. MS: (ES/+) m/z: 449 (M+1). UPLC: Tr = 0,62 min, pico observado: 449 (M+1). C₂₅H₂₅FN₄OS requiere 448.

40 ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmers (proporción de aprox. 65/35), sólo uno asignado] (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,98 (d, 1 H), 7,19 - 7,47 (m, 5 H), 6,93 (d, 1 H), 6,80 (t, 1 H), 4,45 - 4,52 (m, 1 H), 3,85 - 3,93 (m, 1 H), 3,09 - 3,20 (m, 1 H), 3,00 (td, 1 H), 2,60 - 2,71 (m, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 0,75 -

1,74 (m, 6 H).

La base libre (0,0113 g, 0,025 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió una solución 1 M de HCl en Et₂O (0,038 ml, 0,038 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et₂O anhidro, dando el compuesto del título **E27** (0,0117 g, 0,024 mmol, 95% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. HPLC (creciente): Tr = 3,75 min. MS: (ES/+) m/z: 449 (M+1-HCl). UPLC: Tr = 0,62 min, pico observado: 449 (M+1-HCl). C₂₅H₂₆ClFN₄OS requiere 484.

Ejemplo 28: 3-cloro-6-fluoro-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (E28):



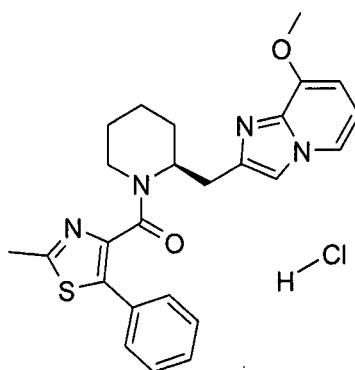
A una solución de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,041 g, 0,19 mmol) en DCM anhidro (1 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,011 ml, 0,13 mmol) y después DMF (0,02 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM seco (1 ml). La solución de cloruro de acilo se añadió gota a gota a 0°C a una mezcla de 3-cloro-6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D33** (0,045 g, 0,17 mmol) y TEA (0,032 ml, 0,23 mmol) en DCM anhidro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se recogió con un tubo separador de fases y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 12M, de 100/0 a 50/50 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron la base libre del compuesto del título (0,045 g, 0,10 mmol, 57% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

HPLC (creciente): Tr = 4,23 min. UPLC: Tr = 0,75 min, picos observados: 469 (M+1, 100%) y 471 (M+1, 33%). C₂₄H₂₂ClFN₄OS requiere 468. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de conformeros (proporción de aprox. 70/30), sólo uno asignado] (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,40 (dd, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,19 - 7,45 (m, 6 H), 4,48 (dd, 1 H), 3,91 - 3,99 (m, 1 H), 3,01 - 3,17 (m, 2 H), 2,73 (dd, 1 H),

185

2,44 (s, 3 H), 0,81 - 1,74 (m, 6 H). La base libre (0,045 g, 0,096 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y Et₂O (1 ml), después se añadió una solución 1 M de HCl en Et₂O (0,11 ml, 0,11 mmol) y la mezcla se dejó en agitación. Después de la retirada del disolvente y la trituración con Et₂O se obtuvo el compuesto del título **E28** (0,045 g, 0,09 mmol, 90% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. HPLC (creciente): Tr = 4,17 min. UPLC: Tr = 0,75 min, picos observados: 469 (M+1-HCl, 100%) y 471 (M+1-HCl, 33%). C₂₄H₂₃Cl₂FN₄OS requiere 504.

Ejemplo 29: 8-(metiloxi)-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (E29):



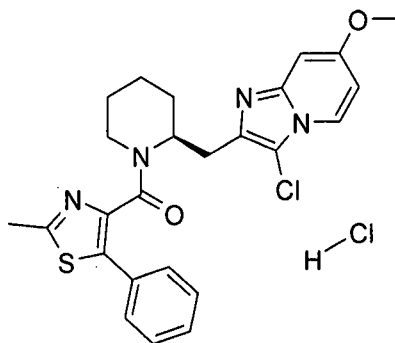
A una solución de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,021 g, 0,10 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,020 ml, 0,23 mmol) y después una gota de DMF y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM. La solución de cloruro de acilo se añadió gota a gota a 0°C a una mezcla de 8-(metiloxi)-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D35** (0,024 g, 0,10 mmol) y TEA (0,040 ml, 0,29 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Flash Master, Cy/EtOAc 50/50 y después 99/1 de DCM/MeOH). Las fracciones recogidas dieron la base libre del compuesto del título (0,004 g, 0,009 mmol, 9% de rendimiento). HPLC (creciente): Tr = 3,60 min.

MS: (ES/+) m/z: 447 (M+1). C₂₅H₂₆N₄O₂S requiere 446. La base libre (0,004 g, 0,009 mmol) se disolvió en DCM (0,50 ml) y Et₂O (0,50 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió una solución 1 M de HCl en Et₂O (0,019 ml, 0,019 mmol) y la mezcla se dejó en agitación. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título **E29** (0,005 g, 0,009 mmol, 99% de rendimiento).

186

UPLC: Tr = 0,57 min, pico observado: 447 (M+1-HCl). $C_{25}H_{27}ClN_4O_2S$ requiere 482.

Ejemplo 30: 3-cloro-7-(metiloxi)-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (E30):



10

20

A una solución de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,013 g, 0,06 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió DMF (0,005 ml, 0,06 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (0,012 ml, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (1 ml). La solución de cloruro de acilo se añadió gota a gota a 0°C a una mezcla de 3-cloro-7-(metiloxi)-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D37** (0,017 g, 0,06 mmol) y TEA (0,025 ml, 0,18 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se diluyó con DCM (2 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 ml). La fase orgánica se separó a través de un tubo separador de fases y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Vac Master, EtOAc). Las fracciones recogidas dieron la base libre del compuesto del título (0,012 g, 0,02 mmol, 36% de rendimiento). UPLC: Tr = 0,75 min, picos observados: 481 (M+1, 100%) y 483 (M+1, 33%). $C_{25}H_{25}ClN_4O_2S$ requiere 480. ^1H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 60/40) y la asignación se refiere al componente principal] (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 8,04 (d, 1 H), 7,23 - 7,43 (m, 5 H), 6,86 (s, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 3,88 - 3,96 (m, 1 H), 3,81 - 3,84 (m, 3 H), 2,96 - 3,05 (m, 2 H), 2,72 (dd, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 0,74 - 1,69 (m, 6 H). La base libre (0,010 g, 0,021 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y se

añadió una solución 1 M de HCl en Et_2O (0,031 ml, 0,031 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título **E30** (0,011 g, 0,019 mmol, 92% de rendimiento).

25

30

35

40

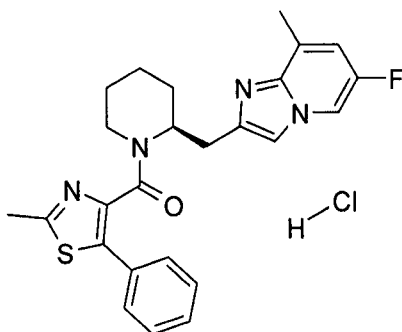
HPLC (creciente): Tr = 4,03 min.

187

Ejemplo 31a: 6-fluoro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (E31a):

5

15



A una solución de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,0195 g, 0,089 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,017 ml, 0,196 mmol) y después DMF (0,00626 ml, 0,081 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido de color amarillo resultante se disolvió en DCM (1 ml). La solución de cloruro de acilo se añadió gota a gota a 0°C a una mezcla de 6-fluoro-8-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D40a** (0,020 g, 0,081 mmol) y TEA (0,034 ml, 0,243 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 12 M, 50/50 de Cy/EtOAc). Las fracciones recogidas dieron la base libre del compuesto del título (0,033 g, 0,066 mmol, 82% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

UPLC: Tr = 0,58 min, pico observado: 449 (M+1). C₂₅H₂₅FN₄OS requiere 448.

¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de 2 confórmeros (proporción de aprox. 55/45), sólo uno asignado] (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,43 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,07 - 7,44 (m, 5 H), 6,96 (d, 1 H), 4,32 - 4,55 (m, 1 H), 3,88 - 4,16 (m, 1 H), 3,16 - 3,24 (m, 1 H), 2,93 - 3,16 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 0,72 - 1,78 (m, 6 H).

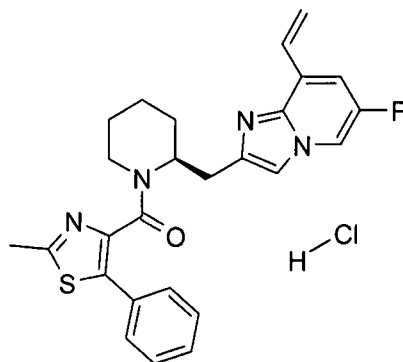
La base libre (0,030 g, 0,067 mmol) se disolvió en DCM anhidro (1 ml), después se añadió una solución 1 M de HCl en Et₂O (0,10 ml, 0,10 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et₂O anhidro para producir el compuesto del título **E31a** (0,032 g, 0,059 mmol, 89% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. UPLC: Tr = 0,60 min, pico observado: 449 (M+1-HCl). C₂₅H₂₆ClFN₄OS requiere 484.

40

1586

Ejemplo 31b: 6-fluoro-8-metil-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (E31b):

En un reactor de 2 l (recipiente 1) se suspendió ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (158 g, 0,72 mol) en acetato de isopropilo (1 l) y se añadió carbonato potásico (190 g, 1,37 mol). La mezcla se agitó a 20°C durante 20 min. Se añadió cloruro de pivaloilo (92 ml, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. En un reactor de 5 l (recipiente 2) se suspendió dihidrocloruro de 6-fluoro-8-metil-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D40b** (200 g, 0,62 mol) en acetato de isopropilo (1 l) después de la adición de carbonato potásico (198 g, 1,42 mol) y agua (1 l). El sistema bifásico se agitó a 20°C durante 20 min. El contenido del recipiente 1 se transfirió al recipiente 2, lavando la línea con acetato de isopropilo (400 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 2 h y después a 40°C durante 1 h. Después de la refrigeración, se dejó que las fases se separaran (20 min). La fase acuosa se desechó. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 1 l). La capa orgánica se concentró al vacío hasta alcanzar un volumen de 600 ml. La solución se dejó proceder a 20°C durante 14 h. Se produjo la precipitación. Se añadió lentamente heptano (2 l) y la suspensión de color pardo resultante se dejó proceder a 0°C durante 5 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 85/15 de heptano/acetato de isopropilo (400 ml) y heptano (800 ml) y después se secó a 40°C durante 18 h para producir el compuesto del título **E31** (249 g, 0,55 mol, 89% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo pálido. HPLC (ascendente, método de 3 min): Tr = 1,95 min. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de 2 conformeros (proporción de aprox. 55/45), sólo uno asignado] (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,40 - 8,46 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,09 - 7,43 (m, 5 H), 6,95 (d, 1 H), 4,40 - 4,50 (m, 1 H), 3,97 - 4,10 (m, 1 H), 2,94 - 3,17 (m, 2 H), 2,70 - 2,78 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 0,82 - 1,78 (m, 6 H).

Ejemplo 32: 8-etenil-6-fluoro-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (E32):

184

A una solución de ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,017 g, 0,08 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,013 ml, 0,15 mmol) y una
5 cantidad catalítica de DMF anhidra. La solución se dejó en agitación durante 1 h, después los volátiles se retiraron al vacío y el cloruro de acilo en bruto se disolvió en DCM (1 ml). La solución se añadió gota a gota a una mezcla enfriada con hielo de 8-etenil-6-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D43** (0,016 g, 0,06 mmol) y TEA (0,044 ml, 0,31 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en
10 agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se diluyó con DCM y se lavó 3 veces con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó a través de un tubo separador de fases y se concentró. El producto en bruto (espuma de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Flash Master 10 g, de 100/0 a 99/1 de DCM/MeOH) y después por MDAP Fraction Lynx para producir la
15 base libre del compuesto del título (0,009 g, 0,02 mmol, 30% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. UPLC: Tr = 0,63 min, pico observado: 461 (M+1). $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{OS}$ requiere 460. La base libre (0,009 g, 0,02 mmol) se disolvió en Et_2O (1 ml) y se añadió una solución 1 M de HCl en Et_2O (0,30 ml, 0,30 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min. Los volátiles se
20 retiraron al vacío y el residuo se trituró varias veces con Et_2O para dar el compuesto del título **E32** (0,009 g, 0,02 mmol, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. HPLC (creciente): Tr = 3,79 min.

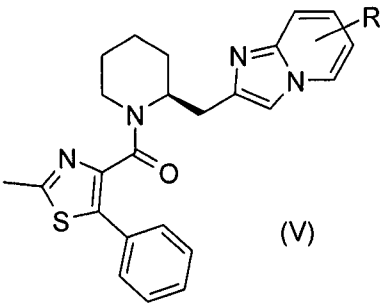
UPLC: Tr = 0,63 min, pico observado: 461 (M+1-HCl). $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{OS}$ requiere 496.

25 ^1H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 70/30), sólo uno asignado] (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,91 - 9,17 (m, 1 H), 7,93 - 8,40 (m, 1 H), 7,13 - 7,46 (m, 6 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 5,84 (d, 1 H), 4,41 - 4,48 (m, 1 H), 4,02 - 4,09 (m, 1 H), 3,52 - 3,64 (m, 1 H), 3,06 - 3,25 (m, 1 H), 2,65 - 2,71 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,13 - 1,74 (m, 5 H), 0,72 - 0,96 (m, 1
30 H).

Los siguientes compuestos de fórmula (V), en la que R representa una sola sustitución con R_2 o una sustitución con R_2 y R_3 , se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 32. Cada compuesto se obtuvo por acoplamiento de amida de la piperidina apropiada con ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico.

190

10



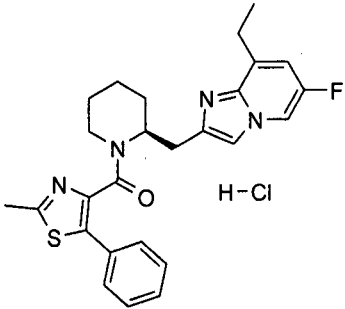
15

Los compuestos de los ejemplos 33 a 38 son los siguientes:

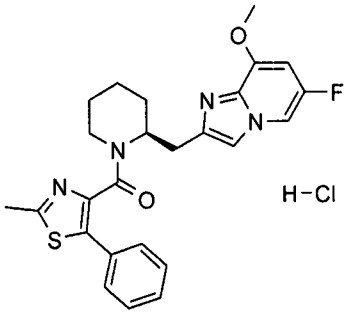
- Ejemplo 33 (E33): 8-etil-6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil}metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl);
- Ejemplo 34 (E34): 6-fluoro-8-(metiloxi)-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil}metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl);
- Ejemplo 35 (E35): [6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil}metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]metanol (sal HCl);
- Ejemplo 36 (E36): 6-fluoro-8-[(metiloxi)metil]-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil}metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl);
- Ejemplo 37 (E37): 8-cloro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil}metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl);
- Ejemplo 38 (E38): 2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil}metil)-8-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl).

Nº	material de partida de piperidina	Datos de caracterización

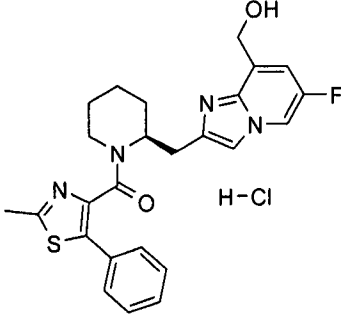
191

Nº	material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E33 	D45	Base libre: HPLC (creciente): Tr = 4,19 min. UPLC: Tr = 0,61 min, pico observado: 463 (M+1). C₂₆H₂₇FN₄OS requiere 462. Sal HCl: HPLC (creciente): Tr = 4,19 min. UPLC: Tr = 0,56 min, pico observado: 463 (M+1-HCl). C₂₆H₂₈ClFN₄OS requiere 498.

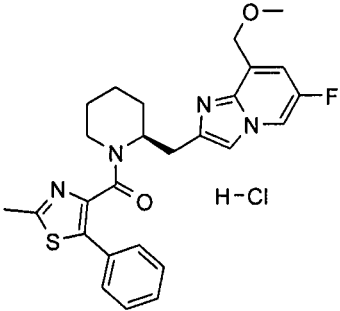
192

Nº	material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E34 	D49	Base libre: HPLC (creciente): Tr = 3,67 min. UPLC: Tr = 0,58 min, pico observado: 465 (M+1). C₂₅H₂₅FN₄O₂S requiere 464. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 50/50), sólo uno asignado] (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 8,20 - 8,24 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,20 - 7,41 (m, 5 H), 6,67 (dd, 1 H), 4,42 - 4,49 (m, 1 H), 3,85 - 3,92 (m, 4 H), 2,93 - 3,13 (m, 2 H), 2,75 (dd, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 1,25 - 1,78 (m, 5 H), 0,83 - 1,06 (m, 1 H). Sal HCl: UPLC: Tr = 0,58 min, pico observado: 465 (M+1-HCl). C₂₅H₂₆ClFN₄O₂S requiere 500.

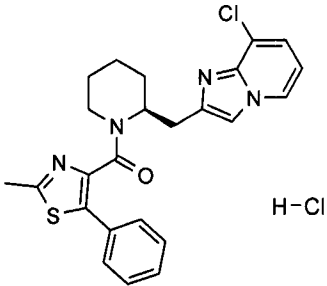
99B

Nº	material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E35 	D51	Base libre: HPLC (creciente): Tr = 3,50 min. UPLC: Tr = 0,56 min, pico observado: 465 (M+1). C₂₅H₂₅FN₄O₂S requiere 464. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmers (proporción de aprox. 55/45) y la asignación se refiere al componente principal] (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 8,45 – 8,49 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,03 – 7,42 (m, 6 H), 5,43 (t, 1 H), 4,67 (dd, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 4,44 (d, 1H), 3,94 – 4,02 (m, 1 H), 2,96 – 3,05 (m, 2 H), 2,70 (dd, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 0,88 – 1,71 (m, 6 H). Sal HCl: HPLC (creciente): Tr = 3,52 min.

194

Nº	material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E36 	D53	Base libre: HPLC (creciente): Tr = 3,73 min. UPLC: Tr = 0,60 min, pico observado: 479 (M+1). C₂₆H₂₇FN₄O₂S requiere 478. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 55/45) y la asignación se refiere al componente principal] (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 8,51 – 8,55 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 6,94 – 7,41 (m, 6 H), 4,40 – 4,62 (m, 3 H), 3,96 – 4,10 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,04 – 3,12 (m, 1 H), 2,95 – 3,04 (m, 1 H), 2,71 (dd, 1 H), 2,51 (s, 3H), 0,86- 1,79 (m, 6 H). Sal HCl: HPLC (creciente): Tr = 3,75 min. UPLC: Tr = 0,61 min, pico observado: 479 (M+1-HCl). C₂₆H₂₈ClFN₄O₂S requiere 514.

pd5

Nº	material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E37 	D55	Base libre: UPLC: Tr = 0,58 min, picos observados: 451 (M+1, 100% y 453 (M+1, 33%). C₂₄H₂₃ClN₄OS requiere 450. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 55/45), sólo uno asignado] (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 8,41 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,11 - 7,47 (m, 6 H), 6,75 (t, 1 H), 4,50 (dd, 1 H), 3,84 - 4,05 (m, 1 H), 2,83 - 3,28 (m, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 0,75 - 1,75 (m, 6 H). Sal HCl: HPLC (creciente): Tr = 3,56 min. MS: (ES/+) m/z: 451 [M+1-HCl] y 453 [M+1-HCl]. C₂₄H₂₄Cl₂N₄OS requiere 486.

196

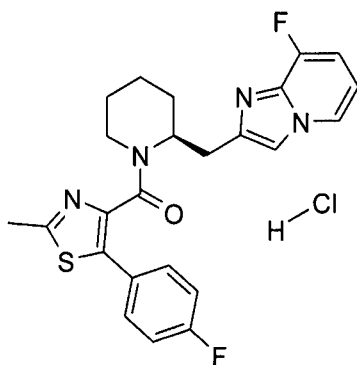
Nº	material de partida de piperidina	Datos de caracterización
E38	D57	Base libre: UPLC: Tr = 0,63 min, picos observados: 515 (M+1). C₂₆H₂₅F₃N₄O₂S requiere 514. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmers (proporción de aprox. 55/45) y la asignación se refiere al componente principal] (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 8,12 (dd, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,19 – 7,40 (m, 5 H), 6,65 – 6,72 (m, 2 H), 4,84 – 4,95 (m, 2 H), 4,45 (dd, 1 H), 3,87 - 3,94 (m, 1 H), 2,89 – 3,03 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H), 2,44 (s, 3 H), 1,21 – 1,73 (m, 5 H), 0,85 – 0,98 (m, 1 H). Sal HCl: HPLC (creciente): Tr = 3,95 min. UPLC: Tr = 0,63 min, pico observado: 515 (M+1-HCl). C₂₆H₂₆ClF₃N₄O₂S requiere 550.

Ejemplo 39: 8-fluoro-2-(((2S)-1-([5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil)-2-piperidinil)metil]imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl) (E39):

197

5

15



A una solución de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,39 g, 1,65 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,32 ml, 3,63 mmol) y DMF seca (0,12 ml, 1,50 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min y después se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo/naranja que se disolvió en DCM (5 ml). La solución de cloruro de acilo se añadió gota a gota a una mezcla enfriada con hielo de hidrócloruro de 8-fluoro-2-[(2S)-2-piperidinilmetil]imidazo[1,2-a]piridina **D58** (0,35 g, 1,50 mmol) y TEA (0,63 ml, 4,50 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 5 ml). La capa orgánica se separó a través de un tubo separador de fases y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en NH por cromatografía ultrarrápida (Biotage 40M, de 100/0 a 20/80 de c-Hex/EtOAc) para producir la base libre del compuesto del título (0,52 g, 1,14 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. UPLC: Tr = 0,83 min, pico observado: 453 (M+1). C₂₄H₂₂F₂N₄OS requiere 452.

¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de conformeros (proporción de aprox. 55/45) y la asignación se refiere al componente principal] (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,25 (dd, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,21 (dd, 2 H), 7,09 (t, 2 H), 6,91 – 6,99 (m, 1 H), 6,69 – 6,76 (m, 1 H), 4,41 – 4,50 (m, 1 H), 3,94 – 4,02 (m, 1 H), 2,88 – 3,25 (m, 2 H), 2,71 – 2,80 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 1,37 – 1,80 (m, 4 H), 0,80 – 1,34 (m, 2 H).

La base libre (0,52 g, 1,14 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió una solución 1 M de HCl en Et₂O (1,50 ml, 1,50 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con Et₂O (3 ml). Después de la retirada del disolvente, el residuo se secó a 50°C a presión reducida durante 48 h para producir el compuesto del título

198

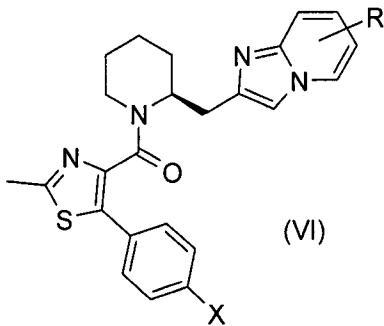
E39 (0,56 g, 1,14 mmol, 76% de rendimiento a partir del compuesto **D19**, dos etapas) en forma de un sólido de color blanco.

MS: (ES/+) m/z: 453 (M+1-HCl). C₂₄H₂₃ClF₂N₄OS requiere 486.

Los siguientes compuestos de fórmula (VI), en la que X representa H o F y R representa una sola sustitución con R₂ o una sustitución con R₂ y R₃, se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 39. Cada compuesto se obtuvo por acoplamiento de amida entre la piperidina apropiada y cloruro de 2-metil-5-aryl-1,3-tiazol-4-carbonilo. Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico especialista.

10

20



25

Los compuestos de los ejemplos 40 a 42 son los siguientes:

Ejemplo 40 (**E40**): 8-fluoro-3-metil-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl);

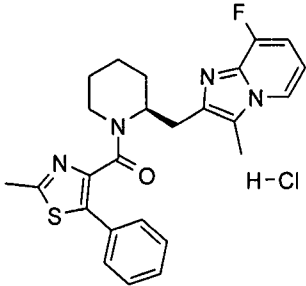
Ejemplo 41 (**E41**): 8-fluoro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)-3-metilimidazo[1,2-a]piridina (sal HCl);

30

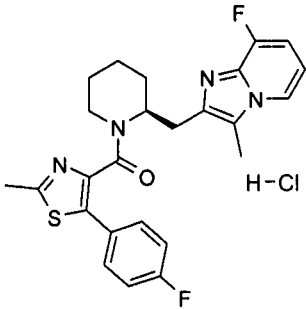
Ejemplo 42 (**E42**): hidrocloruro de 3-cloro-8-metil-2-((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina (sal HCl).

Nº	Reactivos de acoplamiento de amida	Datos de caracterización

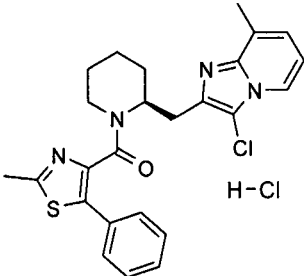
199

Nº	Reactivos de acoplamiento de amida	Datos de caracterización
E40 	D61 y cloruro de 2-metil-5-fenil- 1,3-tiazol-4- carbonilo	Base libre: UPLC: Tr = 0,85 min, pico observado: 449 (M+1). C₂₅H₂₅FN₄OS requiere 448. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confómeros (proporción de aprox. 60/40), sólo uno asignado] (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 7,95-8,18 (m, 1H), 7,20-7,45 (m, 5H), 6,96-7,19 (m, 1H), 6,75-6,95 (m, 1H), 4,46 (d a, 1H), 3,80-3,91 (m, 1H), 2,99-3,26 (m, 2H), 2,74 (dd, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 0,65-1,80 (m, 6H). Sal HCl: HPLC (creciente): Tr = 4,74 min, MS: (ES/+) m/z: 449 (M+1-HCl). C₂₅H₂₆ClFN₄OS requiere 484.

200

Nº	Reactivos de acoplamiento de amida	Datos de caracterización
E41 	D61 y cloruro de 5-(4-fluorofenil)- 2-metil-1,3-tiazol- 4-carbonilo	Base libre: UPLC: Tr = 0,86 min, pico observado: 467 (M+1). C₂₅H₂₄F₂N₄OS requiere 466. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmers (proporción de aprox. 60/40), sólo uno asignado] (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,90-8,03 (m, 1H), 7,08-7,48 (m, 4H), 6,73-7,07 (m, 2H), 4,46 (d a, 1H), 3,80-3,91 (m, 1H), 2,99-3,26 (m, 2H), 2,74 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 0,65-1,80 (m, 6H). Sal HCl: HPLC (creciente): Tr = 4,78 min, MS: (ES/+) m/z: 467 (M+1-HCl). C₂₅H₂₅ClF₂N₄OS requiere 502.

201

Nº	Reactivos de acoplamiento de amida	Datos de caracterización
E42 	D63 y cloruro de 2-metil-5-fenil- 1,3-tiazol-4- carbonilo	Base libre: HPLC (creciente): Tr = 3,85 min, MS: (ES/+) m/z: 465 (M+1). C₂₅H₂₅ClN₄OS requiere 464. ¹H RMN [el compuesto está presente en forma de una mezcla de confórmeros (proporción de aprox. 70/30) y la asignación se refiere al componente principal] (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,02 (d, 1 H), 7,14 - 7,47 (m, 5 H), 7,04 (d, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 3,91 - 4,09 (m, 1 H), 2,95 - 3,27 (m, 2 H), 2,71 (dd, 1 H), 2,31-2,40 (m, 6 H), 0,71 - 1,77 (m, 6 H). Sal HCl: HPLC (creciente): Tr = 4,78 min, MS: (ES/+) m/z: 467 (M+1-HCl). C₂₅H₂₅ClF₂N₄OS requiere 502.

Ejemplo 43: Determinación de la afinidad antagonista en los receptores 1 y 2 de orexina humanos usando FLIPR

Cultivo Celular

5 Se mantuvieron en cultivo células de ovario de hámster chino (CHO) adherentes, que expresaban de forma estable los receptores de orexina de tipo 1 ó 2 humanos recombinantes o células de leucemia basofila de rata (RBL) que expresaban de manera

902

estable receptores de orexina de tipo 1 ó 2 de rata recombinantes en medi esencial mínimo Alfa (Gibco/Invitrogen, nº de catálogo; 22571-020), suplementado con suero bovino fetal descomplementado al 10% (Life Technologies, nº de cat. 10106-078) y 400 µg/ml de Geneticina G418 (Calbiochem, nº de cat 345810). Las células se cultivaron como monocapas con 95%:5% de aire:CO₂ a 37°C.

Las secuencias de los receptores de orexina humana de tipo 1, orexina humana de tipo 2, orexina de rata de tipo 1 y orexina de rata de tipo 2 usadas en este ejemplo fueron como se publica en Sakurai, T. et al (1998) Cell, 92 págs. 573 a 585, con la excepción de que la secuencia del receptor de orexina de tipo 1 humana usada tenía el resto aminoacídico alanina en la posición 280 y no glicina como se presenta en Sakurai et al.

Medición de [Ca²⁺], usando el FLIPR™

Se sembraron células en placas negras de 384 pocillos de fondo transparente (densidad de 20.000 células por pocillo) en medio de cultivo como se ha descrito anteriormente y se mantuvieron durante una noche (95%:5% de aire:CO₂ a 37°C). El día del experimento, se retiró el medio de cultivo y las células se lavaron tres veces con tampón convencional (NaCl, 145 mM; KCl, 5 mM; HEPES, 20 mM; glucosa, 5,5 mM; MgCl₂, 1 mM; CaCl₂, 2 mM) al que se le había añadido Probenecid 2,5 mM. Las placas después se incubaron a 37°C durante 60 minutos en la oscuridad con colorante FLUO-4AM 1 µM para permitir la captación por la célula de FLUO-4AM, que posteriormente se convierte por esterasas intracelulares en FLUO-4, que no puede dejar las células. Después de la incubación, las células se lavaron tres veces con tampón convencional para retirar el colorante extracelular y se dejaron 30 µl de tampón en cada pocillo después del lavado.

Los compuestos de la invención se ensayaron en un intervalo de concentraciones de ensayo finales de 1,66x10⁻⁵M a 1,58x10⁻¹¹M. Los compuestos de la invención se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración de solución madre de 10 mM. Las soluciones madre se diluyeron en serie con DMSO y se transfirió 1 µl de cada dilución a una placa de compuesto de 384 pocillos. Inmediatamente antes de introducir el compuesto en las células, se añadió solución tampón (50 µl/pocillo) a esta placa. Para permitir la estimulación con agonista de las células, se diluyó una placa madre que contenía una solución de orexina A humana (hOrexina A) con tampón hasta la concentración final justo antes del uso. Esta concentración final de hOrexina A era equivalente a la CE80 calculada para la potencia agonista de hOrexina A en este sistema de ensayo. Este valor se obtuvo ensayando hOrexina A en una curva de

703

respuesta a la concentración (al menos 16 réplicas) el mismo día del experimento.

Las células cargadas después se incubaron durante 10 min a 37°C con compuesto de ensayo. Las placas después se pusieron en un FLIPR™ (Molecular Devices, UK) para controlar la fluorescencia de las células ($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$) (Sullivan E, Tucker EM, Dale IL. Measurement of $[\text{Ca}^{2+}]_i$ using the fluometric imaging plate reader (FLIPR). En: Lambert DG (ed.), *Calcium Signaling Protocols*. New Jersey: Humana Press, 1999, 125-136). Se tomó una lectura de fluorescencia basal durante un periodo de 5 a 10 segundos, y después se añadieron 10 μL de solución de hOrexina A CE80. Después se leyó la fluorescencia durante un periodo de 45 minutos.

10 *Análisis de los Datos*

Se midieron las respuestas funcionales usando FLIPR como intensidad máxima de fluorescencia menos la fluorescencia basal y se expresó como un porcentaje de una respuesta inducida por orexina A no inhibida en la misma placa. Se realizaron estimaciones de parámetros y ajustes de curvas repetidos usando un modelo logístico de cuatro parámetros y Microsoft Excel (Bowen WP, Jerman JC. Nonlinear regression using spreadsheets. *Trends Pharmacol. Sci.* 1995; **16**: 413-417). Los valores de afinidad de antagonistas (CI_{50}) se convirtieron en valores de pK_i funcionales usando una corrección de Cheng-Prusoff modificada (Cheng YC, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* 1973, **22**: 3099-3108).

$$\text{fpKi} = -\log \frac{(\text{CI}_{50})}{\left(2 + \left(\frac{[\text{agonista}]}{(\text{CE}_{50})} \right)^n \right)^{1/n} - 1}$$

Donde [agonista] es la concentración de agonista, CE_{50} es la concentración de agonista que proporciona una actividad de 50% obtenida a partir de la curva de dosis de agonista-respuesta y n = pendiente de la curva de dosis-respuesta. Cuando $n = 1$ la ecuación se transforma en la ecuación de Cheng-Prusoff más conocida.

Los compuestos de los ejemplos 1 a 42 se ensayaron de acuerdo con el método del ejemplo 43. Todos los compuestos dieron valores de fpKi de 8,0 a 10,0 en el receptor de orexina de tipo 1 humano clonado (que tenía el resto aminoacídico alanina en la posición 280 y no glicina) y de 6,1 a 9,4 en el receptor de orexina de tipo 2 humano clonado.

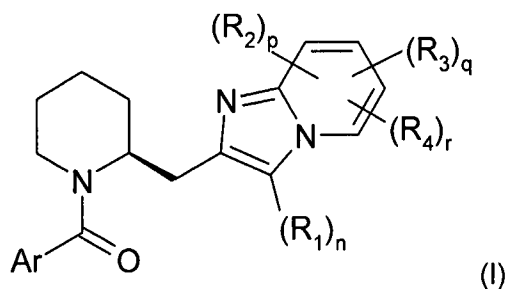
Los compuestos de los ejemplos 13 y 31 se ensayaron de acuerdo con el

método del ejemplo 43 en el receptor OX1 de rata clonado y en el receptor OX2 de rata clonado y dieron valores de pK_i de 9,0 a 8,3 y de 9,0 a 9,5 respectivamente.

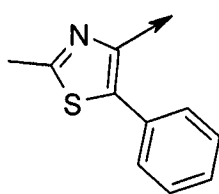
205

REIVINDICACIONES

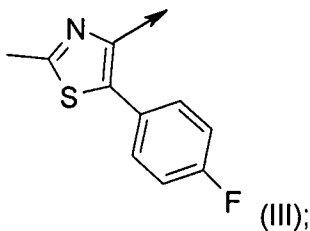
1. Un compuesto de fórmula (I):



- 5 en la que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en las fórmulas:



y



donde

R_1 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^5R^6 , donde R^5 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^6 es H o alquilo (C_{1-4});

- 10 R_2 es alquilo (C_{1-4}), alqueno (C_{1-4}), HO-alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^7R^8 , donde R^7 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^8 es H o alquilo (C_{1-4});

R_3 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^9R^{10} , donde R^9 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^{10} es H o alquilo (C_{1-4});

- 15 R_4 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, $NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} es H o alquilo (C_{1-4}) y R^{12} es H o alquilo (C_{1-4});

n es 0 ó 1;

p es 0 ó 1;

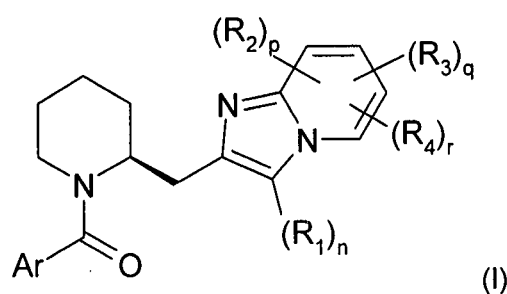
q es 0 ó 1;

- 20 r es 0 ó 1;

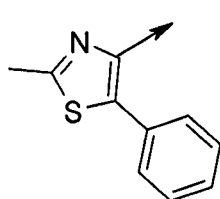
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 2 Un compuesto de fórmula (I):

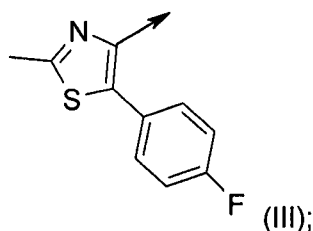
906



en la que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en las fórmulas:



y



donde

- 5 R_1 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^5R^6 , donde R^5 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^6 es H o alquilo (C_{1-4});
 R_2 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^7R^8 , donde R^7 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^8 es H o alquilo (C_{1-4});
 R_3 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, NR^9R^{10} , donde R^9 es H o alquilo (C_{1-4}) y R^{10} es H o alquilo (C_{1-4});
 10 R_4 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), CN, $NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} es H o alquilo (C_{1-4}) y R^{12} es H o alquilo (C_{1-4}); n es 0 ó 1;
 p es 0 ó 1;
 15 q es 0 ó 1;
 r es 0 ó 1;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, en el
 20 que R_1 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}) o CN;
 R_2 es alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{1-4}), HO-alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}) o CN;
 R_3 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}) o CN;
 25 R_4 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), haloalcoxi (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}) o CN;

n es 0 ó 1;

p es 0 ó 1;

q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar es un grupo de fórmula (II).

10

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar es un grupo de fórmula (III).

15 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R₁ es alquilo (C₁₋₄) o halo.

20 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁ es metilo o un halógeno seleccionado entre flúor, cloro o yodo.

25 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0.

25

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 1 y q y r son los dos 0.

30 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p y q son los dos 1 y r es 0.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₂ y R₃ son los dos halo.

35 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11, o una

908

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_2 y R_3 son los dos cloro.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_2 y R_3 son los dos flúor.
- 5
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_2 es alquilo y R_3 es halo.
- 10
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_2 es alquilo en la posición 8 del anillo de imidazopiridina y R_3 es halo en la posición 6 del anillo de imidazopiridina.
- 15
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_2 es metilo y R_3 es flúor.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_2 es metilo en la posición 8 del anillo de imidazopiridina y R_3 es flúor en la posición 6 del anillo de imidazopiridina.
- 20
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0, p es 1, q y r son los dos 0 y R_2 es alquilo (C_{1-4}), halo, haloalquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}) o CN.
- 25
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_2 es metilo, flúor, trifluorometilo, metiloxi o CN.
20. Un compuesto de fórmula (I) que se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 2-(((2S)-1-{{5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il}carbonil}-2-piperidinil)metil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 2-(((2S)-1-{{2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il}carbonil}-2-piperidinil)metil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 2-(((2S)-1-{{2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il}carbonil}-2-piperidinil)metil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

6,8-dicloro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6,8-difluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-7-carbonitrilo;

6-bromo-7,8-dimetil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-5-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

6-bromo-5-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

6,8-difluoro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6,8-dicloro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6-fluoro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-7-carbonitrilo;

2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)-7-(metiloxi)imidazo[1,2-a]piridina;

210

2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo;

5-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-yodo-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-cloro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-cloro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-fluoro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-cloro-6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-(metiloxi)-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

3-cloro-7-(metiloxi)-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6-fluoro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-etenil-6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-etil-6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

6-fluoro-8-(metiloxi)-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

[6-fluoro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]metanol;

6-fluoro-8-[(metiloxi)metil]-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

8-cloro-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;

211

2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)-8-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]imidazo[1,2-a]piridina;
8-fluoro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;
8-fluoro-3-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;
8-fluoro-2-(((2S)-1-[[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]-2-piperidinil)metil)-3-metilimidazo[1,2-a]piridina; y
3-cloro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. 6-Fluoro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina.

5 22. La sal hidrocloreto de 6-fluoro-8-metil-2-(((2S)-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-piperidinil)metil)imidazo[1,2-a]piridina.

23. El compuesto que se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

10

24. El compuesto que se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista de un receptor de oxerina humano.

15

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la enfermedad o trastorno es un trastorno del sueño, una depresión o trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno relacionado con sustancias o un trastorno alimentario.

20

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la enfermedad o trastorno es un trastorno del sueño.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente

212

aceptable de mismo, donde el trastorno del sueño se selecciona entre el grupo que consiste en disomnios, tales como insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del sueño del ritmo circadiano (307.45) y disomnio no especificado de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificadas de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y la hipersomnía relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a un trastorno médico generalizado, en particular las alteraciones del sueño asociadas a enfermedades tales como los trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias, que incluye los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnía, de tipo parasomnía y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de jet-lag.

28. Uso de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista del receptor de oxerina humano.

29. Uso de acuerdo con la reivindicación 28 donde la enfermedad o trastorno es un trastorno del sueño, una depresión o un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno relacionado con el abuso de sustancias o un trastorno alimentario.

30. Uso de acuerdo con la reivindicación 29 donde la enfermedad o trastorno es un trastorno del sueño.

31. Uso de acuerdo con la reivindicación 30 donde el trastorno del sueño se selecciona entre el grupo que consiste en disomnios, tales como insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del sueño del ritmo circadiano (307.45) y disomnio no especificado de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno

2/3

- de terrores nocturnos (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificadas de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y la hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a un trastorno médico generalizado, en particular las alteraciones del sueño asociadas a enfermedades tales como los trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias, que incluye los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnia, de tipo parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de jet-lag
32. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno donde se requiere un antagonista del receptor de oxerina humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
33. Un método de acuerdo con la reivindicación 32 donde la enfermedad o trastorno es un trastorno del sueño, una depresión o un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno relacionado con el abuso de sustancias o un trastorno alimentario.
34. Un método de acuerdo con la reivindicación 33, en el que la enfermedad o trastorno es un trastorno del sueño.
35. Un método de acuerdo con la reivindicación 34 donde el trastorno del sueño se selecciona entre el grupo que consiste en disomnias, tales como insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del sueño del ritmo circadiano (307.45) y disomnio no especificado de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificadas de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y la hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a un trastorno médico generalizado, en particular las alteraciones del sueño asociadas a

214

enfermedades tales como los trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias, que incluye los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnia, de tipo parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de jet-lag.

5

36. La sal que se ha definido la reivindicación 22 para uso en terapia.

37. La sal que se ha definido en la reivindicación 22 para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista del receptor de oxerina humano.

10

38. La sal de acuerdo con la reivindicación 37, donde la enfermedad o trastorno es un trastorno del sueño, una depresión o un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno relacionado con el abuso de sustancias o un trastorno alimentario.

15

39. La sal de acuerdo con la reivindicación 38, donde la enfermedad o trastorno es un trastorno del sueño.

40. La sal de acuerdo con la reivindicación 39, donde el trastorno del sueño se selecciona entre el grupo que consiste en disomnios, tales como insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del sueño del ritmo circadiano (307.45) y disomnio no especificado de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificadas de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y la hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a un trastorno médico generalizado, en particular las alteraciones del sueño asociadas a enfermedades tales como los trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias, que incluye los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnia, de tipo parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de jet-lag.

35

7/5

41. Uso de la sal que se ha definido en la reivindicación 22 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista del receptor de oxeina humano.
- 5 42. Uso de acuerdo con la reivindicación 41 donde la enfermedad o trastorno es un trastorno del sueño, una depresión o un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno relacionado con el abuso de sustancias o un trastorno alimentario.
- 10 43. Uso de acuerdo con la reivindicación 42 donde la enfermedad o trastorno es un trastorno del sueño.
- 15 44. Uso de acuerdo con la reivindicación 43 donde el trastorno del sueño se selecciona entre el grupo que consiste en disomnias, tales como insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del sueño del ritmo circadiano (307.45) y disomnio no especificado de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificadas de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y la hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a un trastorno médico generalizado, en particular las alteraciones del sueño asociadas a enfermedades tales como los trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias, que incluye los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnia, de tipo parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de jet-lag.
- 20 45. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en el que se requiere un antagonista del receptor de oxeina humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de la sal que se ha definido en la reivindicación 22.
- 25 46. Un método de acuerdo con la reivindicación 45 donde la enfermedad o trastorno es un trastorno del sueño, una depresión o un trastorno del estado de ánimo, un
- 30 35

76

trastorno de ansiedad, un trastorno relacionado con el abuso de sustancias o un trastorno alimentario.

47. Un método de acuerdo con la reivindicación 46, en el que la enfermedad o
5 trastorno es un trastorno del sueño.

48. Un método de acuerdo con la reivindicación 47 donde el trastorno del sueño se
selecciona entre el grupo que consiste en disomnias, tales como insomnio primario
(307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño
10 relacionados con la respiración (780.59), trastorno del sueño del ritmo circadiano
(307.45) y disomnio no especificado de otra manera (307.47); trastornos primarios del
sueño, tales como parasomnias como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno
de terrores nocturnos (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no
especificadas de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro
15 trastorno mental, como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y la
hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido
a un trastorno médico generalizado, en particular las alteraciones del sueño asociadas a
enfermedades tales como los trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de
piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido
20 por sustancias, que incluye los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnia, de tipo
parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de jet-lag.

49. Una composición farmacéutica que comprende a) el compuesto que se ha
definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo, y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50. Una composición farmacéutica que comprende a) la sal que se ha definido en la
reivindicación 22, y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.



Resumen

Esta invención se refiere a derivados de imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil piperidina sustituida y a su uso como agentes farmacéuticos.

PATENT COOPERATION TREATY

2/3

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

GLAXOSMITHKLINE
Attn. Lawrence, Geoffrey M
Corporate International Property
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

Received
15 OCT 2008

ATTY: MXL
IPM: N/A ON UNPUBLISHED

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference MXL/PB62541	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP2008/058423	International filing date (day/month/year) 01/07/2008
Applicant GLAXO GROUP LIMITED	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Jaap Hurenkamp
--	--------------------------------------

Form PCT/ISA/220 (October 2005)

(See notes on accompanying sheet)

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1b/s(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43b/s.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference MXL/PB62541	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2008/058423	International filing date (day/month/year) 01/07/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/07/2007
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PIPERIDINE DERIVATIVES USEFUL AS OREXIN RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

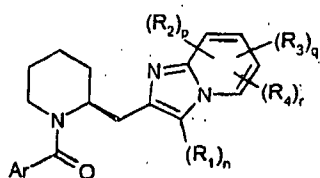
International application No.

PCT/EP2008/058423

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

This invention relates to imidazo[1,2- α]pyridin-2-ylmethyl substituted piperidine derivatives

of formula (I).



(I)

and their use as pharmaceuticals, in the treatment of obesity and diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/058423

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P3/00 A61P7/00 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/002561 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; BRANCH CLIVE LESLIE [GB]; CHAN WAI NGOR []) 9 January 2003 (2003-01-09) cited in the application claims; examples	1-50

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2008

Date of mailing of the international search report

15/10/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/058423

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03002561	A	09-01-2003	
		AT 332300 T	15-07-2006
		BR 0210609 A	20-07-2004
		CA 2451464 A1	09-01-2003
		CN 1549816 A	24-11-2004
		CZ 20033437 A3	15-09-2004
		DE 60212968 T2	01-02-2007
		EP 1399441 A1	24-03-2004
		ES 2266549 T3	01-03-2007
		HU 0400326 A2	28-09-2004
		JP 2005501027 T	13-01-2005
		MX PA03011706 A	19-03-2004
		US 2004180887 A1	16-09-2004

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2008/058423

International filing date (day/month/year)
01.07.2008

Priority date (day/month/year)
03.07.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P3/00 A61P7/00 A61P25/00

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bosma, Peter

Telephone No. +31 70 340-3665



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2008/058423

296

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/058423

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-50</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-50</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-50</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V.

1 Reference is made to the following document:

D1 : WO 03/002561 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]) 9 January 2003 cited in the application

2 Claims 32-35, 45-48 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses a.o. N-aryl piperidine derivatives, substituted at the 2-position of the piperidine ring by a **benzoimidazo-2-ylmethyl** moiety, as orexin receptor antagonists. From this, the subject-matter of the present claims 1-50 differs in that it relates to N-aryl piperidine derivatives, substituted at the 2-position of the piperidine ring by a **imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl** moiety, as orexin receptor antagonists useful in the treatment of obesity and diabetes.

The subject-matter of said claims is therefore novel (Article 33(2) PCT).

4 The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further compounds N-aryl piperidine derivatives as orexin receptor antagonists.

The solution to this problem proposed in the claims of the present application is considered as NOT involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

D1 claims N-aryl piperidine derivatives, substituted at the 2-position of the piperidine ring by a **Het-Y-** moiety, as orexin receptor antagonists.

-Y- can be CH₂, and Het is an optionally substituted bicyclic heteroaryl group containing up to 4 heteroatoms selected from N, O and S.

In the description of D1 several possibilities for Het are given, but not the present **imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl** group.

It is regarded that the present subject matter is not inventive, because it is a (novel) selection from the D1 subject matter for which no **improved or unexpected properties**

have been proven.

Such a selection is considered to be a further development of the teaching of D1, at which the man skilled in the art would arrive, without the exercise of inventive skill. Therefore it seems necessary for the assessment of inventive step for the above indicated subject-matter to have evidence for the presence of unexpected effects or properties in relation to those described in the state of the art (see statements regarding improved properties at page 2, lines 32-36).

There were no **further** incentives in any of the available prior art documents to provide N-aryl piperidine derivatives, substituted at the 2-position of the piperidine ring by a **imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl** moiety, because said latter moiety has not been used in this type of molecules, which are useful as orexin receptor antagonists.

5 Claims 20, 21 and 22 comprise all the features of claim 1 and are therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/058423

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P3/00 A61P7/00 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/002561 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; BRANCH CLIVE LESLIE [GB]; CHAN WAI NGOR []) 9 January 2003 (2003-01-09) cited in the application claims; examples -----	1-50

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2008

Date of mailing of the international search report

15/10/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

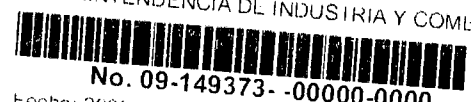
International application No

PCT/EP2008/058423

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03002561	A	09-01-2003	
		AT 332300 T	15-07-2006
		BR 0210609 A	20-07-2004
		CA 2451464 A1	09-01-2003
		CN 1549816 A	24-11-2004
		CZ 20033437 A3	15-09-2004
		DE 60212968 T2	01-02-2007
		EP 1399441 A1	24-03-2004
		ES 2266549 T3	01-03-2007
		HU 0400326 A2	28-09-2004
		JP 2005501027 T	13-01-2005
		MX PA03011706 A	19-03-2004
		US 2004180887 A1	16-09-2004

232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149373- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 17:45:02 Dep. 2020 DIR NULVASCOR
Lra 11 PATENTILYII Lve 378 PASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 231



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patenté.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que p
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



Bogotá,
2020

233

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

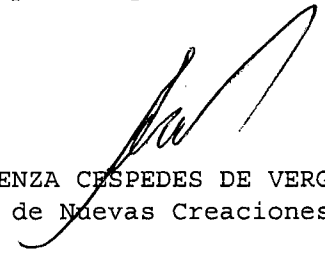
REFERENCIA	Radicación No.	9 149373
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/058423
	Fecha inicio fase nacional	03/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

4261

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 MAR. 2010
adpall