

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X21377	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2018/014331	International filing date (<i>day/month/year</i>) 19 January 2018 (19-01-2018)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 27 January 2017 (27-01-2017)
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

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 43.6**bis**(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:

N-[4-FLUORO-5-[[[(2S,4S)-2-METHYL-4-[(5-METHYL-1,2,4-OXADIAZOL-3-YL)METHOXY]-1-PIPERIDYL]METHYL]THIAZOL-2-YL]ACETAMIDE AS OGA INHIBITOR

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, 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/US2018/014331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D417/14 A61P25/00 A61P25/28 A61K31/445 ADD.		
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 A61P A61K		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/159234 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; YU HENRY [US]; LIU-BUJALSKI LESLEY [US]; JOHNS) 2 October 2014 (2014-10-02) claims 1, 11, 13; compounds 51, 61 -----	1-15
☐ 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 March 2018		Date of mailing of the international search report 23/03/2018
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 Moriggi, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/014331

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014159234 A1	02-10-2014	AU 2014241065 A1	13-08-2015
		CA 2899088 A1	02-10-2014
		CN 105143222 A	09-12-2015
		EP 2970272 A1	20-01-2016
		JP 2016517411 A	16-06-2016
		US 2016031871 A1	04-02-2016
		WO 2014159234 A1	02-10-2014

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent 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 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (ii)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, DREYFUS, Nicolas Jacques Francois
VIII-2-1 (ii)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, LINDSAY-SCOTT, Peter James
VIII-2-1 (iv)		an assignment from DREYFUS, Nicolas Jacques Francois to ELI LILLY AND COMPANY, dated 26 January 2017 (26.01.2017)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from LINDSAY-SCOTT, Peter James to ELI LILLY AND COMPANY, dated 26 January 2017 (26.01.2017)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

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/US2018/014331	International filing date (day/month/year) 19.01.2018	Priority date (day/month/year) 27.01.2017
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D417/14 A61P25/00 A61P25/28 A61K31/445		
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

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 and 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.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Moriggi, J Telephone No. +49 89 2399-0
--	--	---



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, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.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>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Item V.

Claims 7-9 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise 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. The present communication nevertheless deals with the subject-matter of claims 7-9.

1. Novelty

Document D1, WO 2014/159234, discloses thiazole derivatives of formula I (when X¹ is S) that differ from the compound of claim 1 of the present application in the fact that the thiazole ring cannot bear a fluorine atom.

The compound of current claim 1 could not be retrieved in the available prior art.

The present application appears to be novel in the sense of Article 33(2) PCT.

2. Inventive Step

Document D1, which can be regarded as the closest prior art to the present application, discloses thiazole derivatives useful in the treatment of Alzheimer's disease (see D1, claim 13). The present application differs from D1 through the nature of the chemical formula, closely related to that of D1 yet different.

The problem to be solved by the present application could be regarded as the provision of an alternative thiazole derivative useful in the treatment of Alzheimer's disease.

The data provided on page 23 and 25 seem to indicate that the compound of current claim 1 actually solves the technical problem. In addition, nothing in the art would have prompted the skilled person to modify the compounds of D1 in such a way to arrive at the compound of the present application (not only the substitution of the thiazole ring with a fluorine atom but also the substitution of the piperidine ring with a (5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methoxy group).

The present application appears to meet the requirements of Article 33(3) PCT.

**N-[4-FLUORO-5-[[(2S,4S) -2-METIL-4-[(5-METIL-1,2,4-OXADIAZOL-3-IL)METOXI]-1-PIPERIDIL]METIL]TIAZOL-2-IL]ACETAMIDA COMO
INHIBIDOR DE OGA**

5

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a métodos para usar los compuestos para tratar trastornos fisiológicos, y a
10 productos intermedios y procesos útiles en la síntesis de los compuestos.

La presente invención está en el campo del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva (PSP) y otras enfermedades y
15 trastornos que implican la neurodegeneración mediada por tau, conocidas colectivamente como tauopatías.

La enfermedad de Alzheimer es un desorden neurodegenerativo devastador que afecta a millones de pacientes en todo el mundo. En vista de los agentes
20 actualmente aprobados en el mercado que solo proporcionan beneficios transitorios y sintomáticos para el paciente, existe una importante necesidad insatisfecha en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La oligomerización de la proteína tau asociada a
25 microtúbulos en estructuras filamentosas como filamentos

helicoidales emparejados (PHF) y filamentos rectos o retorcidos, que dan lugar a ovillos neurofibrilares (NFT) e hilos neuropílicos (NT), es una de las características patológicas definitorias de Enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías. Se ha encontrado que el número de NFT en los cerebros de individuos con enfermedad de Alzheimer se correlaciona estrechamente con la gravedad de la enfermedad, sugiriendo que tau tiene un papel clave en la disfunción neuronal y neurodegeneración (Nelson et al., J Neuropathol Exp Neurol., 71(5), 362-381 (2012)). Se ha demostrado que la patología tau se correlaciona con la duración de la enfermedad en PSP; los casos con un curso de enfermedad más agresivo tienen una carga tau más alta que los casos con una progresión más lenta. (Williams et al., Brain, 130, 1566-76 (2007)).

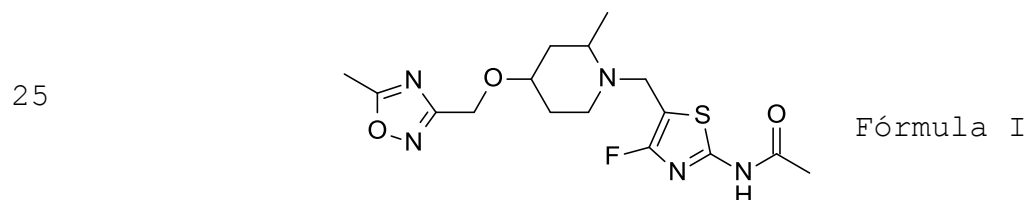
Estudios recientes (Yuzwa et al., Nat Chem Biol, 4 (8), 483-490 (2008)) apoyan el potencial terapéutico de los inhibidores de O-GlcNAcase (OGA) para limitar la hiperfosforilación y agregación de tau en tau patológico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y trastornos de neurodegeneración mediados por tau relacionados. Específicamente, el inhibidor de OGA Thiamet-G se ha relacionado en la disminución de la pérdida de neuronas motoras en el modelo de ratón tau JNPL3 (Yuzwa y col., Nat Chem Biol, 8, 393-399 (2012)) y una reducción en la patología

tau y neuritas distróficas en el modelo de ratón tau Tg4510 (Graham et al., *Neuropharmacology*, 79, 307-313 (2014)). En consecuencia, los inhibidores de OGA se reconocen como un enfoque terapéutico válido para reducir la acumulación de formas patológicas hiperosforiladas de tau, tales como NFT y NT.

La Patente de los Estados Unidos No. 9,120,781 describe derivados de hexahidrobenzoxazol y hexahidrobenzotiazol que poseen actividad inhibidora de OGA y se describen adicionalmente como útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con deficiencia o sobreexpresión de OGA, y/o acumulación o deficiencia de 2-acetamido-2-desoxi-5 β -D-glucopiranosido (O-GlcNAc). Además, el documento US 2016/0031871 describe ciertos inhibidores de glucosidasa para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Se desea que los inhibidores de OGA que son penetrantes en el cerebro proporcionen tratamientos para trastornos de neurodegeneración mediados por tau, tales como la enfermedad de Alzheimer y PSP. La presente invención proporciona ciertos nuevos compuestos que son inhibidores de OGA.

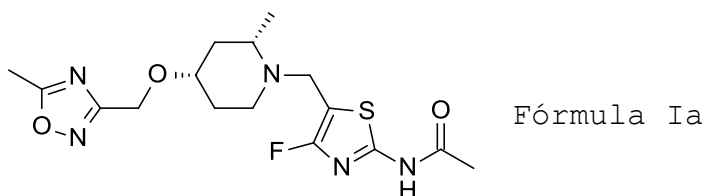
Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también proporciona un método
10 para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente que
necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al
paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmulas I o
Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además un método
15 para tratar la progresión del deterioro cognitivo leve a la
enfermedad de Alzheimer en un paciente que necesita dicho
tratamiento, que comprende administrar al paciente una
cantidad eficaz de un compuesto de Fórmulas I o Ia, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La presente invención también proporciona un método
para tratar la parálisis supranuclear progresiva en un
paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende
administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto
de Fórmulas I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo. La presente invención también proporciona un método

para tratar trastornos neurodegenerativos mediados por tau en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmulas I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, esta invención proporciona un compuesto de Fórmulas I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia, en particular para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o para uso en la prevención de la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer. Además, esta invención proporciona un compuesto de Fórmulas I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la parálisis supranuclear progresiva. La invención también proporciona un compuesto de Fórmulas I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos mediados por tau.

Incluso además, esta invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmulas I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o para prevenir la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer. Además, esta invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmulas I o

Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la parálisis supranuclear progresiva. La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmulas I o Ia, o una
5 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos neurodegenerativos mediados por tau.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmulas I o Ia, o
10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención proporciona además un proceso para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto de Fórmulas I o Ia, o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Esta invención también abarca nuevos intermedios y procesos para la síntesis de los compuestos de Fórmulas I y Ia.

El deterioro cognitivo leve se ha definido como una
20 posible fase prodrómica de la demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer basada en la presentación clínica y en la progresión de los pacientes que presentan deterioro cognitivo leve de la demencia de Alzheimer a lo largo del tiempo. El término "prevenir la progresión del deterioro
25 cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer" incluye

restringir, ralentizar, detener o revertir la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer en un paciente.

Como se usa en el presente documento, los términos
5 "que trata" o "tratar" incluyen restringir, ralentizar, detener o invertir la progresión o gravedad de un síntoma o trastorno existente.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un ser humano.

10 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad o dosis del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que, tras la administración de dosis única o múltiple al paciente, proporciona el efecto deseado
15 en el paciente bajo diagnóstico o tratamiento.

Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente una cantidad eficaz mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad efectiva
20 para un paciente, se consideran varios factores, que incluyen, pero no se limitan a: la especie del paciente; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad o trastorno específico involucrado; el grado de participación o la gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del
25 paciente individual; el compuesto particular administrado; el

modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

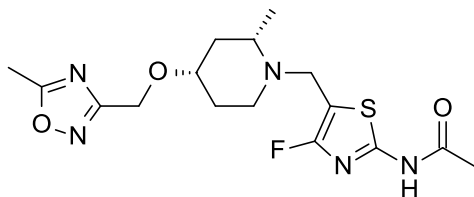
5 Los compuestos de la presente invención son generalmente eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente caen dentro del intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, los niveles de
10 dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis mayores con efectos secundarios aceptables, y por lo tanto el intervalo de dosificación anterior no pretende limitar el
15 alcance de la invención de cualquier manera.

 Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente como composiciones farmacéuticas administradas por cualquier ruta que hace que el compuesto sea biodisponible, incluidas la ruta oral y transdérmica. Más
20 preferiblemente, tales composiciones son para administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para preparar las mismas son bien conocidos en la técnica (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, editor, 22^a edición, Pharmaceutical
25 Press, 2012).

Los compuestos de Fórmulas I y Ia, o sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles en los métodos de tratamiento de la invención, pero se prefieren ciertas configuraciones. Los siguientes párrafos describen
5 tales configuraciones preferidas. Se entenderá que estas preferencias son aplicables tanto a los métodos de tratamiento como a los compuestos de la invención.

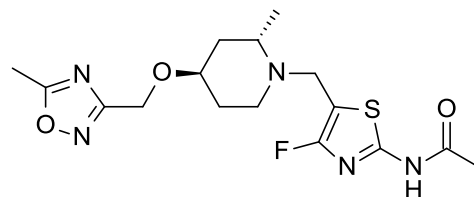
Los compuestos de la presente invención incluyen:

10

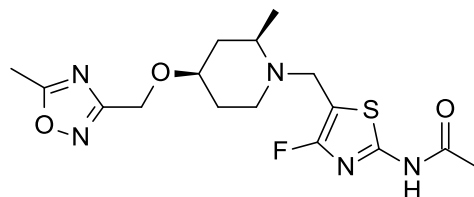


Fórmula Ia

15

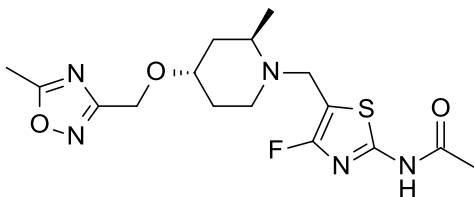


Fórmula Ib



Fórmula Ic

20



Fórmula Id

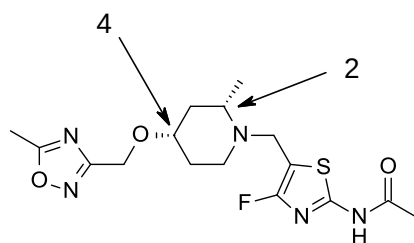
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El compuesto de Fórmula I donde los sustituyentes
25 metilo y oxígeno en el anillo de piperidina están en la

configuración cis o trans, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están incluidos dentro del alcance de la invención, prefiriéndose la configuración cis. Por ejemplo, un experto en la técnica apreciará que el metilo en la posición 2 está en la configuración cis con relación al oxígeno en la posición 4 como se muestra en el Esquema A a continuación:

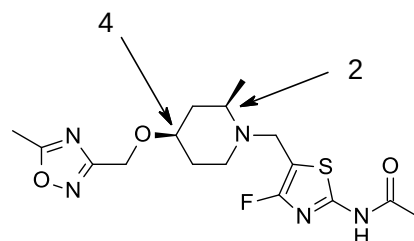
ESQUEMA A

10



Fórmula Ia

15



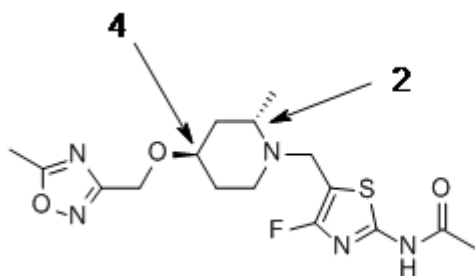
Fórmula Ic

Además, un experto en la técnica apreciará que el metilo en la posición 2 está en la configuración trans con respecto al oxígeno en la posición 4 como se muestra en el Esquema B a continuación:

20

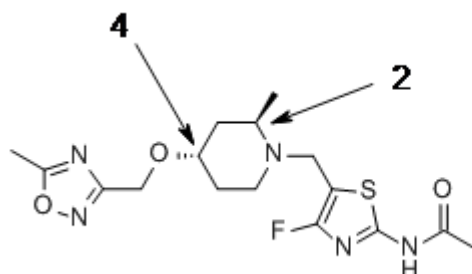
ESQUEMA B

25



Fórmula Ib

5



Fórmula Id

Los compuestos en los que el centro quiral en la
 10 posición 2 del anillo de piperidina está en la configuración
 en S son más preferidos. Aunque la presente invención
 contempla todos los enantiómeros y diasterómeros
 individuales, así como las mezclas de los enantiómeros de
 dichos compuestos, que incluyen los racematos, los compuestos
 15 con la configuración absoluta que se exponen a continuación
 son particularmente preferidos:

N-[4-fluoro-5-[[(2S,4S) -2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-
 oxadiazol-3-il)metoxi]-1-piperidil]metil]tiazol-2-
 il]acetamida, y sales farmacéuticamente aceptables de los
 20 mismos; y

N-[4-fluoro-5-[[(2S,4S) -2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-
 oxadiazol-3-il)metoxi]-1-piperidil]metil]tiazol-2-
 il]acetamida son particularmente preferidos.

La forma cristalina de N-[4-fluoro-5-[[(2S,4S) -2-
 25 metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-1-

piperidil]metil]tiazol-2-il]acetamida es especialmente preferido. La forma cristalina de N-[4-fluoro-5-[(2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-1-piperidil]metil]tiazol-2-il]acetamida que se caracteriza por un pico en el espectro de difracción de rayos X en polvo al ángulo de difracción 2-theta de 12.1° en combinación con uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 15.3°, 21.6°, 22.2°, 22.7°, 23.5°, 24.3° y 26.8°, con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0.2 grados, es más preferido.

Los isómeros, enantiómeros y diastereómeros individuales pueden separarse o resolverse por un experto habitual en la técnica en cualquier punto conveniente en la síntesis de compuestos de la invención, mediante métodos tales como técnicas de cristalización selectiva o cromatografía quiral (véase, por ejemplo, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y EL Eliel y SH Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994).

Se puede formar una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención, por ejemplo, por reacción de una base libre apropiada de un compuesto de la invención y un ácido farmacéuticamente aceptable apropiado en un solvente adecuado en condiciones estándar bien conocidas en la técnica. La formación de tales sales es bien conocida y

apreciada en la técnica. Véase, por ejemplo, Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs," International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New
5 Chemical Entities," Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000); y Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, (1977).

Los compuestos de la presente invención, o sus sales, se pueden preparar mediante una variedad de
10 procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en los esquemas, preparaciones y ejemplos a continuación. Un experto en la técnica reconocerá que los pasos sintéticos específicos para cada una de las rutas descritas se pueden combinar de
15 diferentes maneras, o junto con pasos de diferentes esquemas, para preparar compuestos de la invención, o sales de los mismos. Los productos de cada etapa en los esquemas siguientes pueden recuperarse por métodos convencionales bien conocidos en la técnica, que incluyen extracción,
20 evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituration y cristalización. En los esquemas a continuación, todos los sustituyentes a menos que se indique lo contrario, son como se definieron previamente. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un
25 experto habitual en la técnica. Sin limitar el alcance de la

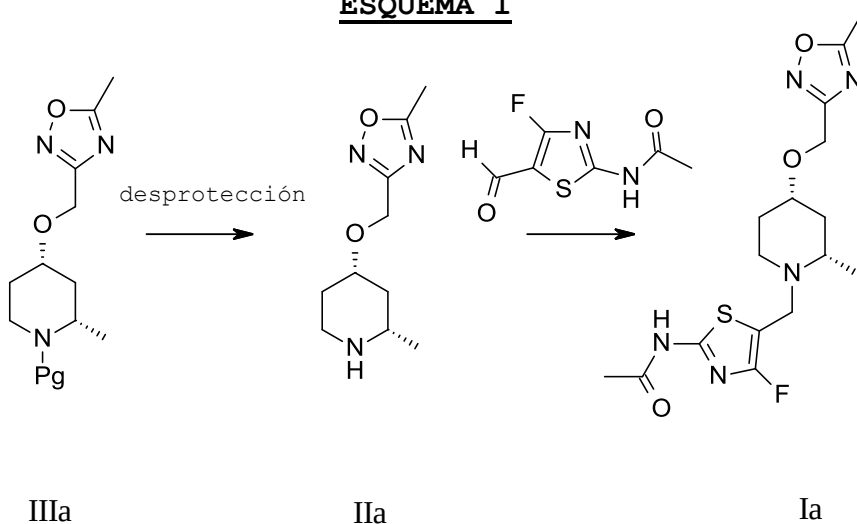
invención, se proporcionan los siguientes esquemas, preparaciones y ejemplos para ilustrar adicionalmente la invención. Además, un experto en la materia aprecia que los compuestos de las Fórmulas Ia, Ib, Ic y Id pueden prepararse
5 usando material de partida con la configuración estereoquímica correspondiente que puede ser preparada por un experto en la técnica. Por ejemplo, los esquemas a continuación utilizan materiales de partida con la configuración correspondiente en última instancia a la
10 Fórmula Ia.

Generalmente, un compuesto de Fórmula Ia se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula II (Esquema 1). Más específicamente, un compuesto de Fórmula IIa se alquila de forma reductiva con N-(4-fluoro-5-formiltiazol-2-il)
15 acetamida en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro sódico en un solvente adecuado para proporcionar un compuesto de Fórmula Ia en un solvente adecuado, tal como acetato de etilo. La N-(4-fluoro-5-formiltiazol-2-il)acetamida se puede preparar por métodos
20 conocidos en las técnicas químicas así como por los métodos proporcionados en las siguientes Preparaciones y Ejemplos.

Un compuesto de Fórmula IIa se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula IIIa donde Pg es un grupo protector de amina adecuado. Más específicamente, un
25 compuesto de Fórmula IIa donde Pg es carboxilato de terc-

butilo (t-BOC) se hace reaccionar con un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un solvente adecuado tal como dioxano o diclorometano para proporcionar un compuesto de Fórmula IIa. Los grupos protectores de amina adecuados son conocidos en las técnicas químicas e incluyen t-BOC y Cbz, así como los discutidos en T. W. Green, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" Wiley-Interscience, Nueva York, 1999.

ESQUEMA 1

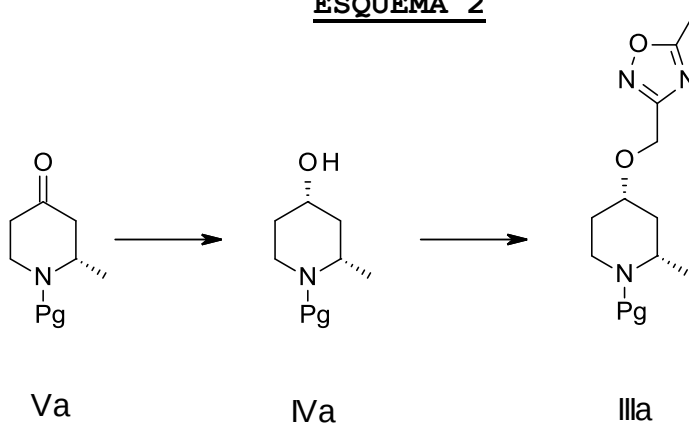


Un compuesto de Fórmula IIIa donde Pg es un grupo

protector de amina adecuado se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula IVa (Esquema 2). Más específicamente, un compuesto de Fórmula IVa donde Pg es carboxilato de terc-butilo se hace reaccionar con 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol en presencia de una base tal como terc-butóxido de sodio para proporcionar un compuesto de Fórmula IIIa. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente tal

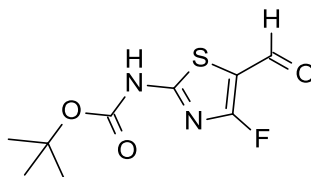
como acetonitrilo o dimetilformamida. Un compuesto de Fórmula IVa donde Pg es carboxilato de terc-butilo se puede preparar esencialmente como se describe en el documento WO 2004/094380 A1. Más específicamente, un compuesto de Fórmula Va se hace reaccionar con un agente reductor tal como tri(sec-butil)borohidruro de litio en un solvente tal como tetrahidrofurano para proporcionar un compuesto de Fórmula IVa donde Pg es carboxilato de terc-butilo. Un compuesto de Fórmula Va donde Pg es un grupo protector de amina adecuado se puede preparar por procesos conocidos en las técnicas químicas que incluyen los descritos en el documento WO 2004/094380 A1.

ESQUEMA 2



Preparación 1

Síntesis de N-(4-fluoro-5-formil-tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo



Se añade fluoruro de cesio (227 g, 1480 mmol) a una solución de N-(4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (38.8 g, 148 mmol; para la preparación de N-(4-cloro-5-formil-tiazol-2-il) carbamato de terc-butilo, véase, por ejemplo, N. Masuda, y col., Bioorg Med Chem, 12, 6171-6182 (2004)) en DMSO (776 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita en un bloque calefactor a 145°C con una temperatura interna de 133°C durante 48 horas, luego la mezcla se enfría en un baño de agua helada. A la mezcla se agrega una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml), salmuera (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se filtra a través de tierra de diatomeas y se lava con acetato de etilo (500 ml). El filtrado se transfiere a un embudo de separación y las capas se separan, luego la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (1 l), luego la capa de salmuera se extrae con acetato de etilo (300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran para dar un residuo. El residuo se pasa a través de una almohadilla de gel de sílice (330 g) eluyendo con acetato de etilo al 5% en diclorometano (1.5 l) y el filtrado se concentra para dar un residuo (24.2 g).

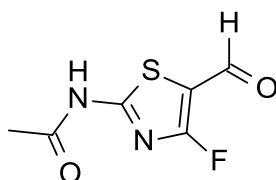
El residuo (32.7 g de lotes combinados, 133 mmol) se disuelve en isopropanol (303 ml), se filtra y luego se purifica mediante SFC (cromatografía de fluido supercrítico) usando una columna IC (derivado de polisacárido de celulosa: tris (3,5-diclorofenilcarbamato, 30 x 250 mm, 5u) con IPA al 10% (sin aditivo) a 180 ml/minuto con inyecciones de 3 ml. Las fracciones que contienen el producto se concentran para dar el compuesto del título (16.1 g MS m/z 247.0 (M+H).

10

Preparación 2

Síntesis N-(4-fluoro-5-formil-tiazol-2-il)acetamida (Método

A)



15

En un recipiente con camisa, se agrega bromuro de zinc (91.9 g, 408 mmol) en una porción a una mezcla de N-(4-fluoro-5-formil-tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (33.5 g, 136 mmol) y diclorometano (503 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante la noche a una temperatura interna de 37°C, luego la temperatura de la camisa se ajusta a -10°C y se agrega tetrahidrofurano (111 ml) gota a gota durante 15 minutos, manteniendo una temperatura interna por debajo de 6°C. La temperatura de la camisa se ajusta a -30°C y se agrega piridina (110 ml, 1360

25

mmol) gota a gota durante 5 minutos, manteniendo una temperatura interna por debajo de 5°C. La temperatura de la camisa se ajusta a 0°C y se agrega anhídrido acético (116 ml, 1220 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de
5 reacción se agita durante la noche a una temperatura interna de 37°C, luego se enfría a temperatura ambiente y se pasa a través de una almohadilla corta de tierra de diatomeas, eluyendo con tetrahidrofurano (500 ml). El filtrado se transfiere a un matraz y la mezcla se concentra para dar un
10 residuo, que se concentra a partir de tolueno (50 ml). Al residuo se agrega una solución de monohidrato de ácido cítrico (57.2 g, 272 mmol) en agua (400 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (400 ml) y la mezcla se agita a 40°C durante 5 minutos, luego se pasa a través de un almohadilla
15 corta de tierra de diatomeas, eluyendo con 2-metiltetrahidrofurano (100 ml). El filtrado se transfiere a un embudo de separación y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 250 ml) y los compuestos orgánicos combinados se diluyen con agua (500
20 ml). A la mezcla se agrega bicarbonato de sodio sólido en porciones durante 5 minutos con agitación hasta que cesa el desprendimiento de gas. La mezcla se transfiere a un embudo de separación y las capas se separan, luego la capa acuosa se extrae con 2-metiltetrahidrofurano (200 ml y 100 ml). Los
25 orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, se

filtran y se concentran para dar un residuo, que se diluye con 2-metiltetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se pasa a través de una almohadilla corta de gel de sílice (250 g), eluyendo con 2-metiltetrahidrofurano (2.5 l). El filtrado se concentra para dar un residuo que se suspende en una mezcla 1:1 de diclorometano y heptano (202 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se filtra. El sólido filtrado se seca al vacío a 40°C durante 2 horas para dar el compuesto del título (18.0 g, 70%). MS m/z 189.0 (M+H).

Síntesis alternativa de N-(4-fluoro-5-formiltiazol-2-il)acetamida (Método B)

Se agrega diclorometano (1325 g, 15.6 mol) a 2-amino-4-clorotiazol-5-carbaldehído (100 g, 0.61 mol) y piridina (194.6 g, 2.46 mol) y se enfría a 0-5°C. Se añade anhídrido acético (188.4 g, 1.85 mol) gota a gota, manteniendo la temperatura a 0-5°C. Después de completar la adición, se ajusta la temperatura a 20-25°C y se agita durante 41 horas. Se concentró a presión reducida seguido de la adición de HCl acuoso al 35% (200 ml) y agua (1.5 l), manteniendo la temperatura a menos de 40°C. Se enfría a 20-25°C y agita durante 18 horas. Se filtra la mezcla y lava el sólido recogido con agua. Se secan los sólidos a 60-65°C durante 24 h para proporcionar N-(4-cloro-5-formiltiazol-2-

il)acetamida (75 g, 0.4 mol).

En una atmósfera inerte, se agrega sulfolano (1000 ml) a la N-(4-cloro-5-formiltiazol-2-il)acetamida (50 g, 0.244 mol, preparada directamente arriba), cloruro de tetrametilamonio (107.1 g, 0.977 mol) y fluoruro de cesio (370.6 g, 2.44 mmol). Se calienta a 130°C y se agita durante 23 h. El análisis por HPLC muestra una conversión del 75% con un rendimiento *in situ* del 45% del compuesto del título.

10 Síntesis alternativa de N-(4-fluoro-5-formil-
tiazol-2-il)acetamida (Método C)

Se añade 2-propanol (150 ml) a tetrahidrato de fluoruro de tetrametilamonio (10.2 g, 109.0 mmol) y se concentra la mezcla a 2-3 volúmenes al vacío con una temperatura interna mantenida a 70°C para eliminar el agua. Se agrega 2-propanol (200 ml) y se concentra la mezcla a 2-3 volúmenes al vacío. Se repite dos veces más. Se añade DMF (200 ml) y concentra a 2-3 volúmenes al vacío. Se agrega THF (200 ml) y se concentra a 2-3 volúmenes. Se repite dos veces más. Se carga N-(4-cloro-5-formiltiazol-2-il)acetamida (1.22 g, 5.96 mmol, preparada anteriormente en el Método B) y DMF (12 ml). Se calienta a 110°C y agita durante 12 h. Se enfría la mezcla de reacción a 25°C. Se añade 2-metiltetrahidrofurano (40 ml) y agua (40 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con 2-

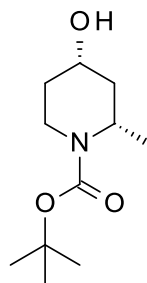
metiltetrahidrofurano (40 ml). Las capas se separaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró. Se añade acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró para eliminar el solvente. Se añade acetato de etilo (2 ml) y heptano (2 ml) y filtrar. El sólido filtrado se seca al vacío a 55°C durante 18 horas para dar el compuesto del título como una mezcla al 93% con N-(4-cloro-5-formiltiazol-2-il)acetamida.

10

Preparación 3

Síntesis de (2S,4S)-4-hidroxi-2-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

15

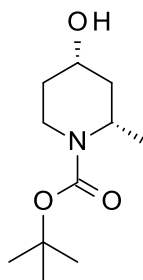


A un matraz se agrega (2S)-2-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, 234.44 mmol) y tetrahidrofurano (500 ml). La mezcla se enfría a -65°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agrega tri(sec-butyl)borohidruro de litio (304.77 ml, 304.77 mmol; 1 M en tetrahidrofurano) gota a gota durante 45 minutos, manteniendo una temperatura interna por debajo de -60°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora,

25

luego se enfría a -30°C . A la mezcla de reacción se agrega una mezcla de agua (25.34 ml) y tetrahidrofurano (100.16 ml), manteniendo una temperatura interna por debajo de -20°C . Se agrega gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (118.88 ml, 1.17 mol, 30% p/p) en agua (126.70 ml) durante 1 hora, manteniendo una temperatura interna por debajo de 10°C . A la mezcla se agrega una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (46.89 ml, 234.44 mmol, 5 M) y metil t-butyl éter (1.00 l) y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Las capas se separan y la fase orgánica se agita con una solución de metabisulfito de sodio (222.84 g, 1.17 mol) en agua (500 ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separan y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (0-50% de metil t-butyl éter/isohexano, gel de sílice) y las fracciones que contienen el producto se combinan y concentran para dar el compuesto del título (40.4 g, 78%). ES/MS (m/e) 238 (M+Na).

Síntesis alternativa de (2S,4S)-4-hidroxi-2-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

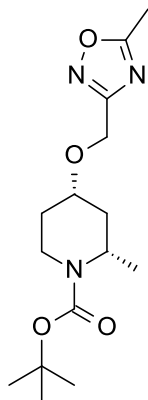


A un reactor revestido de vidrio que contiene agua desionizada (460 l) y dihidrogenofosfato de potasio (6.5 kg, 0.41 equiv) a 20°C se le aplica DMSO (27.4 kg, 1.0 vol) y D-(+)-glucosa monohidratada (28.9 kg, 1.25 equiv). La temperatura interna se ajusta a 30°C y el pH de la reacción se ajusta a 6.9 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso (8%, 15 l, 0.28 equiv). El reactor se carga con (2S)-2-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (24.9 kg, 1.0 equiv (99.1% ee)), y la mezcla se agita a 30°C durante 15 min. La ceto reductasa (KRED-130, 250 g, 1% p/p), la glucosa deshidrogenasa (GDH-101, 250 g, 1% p/p) y la sal sódica de NADP (63 g, 0.25% p/p) se cargan directamente a la mezcla de reacción a través de un puerto abierto. La mezcla se mantiene a una temperatura de 30°C y pH 7.0 ± 0.2 mediante la adición de NaHCO₃ acuoso al 8%. Después de agitar durante 16.5 h (conversión del 99.5%), la reacción se carga con Celite™ (12.5 kg, 50% p/p) y tolueno (125 l, 5 vol). Después de agitar durante 30 minutos a 30°C, la mezcla se transfiere a otro reactor de 2000 l a través de un filtro GAF en línea (filtro 4) durante el período de 1 h. La mezcla se deja reposar 30 minutos sin agitación, las capas se separan, y la capa acuosa se vuelve a extraer con tolueno (2 x 125 l). Las capas orgánicas combinadas se filtran (filtro GAF en línea) y la mezcla de tolueno se lava con solución acuosa de cloruro de sodio (25%, 125 l, 5 vol) a 25°C. La solución de tolueno

resultante se seca azeotrópicamente (vacío parcial, temperatura interna <60°C) a 0.10% p/p de agua y se enfría a 20°C. La mezcla se filtra del reactor a través de un filtro de cartucho en tambores limpios bajo presión positiva de nitrógeno. La mezcla de reacción se transfiere entonces desde los tambores a un recipiente revestido de vidrio de 500 l y se concentra al vacío (<60°C) hasta un volumen residual objetivo de 56 l (2.25 vol). Se carga n-heptano (169 kg, 10 vol) a 40°C, y la mezcla se siembra con 25 g de (2S,4S)-4-hidroxi-2-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. La suspensión espesa resultante se diluye con n-heptano adicional (25 l, 1 vol) y se enfría a 16°C durante 4 h. El producto se aisló mediante centrifugación, lavando con n-heptano (25 l por vuelta, 4 giros necesarios), produciendo 20.3 kg (81%; > 99.9% ee) después de secar durante 11 h en un secador de bandeja a 30°C. ES/MS (m/e) 238 (M+Na).

Preparación 4

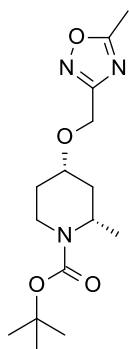
Síntesis de (2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se agrega 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (43.5 g, 301 mmol) a una solución de (2S,4S)-4-hidroxí-2-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (29.5 g, 137 5 mmol) en acetonitrilo (590 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita en un baño de agua helada y se agrega terc-butoxido de sodio (54.3 g, 548 mmol) en porciones durante 10 minutos, manteniendo una temperatura interna por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agita en un baño de 10 agua helada a una temperatura interna de 5°C durante 9 horas, luego se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se enfría en un baño de agua helada y se agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) durante 5 minutos, manteniendo 15 una temperatura interna por debajo de 10°C durante la adición. La mezcla luego se diluye con agua (100 ml) y se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con metil terc-butil éter (2 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (300 ml). Los extractos 20 orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran para dar un residuo. El residuo se pasa rápidamente a través de una almohadilla de gel de sílice (300 g) eluyendo con metil terc-butil éter (1 l) y el filtrado se concentra para dar el compuesto del título (46.5 25 g, 109%). MS m/z 334.0 (M+Na).

Síntesis alternativa de (2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

5



10

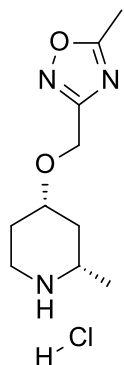
A una solución de (2S,4S)-4-hidroxi-2-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.25 g, 1.16 mmol) y 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (0.308 g, 2.32 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se agrega en porciones terc-butoxido de sodio (0.35 g, 3.5 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min y luego a 40°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se inactiva con agua (10 ml). Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con metil terc-butil éter (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución acuosa de cloruro de litio (5%), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0.49 g, 0.7 mmol, 81% de rendimiento, 60% de pureza) un aceite marrón. MS m/z 334.0 (M+Na).

25

Preparación 5

Síntesis de clorhidrato de 5-metil-3-[[(2S,4S)-2-metil-4-piperidil]oximetil]-1,2,4-oxadiazol

5



10 Un matraz que contiene (2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.03 g, 12.9 mmol) está sumergido en un baño de agua con hielo. A este matraz se agrega una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (25.9 ml, 104 mmol) gota a gota

15 durante 5 minutos con agitación, manteniendo una temperatura interna por debajo de 20°C durante la adición. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentra para dar el compuesto del título (3.56 g, 92% de rendimiento basado en 83% de pureza medida por ¹H RMN,

20 MS m/z 212.0 (M+H).

Síntesis alternativa de clorhidrato de 5-metil-3-[[(2S,4S)-2-metil-4-piperidil]oximetil]-1,2,4-oxadiazol

25 Se añade metanol (50 ml) a (2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]piperidina-1-carboxilato de

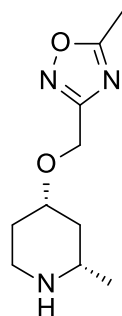
terc-butilo (12.9 g, 0.041 moles). La mezcla se enfría a 0°C. Se agrega gota a gota una solución 4M de ácido clorhídrico en metanol (80 ml) a la mezcla enfriada, manteniendo una temperatura interna por debajo de 20°C. La mezcla de reacción se agita luego a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentra para eliminar el solvente. Se agrega acetona (10 ml) y la mezcla se agita durante 20 minutos. Se agrega tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla se agita durante 3 horas. El sólido se recoge por filtración bajo nitrógeno y la torta sólida filtrada se enjuaga con tetrahidrofurano. El sólido filtrado se seca a continuación a vacío a 45°C durante 2 horas para dar el compuesto del título en una pureza del 90%. La recristalización usando acetona puede aumentar la pureza del compuesto del título al 95%.

15

Preparación 6

Síntesis de 5-metil-3-[[(2S,4S)-2-metil-4-piperidil]oximetil]-1,2,4-oxadiazol

20



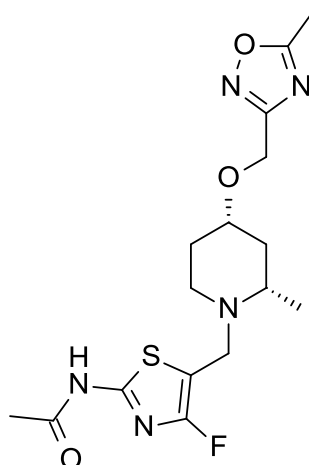
A una solución de (2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-

25

butilo (0.49 g, 1.6 mmol) en diclorometano (10 ml) bajo
 nitrógeno se agrega ácido trifluoroacético (1.8 ml, 23 mmol).
 La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La
 mezcla se concentra a presión reducida para proporcionar un
 5 aceite amarillo. El residuo se disuelve en metanol (5 ml) y
 se vierte sobre un cartucho de intercambio catiónico, se
 eluye con metanol (2 x 10 ml) y luego con una solución de
 amoniaco 2 M en metanol (10 ml). El filtrado se concentra a
 presión reducida para dar el compuesto del título (0.3 g, 1.4
 10 mmol, 91%). MS m/z 212.0 (M+H).

EJEMPLO 1

Síntesis de N-[4-fluoro-5-[[(2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil- 1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-1-piperidilo]metil]tiazol-2- 15 il]acetamida



N-(4-Fluoro-5-formil-tiazol-2-il)acetamida (28.3 g,
 150 mmol) se agrega a clorhidrato de 5-metil-3-[[(2S,4S)-2-
 25 metil-4-piperidil]oximetil]-1,2,4-oxadiazol (48.7 g, 185

mmol, 94% de pureza) en acetato de etilo (707 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y se agrega N,N-diisopropiletilamina (34.1 ml, 195 mmol) gota a gota durante 1 minuto, luego se
5 agrega triacetoxiborohidruro de sodio (98.5 g, 451 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agita en un bloque calefactor a 31°C durante la noche con una temperatura interna de 30°C, luego se enfría en un baño de agua helada a una temperatura interna de 5°C. A la mezcla se agrega una
10 solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (226 ml) durante 15 minutos, manteniendo una temperatura interna por debajo de 10°C. A la mezcla se agrega agua (250 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las capas se separan y la capa orgánica se extrae con una mezcla de una
15 solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (28 ml) en agua (50 ml). La primera capa acuosa se agita en un baño de agua helada y se agrega una solución acuosa al 50% de hidróxido sódico (25.7 ml) gota a gota durante 10 minutos, manteniendo una temperatura interna por debajo de 10°C. La mezcla se
20 diluye con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), luego se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se extrae con acetato de etilo (3 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran para dar un residuo. La
25 segunda capa acuosa de la extracción con ácido clorhídrico

acuoso se diluye con 2 metiltetrahidrofurano (200 ml) y la mezcla se pasa a través de una almohadilla corta de tierra de diatomeas. El filtrado se transfiere a un embudo de separación y las capas se separan. La capa acuosa se agita en un baño de agua helada y se agrega una solución acuosa al 50% de hidróxido sódico (3.15 ml) gota a gota durante 5 minutos, manteniendo una temperatura interna por debajo de 10°C. La mezcla se diluye con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), luego se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se extrae con acetato de etilo (3 x 40 ml) e isopropanol al 10% en acetato de etilo (100 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran para dar un residuo, que se combina con el residuo de la primera parte del tratamiento. El residuo combinado se pasa a través de una almohadilla de gel de sílice (350 g) eluyendo con acetato de etilo (3.5 l) y el filtrado se concentra para dar un residuo (45.8 g).

El residuo (47.5 g de los lotes combinados, 123.9 mmol) se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 50-100% de acetato de etilo en heptano. Las fracciones que contienen el producto se concentran para dar un residuo, que se suspende en una mezcla 1:1 de metil-terc-butil-éter y heptano (448 ml). La mezcla se agita en un bloque calefactor a 46°C durante 30 minutos a una temperatura interna de 45°C,

luego se enfría a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación. La mezcla se filtra, lavando el sólido con una mezcla 1:1 de metil-terc-butil-éter y heptano (30 ml). El sólido filtrado se seca al vacío a 40°C durante la noche para
 5 dar el compuesto del título (28.5 g). MS m/z 384.0 (M+H); $[\alpha]_D^{20} = +33.4^\circ$ (C = 0.26, metanol).

Síntesis alternativa de N-[4-fluoro-5-[[[(2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-1-
 10 piperidilo]metil]tiazol-2-il]acetamida

A una solución de N-(4-fluoro-5-formil-tiazol-2-il)acetamida (0.05 g, 0.28 mmol) y 5-metil-3-[[[(2S,4S)-2-metil-4-piperidil]oximetil]-1,2,4-oxadiazol (0.04 g, 0.19 mmol) en diclorometano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se
 15 le añaden N,N-diisopropiletilamina (0.1 ml, 0.57 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.12 g, 0.57 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Las capas se separan y la fase
 20 acuosa se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar un aceite naranja.

El residuo se recoge en metanol (hasta un volumen
 25 total de 9.8 ml), se filtra y se purifica mediante HPLC

preparativa (Phenomenex Gemini-NX 10 Micron 50*150 mm C-18)
(CH₃CN y agua con bicarbonato de amonio 10 mM ajustado a pH 9
con hidróxido de amonio, 15% a 100% de CH₃CN durante 10 min a
110 ml/min) (1 inyección) (271/204 nm) para dar el compuesto
5 del título (0.02 g, 0.05 mmol, 28%). MS m/z 384.2 (M+H).

EJEMPLO 1A

N-[4-fluoro-5-[[(2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-
10 oxadiazol-3-il)metoxi]-1-piperidil]metil]tiazol-2-
il]acetamida

Se suspende N-[4-fluoro-5-[[(2S,4S)-2-metil-4-[(5-
metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-1-piperidil)metil]tiazol-
2-il]acetamida cruda (29.9 g) en 448 ml de metil terc butil
15 éter al 50% en heptano a 46°C durante 30 minutos. Se agita la
mezcla y se enfría a 19°C durante dos horas antes de filtrar,
seguido de un lavado de 30 ml de metil terc butil éter al 50%
en heptano para proporcionar el compuesto del título (28.5 g,
95% de rendimiento).

20

Difracción de rayos X en polvo (XRPD) del ejemplo

1A

Los patrones XRPD de sólidos cristalinos se
obtienen en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D4
25 Endeavor, equipado con una fuente CuK α (λ = 1.54060 Å) y un

detector Vantec, que funciona a 35 kV y 50 mA. La muestra se escanea entre 4 y 40° en 2θ, con un tamaño de paso de 0.0087° en 2θ y una velocidad de escaneo de 0.5 segundos/paso, y con divergencia de 0.6 mm, anti-dispersión fija de 5.28 mm y ranuras detectoras de 9.5 mm. El polvo seco se empaqueta en un soporte de muestra de cuarzo y se obtiene una superficie lisa utilizando un portaobjetos de vidrio. Es bien conocido en la técnica de la cristalografía que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida que resulta de factores tales como la morfología y el hábito del cristal. Donde están presentes los efectos de la orientación preferida, las intensidades máximas se alteran, pero las posiciones pico características del polimorfo no cambian (ver, por ejemplo, The U.S. Pharmacopeia 38- National Formulary 35 Chapter 941 Characterization of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (XRPD) Official May 1, 2015). Además, también es bien conocido en la técnica de la cristalografía que para cualquier forma cristalina dada, las posiciones del pico angular pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos pueden cambiar debido a una variación en la temperatura o humedad a la que se analiza una muestra, el desplazamiento de la muestra o la presencia o ausencia de un patrón interno. En el presente caso, una variabilidad de

posición máxima de ± 0.2 en 2θ tendrá en cuenta estas variaciones potenciales sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma de cristal indicada. La confirmación de una forma de cristal se puede hacer en base a cualquier
5 combinación única de picos distintivos (en unidades de $^\circ 2\theta$), típicamente los picos más prominentes. Los patrones de difracción en forma de cristales, recogidos a temperatura ambiente y humedad relativa, se ajustan en base a los picos estándar NIST 675 a 8.85 y 26.77 grados 2-theta.

10 Una muestra preparada de N-[4-fluoro-5-[[(2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-1cristalino-piperidil]metil]tiazol-2-il]acetamida se caracteriza por un patrón de XRPD que usa radiación CuK α que tiene picos de difracción (valores 2-theta) como se describe en el cuadro 1
15 a continuación. Específicamente, el patrón contiene un pico a 12.1 $^\circ$ en combinación con uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 15.3 $^\circ$, 21.6 $^\circ$, 22.2 $^\circ$, 22.7 $^\circ$, 23.5 $^\circ$, 24.3 $^\circ$ y 26.8 $^\circ$ Con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0.2 grados.

20

CUADRO 1

**Picos de difracción de rayos X en polvo de N-[4-fluoro-5-
[[(2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-1-
piperidil]metil]tiazol-2-il]acetamida, Ejemplo 1A**

5	Pico	Ángulo (2-Theta°)+/- 0.2°	Intensidad relativa (% del pico más intenso)
	1	7.7	9
	2	10.1	9
	3	12.1	100
	4	15.3	50
	5	18.3	11
	6	19.3	13
10	7	21.6	16
	8	22.2	16
	9	22.7	16
	10	23.5	30
	11	24.3	35
	12	26.8	27

Ensayo de enzima OGA humana in vitro

15

Generación de proteínas OGA

La secuencia de nucleótidos que codifica O-GlcNAc-
β-N-acetilglucosaminidasa humana de longitud completa
(NM_012215) se inserta en el vector pFastBac1 (Invitrogen)
20 con una etiqueta de polihistidina N-terminal (HIS). La
generación de baculovirus se lleva a cabo de acuerdo con el
protocolo del sistema de expresión Bac-to-Bac Baculovirus
(Invitrogen). Las células Sf9 se infectan a 1.5×10^6
células/ml usando 10 ml de virus P1 por litro de cultivo y se
25 incuban a 28°C durante 48 horas. Las células se centrifugan,

se enjuagan con PBS y los gránulos se almacenan a -80°C. La proteína OGA anterior (His-OGA) se purifica de la siguiente manera: se lisan 4 l de células en 200 ml de regulador de pH que contiene Tris 50 mM, pH 8.0, NaCl 300 mM, glicerol al 10%, imidazol 10 mM, ditioneitol 1 mM (DTT), Triton™ X-100 al 0.1%, 4 tabletas de inhibidores de la proteasa (completa sin EDTA, Roche) durante 45 min a 4°C. Este lisado celular se centrifuga durante 40 min a 16500 rpm a 4°C y el sobrenadante se incuba con 6 ml de resina Ni-NTA (ácido níquel-nitrilotriacético) durante 2 horas a 4°C.

La resina se empaqueta en columna y se lava con Tris 50 mM, pH 8.0, NaCl 300 mM, glicerol al 10%, imidazol 10 mM, Triton™ X-100 al 0.1%, DTT 1 mM, seguido de Tris 50 mM, pH 8.0, 150 mM NaCl, Imidazol 10 mM, glicerol al 10%, DTT 1 mM. Las proteínas se eluyen con Tris 50 mM, pH 8.0, NaCl 150 mM, imidazol 300 mM, glicerol al 10%, DTT 1 mM. Las fracciones que contienen His-OGA reunidas se concentran a 6 ml y se cargan en Superdex75 (16/60). La proteína se eluye con Tris 50 mM, pH 8.0, NaCl 150 mM, glicerol al 10%, DTT 2 mM. Las fracciones que contienen His-OGA se agrupan y la concentración de proteína se mide con BCA (ensayo colorimétrico de Bradford).

Ensayo enzimático OGA

La enzima OGA cataliza la eliminación de O-GlcNAc

de las proteínas nucleocitoplásmicas. Para medir esta actividad Fluorescein di-N-acetil- β -N-acetil-D-glucosaminida (FD-GlcNAc, Kim, Eun Ju; Kang, Dae Ook; Love, Dona C. Hannover, John A. Carbohydrate Research (2006), 341(8), 971-
5 982) se usa como sustrato en una concentración final de 10 μ M (en el formato de ensayo de 96 pozos) o 6.7 μ M (en el formato de ensayo de 384 pozos). Este sustrato fluorogénico se vuelve fluorescente tras la escisión por OGA, de modo que la actividad de la enzima puede medirse por el aumento de la
10 fluorescencia detectada a 535 nm (excitación a 485 nm).

El regulador de pH de ensayo se prepara para dar una concentración final de 50 mM $\text{H}_2\text{NaPO}_3\text{-HNa}_2\text{PO}_3$, 0.01% de albúmina de suero bovino y 0.01% de TritonTM X-100 en agua, a pH 7. La concentración final de enzima es 3 nM (en el formato
15 de ensayo de 96 pozos) o 3.24 nM (en el formato de ensayo de 384 pozos). Ambos formatos de ensayo producen resultados esencialmente equivalentes.

Los compuestos a ensayar se diluyen en dimetilsulfóxido puro (DMSO) usando curvas de respuesta de
20 concentración de diez puntos. La concentración de compuesto máxima en la mezcla de reacción es de 30 μ M. Los compuestos a la concentración apropiada se preincubaron con enzima OGA durante 30 minutos antes de que la reacción se inicie mediante la adición de sustrato. Las reacciones se dejan
25 avanzar durante 60 minutos a temperatura ambiente. Luego, sin

detener la reacción, se lee la fluorescencia. Los valores de IC_{50} se calculan trazando los datos normalizados frente a logaritmo del compuesto y ajustando los datos usando una ecuación logística de cuatro parámetros.

5 El compuesto del Ejemplo 1 se ensayó esencialmente como se describió anteriormente y exhibió una IC_{50} de 2.36 nM $\pm$ 0.786 (n = 8). Estos datos demuestran que el compuesto del Ejemplo 1 inhibe la actividad de la enzima OGA in vitro.

10 **Ensayo de células enteras para medir la inhibición de la actividad de la enzima OGA**

Recubrimiento celular:

Utilizando condiciones estándar conocidas en la
15 técnica, las células TRex-293 modificadas para la expresión inducible de la forma P301S-1N4R de la proteína tau asociada a microtúbulos se generan y mantienen en medios de crecimiento, que consisten en DMEM High Glucose (Sigma# D5796), complementado con 10 % de suero fetal bovino libre de
20 tetraciclina (FBS, Sigma F2442), 20 mM de HEPES, 5 μ g/ml de Blastidina (Life Technologies# A11139-03) y 200 μ g/ml de Zeocina (Life Technologies# R250-01). Para los experimentos, las células se cultivan en placas en medio de crecimiento a 10,000-14,000 células por pozo en una placa Corning Biocoat
25 (356663) de 384 pozos recubierta con poli-D-lisina, y se

incubaban 20-24 h en una incubadora de células a 37°C/5% CO₂. Los experimentos se realizan sin inducir la expresión de Tau.

Tratamiento del compuesto:

5 Los compuestos a ensayar se diluyen en serie 1/3 en DMSO puro usando curvas de respuesta de concentración de diez puntos y se diluyen adicionalmente en medios de crecimiento. 20-24 horas después de la siembra en placa, las células se tratan con el compuesto de prueba en medio de crecimiento; la
10 concentración máxima del compuesto es 15 µM (0.15% DMSO). La inhibición máxima se define mediante mediciones repetidas de Thiamet G 15 uM y la inhibición mínima se define mediante mediciones repetidas de 0.15% de tratamiento con DMSO. Las células se devuelven a la incubadora a 37°C/5% de CO₂ durante
15 20-24 horas. Los compuestos se prueban por duplicado dentro de cada placa.

Inmunotinción:

Después de 20-24 horas de tratamiento del
20 compuesto, los medios se retiran de la placa de ensayo y se añaden 25 µl de solución de formaldehído al 3.7% (Sigma# F1635) en DPBS (Sigma# D8537) a cada pozo y se incuban durante 30 minutos. Las células luego se lavan una vez con DPBS y luego se permeabilizan con TritonTM X-100 al 0.1%
25 (Sigma # T9284). Después de 30 minutos, las células se lavan

dos veces con DPBS y luego se agrega solución de bloqueo (BSA/DPBS al 1%/TritonTM X-100 al 0.1%) a cada pozo y se incuba durante 60 minutos. La solución de bloqueo se elimina y se agrega una solución de 0.40-0.33 µg/ml de anticuerpo de proteína O-GlcNAc (clon RL2, Thermo, MA1072) en solución de bloqueo a las células y se deja reposar durante la noche a 2-8°C. Al día siguiente, las células se lavan dos veces con DPBS y el anticuerpo secundario, Alexa Fluor 488 anti-IgG de ratón de cabra (Life Technologies # A11001) a 2 µg/ml en DPBS se agrega a cada pozo y se deja reposar a temperatura ambiente durante 90 min. El anticuerpo secundario se elimina, las células se lavan dos veces con DPBS y se agrega a cada pocillo una solución de DAPI (Sigma # D9564) y RNasa (Sigma, R6513) en DPBS a una concentración de 1 y 50 µg/ml, respectivamente. La placa se sella, se incuba durante una hora y se analiza en Acumen eX3 hci (TTP Labtech). Todas las incubaciones y etapas de lavado descritas anteriormente se realizan a temperatura ambiente, excepto por el anticuerpo primario.

20

Análisis y resultados:

Las placas se analizan en un instrumento Acumen eX3 utilizando un láser de excitación de 488 y 405 nm y dos filtros de emisión FL2 (500-530 nm) y FL1 (420-490 nm). El filtro FL2 es la señal correspondiente al anticuerpo de

25

proteína O-GlcNAc (clon RL2) y el filtro FL1 es la señal correspondiente a los núcleos celulares (DAPI). La relación Total FL2/Total FL1 (fluorescencia total de cada pozo sin selección de objeto o población) se utiliza para el análisis de datos. Los datos se normalizaron hasta una inhibición máxima tal como se hace referencia mediante un tratamiento de 15 μ M de Thiamet G y una inhibición mínima alcanzada por un tratamiento con DMSO al 0.15%. Los datos están equipados con una aplicación de ajuste de curva no lineal (ecuación logística de 4 parámetros) y se calculan e informan los valores de IC₅₀.

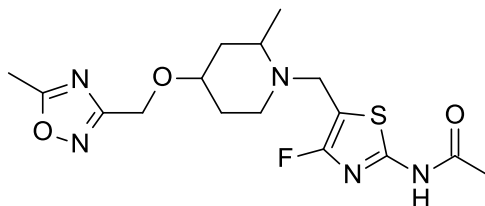
El compuesto del Ejemplo 1 se ensayó esencialmente como se describió anteriormente y exhibió una IC₅₀ de 21.9 nM $\pm$ 7.3 (n=5). Estos datos demuestran que el compuesto del Ejemplo 1 inhibe la actividad de la enzima OGA en un ensayo celular.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5

1. Un compuesto de la fórmula:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el metilo en la posición 2 está en la configuración cis con relación al oxígeno en la posición 4 en el anillo de piperidina:

15 3. El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto es N-[4-fluoro-5-[(2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-1-piperidil]metil]tiazol-2-il]acetamida.

20 4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque es N-[4-fluoro-5-[[(2S,4S)-2-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-1-piperidil]metil]tiazol-2-il]acetamida.

25 5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto es

cristalino.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque se caracteriza por un pico en el espectro de difracción de rayos X en polvo, a un
5 ángulo de difracción 2-theta de 12.1° en combinación con uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 15.3° , 21.6° , 22.2° , 22.7° , 23.5° , 24.3° y 26.8° , con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0.2 grados.

7. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer
10 en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un método para tratar la progresión del
15 deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 9. Un método para tratar la parálisis supranuclear progresiva en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable
25 del mismo.

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en terapia.

5 11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

10 12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en el tratamiento de la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer.

15 13. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en el tratamiento de la parálisis supranuclear progresiva.

20 14. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

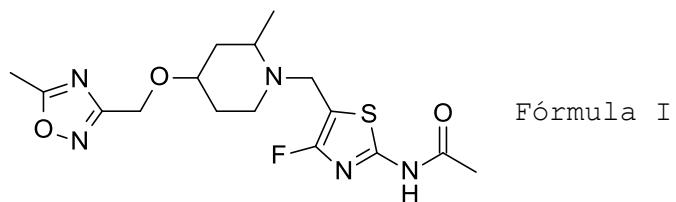
25 15. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 con uno o más

vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente
aceptables.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de
Fórmula I:

5



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de
compuestos de Fórmula I para el tratamiento de enfermedades y
10 trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de
Alzheimer.



(51) International Patent Classification:

C07D 417/14 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) International Application Number:

PCT/US2018/014331

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))

(22) International Filing Date:

19 January 2018 (19.01.2018)

(25) Filing Language:

English

Published:

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

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/451,137 27 January 2017 (27.01.2017) US

(71) Applicant: ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

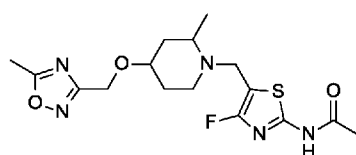
(72) Inventors: DREYFUS, Nicolas Jacques Francois; c/o ELI LILLY AND COMPANY, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). LINDSAY-SCOTT, Peter James; c/o ELI LILLY AND COMPANY, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(74) Agent: LENTZ, Nelsen L. et al.; ELI LILLY AND COMPANY, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,

(54) Title: N-[4-FLUORO-5-[(2S,4S)-2-METHYL-4-[(5-METHYL-1,2,4-OXADIAZOL-3-YL)METHOXY]-1-PIPERIDYL]METHYL]THIAZOL-2-YL]ACETAMIDE AS OGA INHIBITOR



Formula I

(57) Abstract: The present invention provides a compound of Formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the use of compounds of Formula (I) for treatment of neurodegenerative diseases and disorders, such as Alzheimer's disease.

