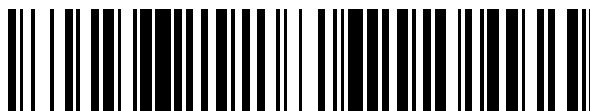


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 746**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2009** **E 09729596 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013** **EP 2268646**

54 Título: **Triazolopiridina-2-iloxi-fenil y triazolopiridina-iloxi-fenil amino como moduladores del leucotrieno A4 hidrolasa**

30 Prioridad:

11.04.2008 US 44349

02.02.2009 US 149129

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

30.01.2014

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)

Turnhoutseweg 30

2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

BACANI, GENESIS M.;

BROGGINI, DIEGO;

CHEUNG, EUGENE Y.;

CHROVIAN, CHRISTA C.;

DENG, XIAOHU;

FOURINE, ANNE M.;

GOMEZ, LAURENT;

GRICE, CHERYL A.;

KEARNEY, AARON M.;

LANDRY-BAYLE, ADRIENNE M.;

LEE-DUTRA, ALICE;

LIANG, JIMMY T.;

LOCHNER, SUSANNE;

MANI, NEELAKANDHA S.;

SANTILLAN, ALEJANDRO;

SAPPEY, KATHLEEN C.;

SEPASSI, KIA;

TANIS, VIRGINIA M.;

WICKBOLDT, ALVAH T.;

WIENER, JOHN J. M. y

ZINSER, HARTMUT

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 440 746 T3

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

DESCRIPCIÓN

Triazolopiridina – 2 – iloxi - fenil y triazolopiridina – iloxi – fenil amino como moduladores del leucotrieno A4 hidrolasa

5

Campo de la invención

10

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de triazolopiridina – 2 – iloxi – fenil y triazolopiridina – iloxi – fenil amino, composiciones farmacéuticas que los contienen y procedimientos para su utilización en los compuestos y en las composiciones farmacéuticas para la modulación del leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H), para el tratamiento de los estados de la enfermedad, trastornos y condiciones mediadas por la actividad del leucotrieno A4 hidrolasa.

15

Antecedentes de la invención

20

La inflamación es normalmente una respuesta aguda del sistema inmunitario a la invasión de patógenos microbianos, químicos o una lesión física. Sin embargo, en algunos casos, la respuesta inflamatoria puede derivar a un estado crónico y ser la causa de la enfermedad inflamatoria. Es una necesidad médica importante el control terapéutico de esta inflamación crónica en las diversas enfermedades.

25

30

35

40

Los leucotrienos (LT) son metabolitos biológicamente activos del ácido araquidónico B. Samuelsson, *Science* 1983, 220(4597): 568-575) implicados en las enfermedades inflamatorias, incluyendo el asma (D.A. Munafó et al., *J. Clin. Invest.* 1994, 93(3): 1042-1050; N. Miyahara, et al., *Allergol Int.*, 2006, 55(2): 91-7; E.W. Gelfand, et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 117(3): 577-82; K. Terawaki, et al., *J. Immunol.* 2005, 175(7): 4217-25), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (P. Sharon and W.F. Stenson, *Gastroenterology* 1984, 86(3): 453-460), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (P.J. Barnes, *Respiration* 2001, 68(5): 441-448), artritis R.J. Griffiths et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995, 92(2): 517-521; F. Tsuji et al., *Life Sci.* 1998, 64(3): L51-L56), psoriasis (K. Ikai, *J. Dermatol. Sci.* 1999, 21 (3): 135-146; Y.I. Zhu and M.J. Stiller, *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2000, 13(5): 235-245) y aterosclerosis (Friedrich, E. B. et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23, 1761-7 (2003); Subbarao, K. et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24, 369-75 (2004); Helgadottir, A. et al. *Nat Genet* 36, 233-9 (2004); Jala, V.R. et al *Trends in Immun.* 25, 315-322 (2004)). La síntesis de los leucotrienos se inicia por la conversión del ácido araquidónico en un epóxido intermedio inestable, el leucotrieno A4 (LTA4) por la 5 – lipoxigenasa (A. W. Ford – Hutchinson et al., *Annu. Rev. Biochem.* 1994, 63: 383 – 347). Esta enzima se expresa por las células de origen mieloide, particularmente neutrófilos, monocitos / macrófagos y mastocitos (G. K. Reid et al., *J. Biol. Chem.* 1990, 265 (32): 19818 – 19823). El LTA4 puede conjugarse con glutatión con leucotrieno C4 sintasa (LTC4) para producir cisteinil leucotrieno, LTC4, o hidrolizado mediante diol, leucotrieno B4 (LTB4). (B. Samuelsson, *Science* 1983, 220 (4597): 568 – 575). El LTC4 y sus metabolitos, LTD4 y LTE4, inducen a la contracción del músculo liso, a la broncoconstricción y a la permeabilidad vascular, mientras que el LTB4 es un potente quimioatrayente y activador de neutrófilos, eosinófilos, monocitos / macrófagos, células T y mastocitos.

45

50

55

60

65

La hidrólisis estereoespecífica de LTA4 a LTB4 se cataliza por el leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H), una enzima citosólica que contiene zinc. Esta enzima se expresa ubicuamente, con altos niveles en pequeñas células epiteliales del intestino, pulmón y aorta (B. Samuelsson and C. D. Funk, *J. Biol. Chem.* 1989, 264 (33): 19469 – 19472). La expresión moderada del LTA4H se observa en los leucocitos, particularmente en los neutrófilos (T. Yokomizo et al., *J. Lipid Mediators Cell Signalling* 1995, 12(2,3): 321 – 332). El leucotrieno es un mediador lipídico proinflamatorio clave, capaz de reclutar y activar las células inflamatorias como los neutrófilos, eosinófilos, monocitos / macrófagos, células T y mastocitos (F. A. Fitzpatrick et al., *Ann. NY Acad. Sci.* 1994, 714: 64-74; Crooks SW and RA Stockley, *Int. J. Biochem Cell Biol.* 1998, 30 (2): 173-178, A. Klein et al., *J. Immunol* 2000, 164 : 4271 - 4276). El LTB4 media sus efectos proinflamatorios por la unión a los receptores acoplados a la proteína G, al receptor de leucotrieno B4 (BLT1) y al receptor 2 de leucotrieno B4 (BLT2) (T. Yokomizo et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 2001, 385 (2): 231 – 241). El receptor identificado primero, el BLT1, se une al LTB4 con una alta afinidad hacia la señal intracelular y a la quimiotaxis. El BLT1 se expresa principalmente en los leucocitos periféricos, particularmente neutrófilos, eosinófilos, macrófagos (Huang, W. W. et al. *J Exp Med* 188, 1063 – 74 (1998)) y monocitos (Yokomizo, T., Izumi, T. & Shimizu, T. *Life Sci* 68, 2207 – (2001)). El receptor mudo se expresa también en las células T efectoras y demostró recientemente mediar en la migración dependiente del LTB4 de las células T CD8⁺ efectoras (Gooproporcionarzi, K., Gooproporcionarzi, M., Tager, A. M., Luster, A. D. & von Andrian, U. H. *Nat Immunol* 4, 965 – 73 (2000); Ott, V. L., Cambier, J. C., Kappler, J., Marrack, P & Swanson, B. *J. Nat Immunol* 4, 974 – 81 (2003)), en la T CD4⁺ efectora auxiliar precoz de tipo 1 (T_H1) y T_H2, en la quimiotaxis y en la adhesión a las células endoteliales, así como las células T CD4⁺ y CD8⁺ efectoras precoces que se reclutan en un modelo animal de asma (Tager, A. M. et al., *Nat Immunol* 4, 982 – 90 (2003)). El BTL2 receptor de LTB4 (S. Wang et al., *J. Biol. Chem.* 2000, 275 (52): 40686 – 40694; T. Yokomizo et al., *J. Exp. Med.* 2000, 192 (3): 421 – 431) comparte una homología de aminoácidos del 42 % con BLT1, aunque se expresa más ampliamente, en los tejidos periféricos tales como el bazo, ovario e hígado, así como en los leucocitos. El BTL2 se une al LTB4 con una afinidad menor que la de BTL1, media la quimiotaxis en concentraciones más altas del LTB4 y difiere del BLT1 en su afinidad para ciertos antagonistas. Mientras que los antagonistas del receptor LTB4 pueden diferir en su afinidad para el BLT1 contra el BTL2, se bloquea la producción

que se podría esperar del LTB4 utilizando inhibidores LTA4H para inhibir los eventos corrientes abajo mediados tanto a través del BLT1 como del BLT2.

Los estudios han demostrado que la introducción de LTB4 exógeno en los tejidos normales puede inducir síntomas inflamatorios (R. D. R. Camp et al., *Br. J. Pharmacol.* 1983, 80 (3): 497 – 502; R. Camp et al., *J. Invest. Dermatol.* 1984, 82(2): 202 – 204). Se considera importante para el componente inflamatorio en un número de enfermedades el incremento de la producción del LTB4, incluyendo la dermatitis atópica (O. Koro et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, 103, 663 – 6709, asma (M. frieri et al., *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998, 81, 331 – 336), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (W. A. Biernacki et al. *Thorax* 2003, 58, 294 – 298; J. S. Seggev et al., *Chest* 1991, 99, 289 – 291), aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple (I. S. Neu et al., *Acta Neurol. Scand.* 2002, 105, 63 – 66), psoriasis (D. M. Reilly, *Acta Derm. Venereol.* 2000, 80, 171 – 174), fibrosis quística (J. T. Zakrewski, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol* 1987, 23:19 – 27) y artritis reumatoide (N. Ahmadzadeh, *Inflammation* 1991, 15, 497 – 503). Por lo tanto, los inhibidores de la producción de LTB4 deben tener un valor terapéutico como agentes antiinflamatorios para estas condiciones. De este modo, la reducción de la producción de LTB4 por un inhibidor de la actividad de LTA4H podría tener un potencial terapéutico en un amplio rango de enfermedades.

Esta idea se apoya en un estudio de ratones deficientes de LTA4H que, pese a estar sanos, mostraron una disminución marcada de la afluencia de neutrófilos en la inflamación de la oreja inducida con ácido araquidónico y modelos de peritonitis inducidos con zimósán (R. S. Byrum et al., *J. Immunol.* 1999, 163 (12): 6810 – 6819). Los inhibidores de LTA4H han mostrado ser agentes antiinflamatorios eficaces en estudios preclínicos. Por ejemplo, la administración por vía oral del inhibidor LTA4H de SC57461 provocó la inhibición de la producción de LTB4 inducida con ionóforo en la sangre de un ratón *ex vivo* y en el peritoneo de una rata *in vivo* (J. K. Kachur et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 2002, 300(2), 583 – 587). Tras ocho semanas de tratamiento con el mismo compuesto inhibidor, los síntomas de colitis de los títes de cabeza blanca mejoraron significativamente. (T. D. Penning, *Curr. Pharm. Des.* 2001, 7(3): 163 – 179). La colitis espontánea que se desarrolla en estos animales es muy similar a la EII humana. Los resultados, por tanto, indican que los inhibidores de LTA4H podrían tener una utilidad terapéutica en esta y otras enfermedades inflamatorias humanas.

Los eventos que provocan la respuesta antiinflamatoria incluyen la formación del leucotrieno B4 mediador proinflamatorio. El LTA4H hidrolasa cataliza la formación de este mediador y los inhibidores de LTA4H bloquean la producción del LTB4 mediador proinflamatorio, proporcionando, de este modo, la capacidad para prevenir y / o tratar las condiciones mediadas por leucotrieno, como la inflamación. La respuesta inflamatoria se caracteriza por el dolor, el aumento de la temperatura, enrojecimiento, hinchazón, función reducida o una combinación de dos o más de estos síntomas. En cuanto a la aparición y la evolución de la inflamación, las enfermedades inflamatorias o las enfermedades mediadas por inflamación o condiciones incluyen, de forma no limitante, inflamación aguda, inflamación alérgica e inflamación crónica.

Los compuestos de la presente invención se muestran para inhibir LTA4H en ensayos *in vitro*. La inhibición se mostró en un ensayo enzimático recombinante y en un ensayo celular utilizando sangre entera murina (diluido 1 en 15) o humana (diluido 1:1). Las realizaciones de esta invención también mostraron inhibir la producción de LTB4 en muridos *ex vivo* en sangre entera (diluido 1:1), así como la afluencia de neutrófilos inducidos con ácido araquidónico en un tejido de la oreja de un murido.

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que generalmente se produce en individuos con historial personal o familiar de atopía. Las principales características son el prurito y las lesiones eccematosas recidivantes o crónicas. Las complicaciones incluyen infecciones bacterianas, fúngicas e infecciones virales, además de enfermedad ocular. La dermatitis atópica es la enfermedad inflamatoria de la piel más común en niños y afecta a más del 15 % de los niños en EE.UU (Laughter, D., et al., *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000, 43, 649 – 655). La dermatitis atópica puede persistir en el 60 % de los adultos que fueron afectados cuando eran niños (Sidbury, R., et al., *Dermatol. Clin.* 2000, 18(1), 1 – 11).

La dermatitis atópica tiene un impacto social significativo. El estrés de la familia en relación al cuidado de los niños con DA severa o grave puede ser comparable al estrés que se ve en las familias con niños con diabetes mellitas de tipo I (Su, J. C. et al., *Arch. Dis. Child* 1997, 76, 159 – 162). En los EE.UU, el coste anual de los servicios médicos y los medicamentos recetados para el tratamiento de la DA / eczema, es similar a los de la enfisema, la psoriasis y la epilepsia. (Ellis, C. N., et al., *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002, 46, 361 – 370).

Varias líneas de evidencia apoyan el papel del LTB4 en la DA. Los niveles del LTB4 aumentan en las lesiones de la piel (K. Fogh et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, 83, 450 – 455; T. Ruzicka et al., *J. Invest. Dermatol.* 1986, 86, 105 – 108) y de plasma en la DA, y contribuye a la inflamación a través de los efectos quimiotácticos en las células inflamatorias (Wedi and Kapp. *BioDrugs.* 2001, 15, 729 – 743). Se informó que los estudios *in vivo* e *in vitro* mostraron que los leucotrienos, especialmente el LTB4, contribuyen a la inflamación de la piel en la DA a través de su efecto quimiotáctico en las células inflamatorias. Los receptores LTB4 se expresan en los mastocitos, en las células T, en los eosinófilos, en las células dendríticas y en los macrófagos, acumulándose todos ellos en las lesiones de la DA. El LTB4 en sí, es un agente prurítico que también ha mostrado que media en un prurito inducido

en la sustancia P (T. Andoh et al., *J. Invest. Dermatol.* 2001, 117, 1621 – 1626), un componente clave de la picazón en la DA (T. Ohmura et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2004, 491, 191 – 194). El LTB₄ induce la proliferación de queratinocitos, un efecto que se potencia aún más en la sustancia P (M. J. Rabier et al., *J. Invest. Dermatol.* 1993, 110, 132 – 136). Informes recientes indican un papel para el LTB₄ en el desarrollo de una respuesta inmune Th2 y de la producción de IgE. El papel del LTB₄ en la DA se apoya en los efectos beneficiosos del inhibidor de la 5 – lipoxigenasa, zileutón, en pequeños ensayos clínicos abiertos de DA (Woodmansee, D. O., et al., *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999, 83, 548 – 552) y en el alivio del prurito en pacientes con el síndrome Sjogren – Larsson que tienen elevado el LTB₄ debido a una deficiencia en su degradación (Willemsen, M. A., et al., *Eur. J. Pediatr.* 2001, 160, 711 – 717).

Pese a que la DA es leve o moderada, responde generalmente al tratamiento de uso tópico, la utilización correcta de estos tratamientos y el cumplimiento, sigue siendo un problema importante en la clínica (T. Agner, *Acta Derm. Verereol. Suppl.* (Stockh) 2005, 213, 33 – 35).

Los corticoides de uso tópico y los emolientes son los estándares de referencia en el tratamiento de la DA. Sin embargo, las terapias inmunomoduladoras sistémicas y los potentes corticoides de uso tópico utilizados para el tratamiento de la DA severa están asociados a efectos secundarios cutáneos significativos, como las estrías, la atrofia y la telangiectasia, limitando el empleo a largo plazo de estos agentes (Hanifin, J. M., et al., *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, 50, 391 – 404).

Los emolientes tienen un efecto ahorrador de dosis de esteroides y son útiles tanto para la prevención como para el tratamiento de mantenimiento. El alquitrán de hulla y las preparaciones que contienen derivados de alquitrán de hulla se han utilizado también durante muchos años en el tratamiento de la DA y tienen desventajas cosméticas significativas que influyen en el cumplimiento (Hanifin, et al., 2004). La doxepina de uso tópico puede ser un tratamiento adyuvante útil a corto plazo para el alivio del prurito y la sedación aunque la dermatitis de contacto puede complicar su utilización (Hanifin, et al., 2004).

Los inhibidores por vía tópica de calcineurina de tacrolimus (Protopic®) y pimecrolimus (Elidel®) han demostrado reducir el alcance, la gravedad y los síntomas de la DA en adultos y niños y se aprobó su uso como tratamiento de segunda línea de la DA.

No obstante, la reciente incorporación de una advertencia en el envase en las etiquetas de los productos en relación con casos poco frecuentes en pacientes tratados con inhibidores por vía tópica de calcineurina limita el empleo a largo plazo de estos agentes en el tratamiento de la DA (Agencia de Medicamentos y Alimentos) [FDA] / Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos [CDER] página de recursos).

Los antibióticos se utilizan en el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en pacientes con DA aunque tienen un efecto mínimo en la dermatitis (Hanifin, et al., 2004). Aunque los antihistamínicos sedantes pueden ser útiles si está presente la alteración del sueño, los antihistamínicos por vía oral generalmente no son eficaces en el tratamiento del prurito asociado a la DA (Hanifin, et al., 2004). La fototerapia ultravioleta (UV), que incluye la fotoquimioterapia con psoraleno está ya establecida en el tratamiento de la DA, aunque se produce con frecuencia la recaída tras el cese de la terapia (Hanifin, et al., 2004).

El tratamiento inmunomodulador sistémico con ciclosporina y corticoides es eficaz aunque puede estar asociado a graves efectos secundarios y generalmente se reserva a pacientes con graves enfermedades. Los corticoides sistémicos se asocian al retraso en el crecimiento de los niños, a la necrosis avascular del hueso, a la osteopenia, al incremento de riesgo de infección, a la mala cicatrización de las heridas, a las cataratas, a la hiperglucemia y a la hipertensión. La ciclosporina es nefrotóxica en la mayoría de los pacientes y se asocia con los temblores, el hirsutismo, la hipertensión, la hiperlipidemias y la hiperplasia gingival.

Mientras que la DA es leve o moderada generalmente responde al tratamiento por vía tópica, el correcto empleo de estas terapias y el cumplimiento sigue siendo un problema importante en la clínica. Un agente oral o tópico que carece de los riesgos asociados a los corticoides y a los inhibidores de calcineurina podría ser una buena contribución para el arsenal de tratamientos de la DA leve o moderada. Un tratamiento por vía oral o por vía tópica eficaz con menos efectos secundarios que los tratamientos inmunomoduladores sistémicos y los potentes corticoides por vía oral llenaría una necesidad médica en el tratamiento de la DA.

El síndrome de Sjogren – Larsson es un trastorno autosómico recesivo neurocutáneo con ictiosis grave. Está causado por la mutación de un gen que codifica la aldehído deshidrogenasa grasos microsomal (ALDH) hacia el defecto en el metabolismo de alcohol graso. La ALDH cataliza la oxidación de los aldehídos grasos de cadena medio – larga para sus correspondientes ácidos carboxílicos. El LTB₄, un mediador proinflamatorio sintetizado a partir de ácido araquidónico, se inactiva por la omega oxidación microsomal, produciendo sucesivamente 20 – OH – LTB₄, 20 – CHO – LTB₄ y 20 – COOH – LTB₄. La orina de los pacientes con el síndrome de Sjogren – Larsson contiene niveles muy elevados de LTB₄ y 20 – OH – LTB₄. La degradación de LTB₄ defectuosa en los pacientes con síndrome de Sjogren – Larsson se considera ahora una “evidencia inequívoca”. (Willemsen, M. A., et al., *J. Neurol. Sci.* 2001, 183(1), 61 – 7). El síndrome de Sjogren es una enfermedad autoinmune que presenta inflamación en algunas glándulas. El síndrome de Sjogren puede presentar también manifestaciones extraglandulares. Si la

inflamación de la glándula no se asocia a otra enfermedad del tejido conectivo, como la artritis reumatoide, el lupus sistémico eritematoso o la esclerodermia, a partir de ahora se conocerá como el síndrome de Sjogren secundario. El término "síndrome de Sjogren" se refiere en el presente documento a cualquiera de los síndromes de Sjogren primario o secundario. Actualmente no se conoce ninguna cura para dicho síndrome. Los tratamientos actuales se centran generalmente en la zona específica del cuerpo afectado y también en el tratamiento de las complicaciones asociadas. Los inmunosupresores como la cortisona, la azatioprina y la ciclofosfamida se utilizan a veces para tratar algunas complicaciones graves, y los antibióticos también se utilizan para tratar las infecciones asociadas.

Las realizaciones de esta invención han mostrado una inhibición dependiente de la dosis de la inflamación dérmica en el modelo de inflamación en la oreja de un múrido inducido con ácido araquidónico. La administración por vía oral de las realizaciones de esta invención dependiente de la dosis inhibida de la afluencia de neutrófilos y edema, se muestran para inhibir la producción de LTB₄ estimulada con ionóforo *ex vivo* en dosis que oscilan entre 0,3 y 30 mg / kg.

Los inhibidores de LTA₄H se supone que bloquean específicamente la producción de LTB₄ a LTA₄, sin afectar a la biosíntesis de lipoxinas, que se producen también a partir del LTA₄. El incremento o el mantenimiento de la producción de la lipoxina A₄ (LXA₄) puede tener efectos terapéuticos beneficiosos en la inflamación dérmica ya que se ha informado de la aplicación por vía tópica de un análogo de lipoxina estable que inhibe el edema, la infiltración de granulocitos y la hiperproliferación epidérmica en modelos de inflamación de pieles de múridos. Los inhibidores 5 – LO bloquean la vía corriente arriba del LTB₄. Se espera que bloquee no sólo la síntesis de LTA₄, de LTB₄ y los cisteinil leucotrienos (CysLT), sino también la LXA₄.

Las realizaciones de esta invención se han estudiado en modelos de inflamación *in vivo* que incluyen la inflamación de la oreja inducida con ácido araquidónico y la inflamación pulmonar alérgica, que incluye el modelo de sensibilización de la ovoalbúmina (OVA), el modelo de sensibilización de las vías respiratorias y un modelo de inflamación pulmonar inducido con ionóforo en una rata. Por ejemplo, las realizaciones de esta invención muestran inhibición dependiente de la dosis de la acumulación de las células inflamatorias en un modelo de inflamación alérgica de las vías respiratorias inducido con ovoalbúmina en los pulmones, un modelo animal común para la inflamación alérgica humana.

El asma es una enfermedad crónica caracterizada por un grado variable de obstrucción del flujo aéreo, de hiperrespuesta bronquial e inflamación de las vías respiratorias (Busse & Lemanske, 2001). Las características de la inmunopatología incluyen la denudación del epitelio de las vías, la deposición de colágeno por debajo de la membrana basal, edema, activación de los mastocitos, infiltración de células inflamatorias por los neutrófilos (especialmente en repentinas exacerbaciones asmáticas fatales), eosinófilos y linfocitos Th2 (W. W. Busse et al., N. Engl. J. Med. 2001, 344, 350 – 362). La inflamación de las vías contribuye a la hiperrespuesta de las vías respiratorias, la limitación del flujo de aire (broncoconstricción aguda, edema de las vías respiratorias, formación de tapones de mucosidad y remodelación de la pared de las vías respiratorias, que conduce a la obstrucción bronquial), síntomas respiratorios y cronicidad de la enfermedad (*Directrices del NIF para el diagnóstico y el tratamiento del asma*, 1997).

La terapia actual para el asma se dirige para controlar los síntomas de broncoconstricción aguda con agonistas de los receptores beta₂ – adrenérgicos y la administración de la inflamación subyacente de la vía respiratoria con corticosteroides inhalados, cromatos como el cromolín y el nedocromil sódico y, agentes antileucotrienos como el motelukast y el zafirlukast, antagonistas del receptor del cisteinil leucotrieno y el zileutón, inhibidor de la 5 – lipoxigenasa. Los esteroides sistémicos se utilizan en enfermedades graves y exacerbaciones asmáticas agudas. El omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti – IgE humanizado, se aprobó para el tratamiento de pacientes con asma persistente leve o moderado que tienen una prueba cutánea positiva o una reactividad *in vitro* a aeroalérgenos perennes y cuyos síntomas están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (XOLAIR® [omalizumab] julio de 2007).

El componente inflamatorio del asma leve o moderado persistente puede controlarse generalmente con corticosteroides inhalados, pero el cumplimiento del paciente sigue siendo un problema importante en la gestión de la enfermedad (H. Milgrom et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, 98, 1051 – 1057). A pesar del tratamiento óptimo, que incluye beta – agonistas de acción prolongada y corticosteroides inhalados, algunos pacientes han controlado pésimamente el asma (J. M. Fitzgerald et al., *Can. Respir. J.* 2006, 13, 253 – 259; D. Bellamy et al., *Prim. Care Respir. J.* 2005, 14, 252 – 258). El asma grave requiere un tratamiento con una alta dosis de esteroides inhalados o el empleo frecuente de corticosteroides orales (W. Moore et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 117, 487 – 494), los dos pueden estar asociados a negativos efectos secundarios como la osteopenia y el retraso en el crecimiento de los niños (D. Allen et al., *Suppl. J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 112, S1; P. Schimmer et al., *Adrenocorticotrophic Hormone; Adrenocortical steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Action of Adrenocortical Hormones in Hardman JG, Limbird LE; eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10^a ed. Nueva York: McGraw – Hill; 2001; 1666 – 1668). Una terapia por vía oral que puede ser eficaz en el tratamiento del asma severo o moderado y la reducción en los requisitos de corticosteroides, podría responder a las necesidades médicas no cubiertas.

Los leucotrienos son importantes mediadores en la patogénesis del asma y comprenden dos clases: los cisteinil leucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄) y el LTB₄. Los antagonistas del receptor del leucotrieno como el montelukast o el zafirlukast, donde su diana es únicamente los cisteinil leucotrienos, mientras que los inhibidores 5 – lipoxigenasa, como el zileuton, inhiben la vía corriente arriba de las dos clases, y, de este modo, disminuye tanto la formación de los cisteinil leucotrienos como la formación del LTB₄. Los inhibidores de LTA₄H inhiben selectivamente la síntesis del LTB₄ y no afectan a la síntesis del cisteinil leucotrieno (CysLT). Ambas clases de leucotrienos son elevados en el asma, y el LTB₄ se incrementa de forma más significativa en el asma grave, que se asocia al incremento de la inflamación neutrofílica.

Varios hallazgos preclínicos y clínicos sugieren que la inhibición de la síntesis del LTB₄ por los inhibidores del LTA₄H tendrán un beneficio terapéutico en el asma. Los estudios en ratones carecen de receptores de LTB₄, que han mostrado que el LTB₄ desempeña un papel en el reclutamiento de eosinófilos, en las células T efectoras, en la producción de la IL – 13, hiperplasia de células calciformes, en la secreción mucosa, en la producción de IgE y en la hiperreactividad de la vía respiratoria (Miyahara et al., *Allergy Intl.* 2006, 55, 91 – 97). La importancia del LTB₄ en el desarrollo de la hiperreactividad de la vía respiratoria se apoya en datos con el antagonista receptor de LTB₄ (CP – 105, 696), que redujo la hiperrespuesta de la vía respiratoria inducida por los múltiples desafíos antigénicos en un modelo de primate (C.R. Turner et al., *J. Clin Invest.* 1996, 97, 381 – 387). Por otra parte, la reducción de la hiperrespuesta bronquial en el asma humano por el inhibidor, zileuton, 5 – LO, se ha atribuido a su inhibición de la síntesis del LTB₄ (S. E Dahlen et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2006, 533(1 – 3), 40 – 56). La inhibición del LTB₄ podría ser beneficiosa en el asma grave (S. E. Wenzel et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997, 156, 737 – 743) y en las exacerbaciones virales del asma (S. D. Message, *Eur. Respir. J.* 2001, 18, 1013 – 1025), donde la inflamación neutrofílica es más prominente. Los esteroides y antagonistas de CysLT tienen una eficacia limitada en asmáticos graves, a pesar de que el zileuton ha mostrado mejorar significativamente la calidad de vida de estos pacientes (R. Menendez et al., *American Thoracic Society Meeting*, San Diego, 2006).

Una alergia es una reacción anormal a un alérgeno (una sustancia comúnmente inofensiva) que desencadena una respuesta anormal en un individuo sensibilizado. La rinitis alérgica es una inflamación de las membranas mucosas de la nariz que ocurre en una respuesta a un antígeno en suspensión en el aire (alérgeno). La rinitis alérgica, denominada también rinoconjuntivitis alérgica, se caracteriza por estornudos frecuentes o repetitivos, moqueo o nariz congestionada, y prurito de la nariz, ojos y garganta. También puede estar asociada a otros síntomas como el dolor de cabeza, alteración del olfato, goteo nasal, síntomas de conjuntivitis (por ejemplo, ojos llorosos), sinusitis y otros síntomas de complicaciones respiratorias. Dependiendo del tiempo de exposición, la rinitis alérgica puede clasificarse como perenne, estacional u ocupacional.

Las realizaciones de esta invención han mostrado una inhibición dependiente de la dosis de la inflamación pulmonar en modelos preclínicos. A partir de la vía de la biosíntesis del leucotrieno ya descrita, los inhibidores LTA₄H se supone que bloquean específicamente la producción del LTB₄ desde el LTA₄, sin afectar a la biosíntesis de las lipoxinas, que se producen también a partir del LTA₄. Las lipoxinas, como la LXA₄, han sido el centro de un estudio intenso y se conocen por desempeñar un papel clave como agentes antiinflamatorios naturales y mediadores clave del proceso natural de la resolución en una respuesta inflamatoria. Por otra parte, la producción de LXA₄ endógeno ha sido descrita en una variedad de enfermedades inflamatorias y se han encontrado niveles más bajos de LXA₄ en pacientes con asma moderado contra severo. Estos datos son consistentes con la proposición de que la LXA₄ desempeña un importante papel en la resolución de la inflamación aguda. A diferencia de los inhibidores LTA₄H, los inhibidores 5 – LO bloquean esta vía corriente arriba del LTA₄. Esto daría lugar a un bloque no sólo en la síntesis del LTA₄, LTB₄ y los cisteinil leucotrienos, sino también en la LXA₄. Además, existe una posibilidad de que los inhibidores de LTA₄H resulten en una acumulación de LTA₄ y la vía de derivación a los cisteinil leucotrienos proinflamatorios, aunque hasta la fecha se desconocen los datos para apoyar esta posibilidad.

La infiltración de neutrófilos es una característica prominente del asma grave. El zileuton (Zyflo®), que se dirige tanto a LTB₄ como a los cisteinil leucotrienos, se ha indicado para ser eficaz en pacientes con asma grave, mientras que los antagonistas de CysLT (por ejemplo, Montelukast / Singulair®), que sólo se dirigen los cisteinil leucotrienos, mostraron una eficacia limitada. La combinación de un inhibidor LTA₄H y al menos un antagonista del receptor de CysLT y un inhibidor de LTC₄ sintasa podrían dirigirse tanto a LTB₄ como a los cisteinil leucotrienos, dejando la producción de lipoxinas antiinflamatorias intacta. Las realizaciones de esta invención redujeron las respuestas inflamatorias a la estimulación de alérgenos en la vía respiratoria en ratones sensibilizados, lo que provoca que el reclutamiento de la vía respiratoria disminuya el dependiente de la dosis de las células inflamatorias.

Se espera que las realizaciones de esta invención encuentren una utilidad en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. La colitis inducida en ratas por el ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS) y la inhibición de LTA₄H tuvo efectos inhibitorios significativos en la inflamación del colon, incluyendo la lesiones macroscópicas en el colon, el contenido de células inflamatorias y los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF – α), el LTB₄ y la IL – 6. Whittle et al. (*Br. J. Pharmacol.* 2008, 153, 983 – 991). La inhibición del LTA₄H también atenúa significativamente la inflamación de las articulaciones y la hinchazón asociada a la destrucción de colágeno en modelos de múridos de artritis. Los ratones deficientes en receptores de LTB₄ o que carecen de LTA₄H no desarrollaron artritis en los modelos de múridos (Mathis, S., et al. *Role of leukotriene B₄ receptors in rheumatoid arthritis*, *Autoimmun. Rev.* 2007 Nov 7(1): 12 – 7). De este modo, se espera que las realizaciones de esta invención

encuentren utilidad en el tratamiento de la artritis, incluyendo de manera no limitante, la artritis reumatoide.

La aneurisma de la aorta abdominal (AAA) es una dilatación localizada de la aorta abdominal que excede el diámetro normal (2 cm) en más de un 50 %. Es causada por un proceso degenerativo de la pared aórtica. Una aneurisma de la aorta puede ocurrir en el tórax. Se requiere eventualmente cirugía para prevenir la progresión de la ruptura de la AAA, que cada vez más a menudo es un suceso grave. De este modo, los tratamientos que retrasan o previenen la necesidad de cirugía son una necesidad médica no cubierta.

Recientes estudios genéticos en humanos además de estudios en ratones y conejos, han implicado la vía de síntesis de leucotrienos en la enfermedad cardiovascular (revisado en Whatling et al., *Expert Opin Investig Drugs* 2007, 16(12), 1879 – 93). En un modelo ya establecido de aneurisma de la aorta abdominal (AAA) en muridos, los ratones que carecen del receptor LTB4 exhiben una incidencia reducida de la formación de la AAA (Ahluwalia et al., *J. Immunol.* 2007, 179(1), 691 – 7). La formación de AAA disminuida en los ratones deficientes del receptor de LTB4 se asoció a reducciones significativas en los quimioatrayentes de las células mononucleares y la acumulación de leucocitos en la pared del vaso, además de las reducciones notables en la producción de las metaloproteinasas de la matriz - 2 y - 9. De este modo, se ha mostrado que la señalización por LTB4 a través de su receptor contribuye a la frecuencia y el tamaño de los aneurismas de la aorta abdominal en ratones y a la prevención de la señalización del LTB4 por delección del gen que codifica el receptor de LTB4, que a su vez, inhibe los circuitos proinflamatorios y las enzimas que modulan la integridad de la pared del vaso. De este modo, la señalización de LTB4 es una diana para la intervención en el desarrollo de la modulación de los aneurismas de la aorta. Se espera que los inhibidores del LTA4H en el contexto de esta invención sean útiles en la inhibición de los aneurismas de la aorta.

Se espera que las realizaciones de esta invención encuentren también una utilidad en el tratamiento de una o cualquier combinación de la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, el acné (T. Alestas, et al., *J. Mol. Med.* 2006, 84 (1): 75 – 87; Ch. C. Zouboulis, et al., *Dermatology*, 2005, 210 (1): 36 – 8; *Arch. Dermatol.* 2003, 139(5): 668 – 70), infarto de miocardio (A. Helgadottir, et al., *Nat. Genet.* 2006, 38(1): 68 – 74; *Nat Genet.* 2004, 36(3): 233 – 9; H. Hakonarson, et al., *JAMA* 2005, 293(18): 2245 – 56), derrame cerebral (A. Helgadottir, et al., *Nat. Genet.* 2004, 36(3): 233 – 9; F. C. Barone, et al., *Mol. Chem Neuropathol.* 1995, 24(1): 13 – 30), dolor (J. M. Cunha, et al., *Br. J. Pharmacol.* 2003, 139(6): 1135 – 45; S. W Hwang, et al., *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97(11): 6155 – 60), prurito (T. Andoch, et al., *Eur. J. Oharmacol.* 2006, 547(1 – 3): 59 – 64, 2000, 406(1): 149 – 152, 1998, 353(1): 93 – 96); *J. Investigativ. Dermatol.* 2004, 123(1): 196 – 201, 2001, 117(6): 1621 – 26; gingivitis (G. Emingil, et al., *J. Periodontol.* 2001, 72(8): 1025 – 31), uveítis (T. Liao, et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006, 47(4): 1543 – 9), bronquitis (S. Gompertz, et al., *Eur. Respir. J.* 2001, 17(6): 1112 – 9), rinitis alérgica, fibrosis quística (G. E. Carpagnano, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 167(8): 1109 – 12), cáncer gastrointestinal superior (X. Chen, et al., *Curr. Cancer Durg Targets* 2004, 4(3): 267 – 83; *J. Natl. Cancer. Inst.* 2003, 95(14): 1053 – 61), sepsis (H. Nakae, et al., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1994, 83(2): 151 – 6 y 84(3): 271 – 81), síndrome de Sjogren – Larsson, síndrome de Sjogren y quemaduras de la piel, como aquellas provocadas por las quemaduras solares o algún otro agente.

Ejemplos de los libros de texto acerca de la inflamación incluyen: 1) Gallin, J. I.; Snyderman, R., *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3ª ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999; 2) Stvrtnova, V., et al., *Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of Diseases* (libro de texto para estudiantes de medicina); Academic Press: Nueva York, 1995; 3) Cecil, et al., *Textbook Of Medicine*; 18ª ed.; W. B. Saunders Co., 1988; y 4) *Stedman's Medical Dictionary*.

Los antecedentes y el material revisado sobre la inflamación y las condiciones relacionadas con la inflamación pueden encontrarse en los artículos siguientes: C. Nathan, Points of control in inflammation, *Nature* 2002, 420: 886 – 852; K. J. Tracey, The inflammatory reflex, *Nature* 2002, 420: 853 – 859; L. M. Coussens and Z. Werb, Inflammation and cancer, *Nature* 2002, 420: 860 – 867; P. Libby, Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 2002, 420: 868 – 874; C. Benoist and D. Mathis; Mast cells in autoimmune disease, *Nature* 2002; 420: 875 – 878; H. L. Weiner and D. J. Selkoe, inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases, *Nature* 2002, 420: 879 – 884; D. Steinberg, Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as Partners in crime, *Nature Medicine* 2002, 8(11): 1211 – 1217.

La inflamación se debe a o se asocia a cualquiera de una de las pluralidades de las condiciones, como asma, la enfermedad pulmonar obstruida crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo la enfermedad de Crohn y las colitis ulcerosa), psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, infarto de miocardio, derrame cerebral, dolor, picor (prurito), gingivitis, uveítis, bronquitis, rinitis alérgica, fibrosis quística, cáncer gastrointestinal superior, sepsis, síndrome de Sjogren, síndrome de Sjogren – Larsson y quemaduras de la piel, que se caracterizan por una inflamación excesiva o prolongada en alguna etapa de la enfermedad.

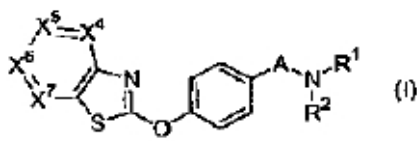
El rechazo al trasplante de órganos y el tratamiento de la enfermedad autoinmune con el inhibidor de la ciclooxigenasa – 2 y el inhibidor del LTA4H se describen en los documentos WO1997 / 29774, en las Publicaciones de las Solicitudes de las Patentes de U.S. Número US2003 / 004191 y US2005 / 043355 y en las Patentes de U.S. Número 5.700.816, 6.407.140. Los inhibidores del LTA4H se describen en las Patentes de U.S. 5.719.306,

6.506.876, 5.723.492, 5.585.492 y en la publicación WO1996 / 11192. Los antagonistas del receptor diamino cíclica y bicíclica de histamina – 3 se describen en la Patente de U.S 6.559.140. El benzotiazol y los moduladores de LTA4H de benzoxazol se han descrito en la Solicitud de Publicación de las Patentes Número US2005 / 0043378 y US2005 / 0043379, y por Grice et. (Abstracts of Papers, 234th ACS National Meeting, Boston, MA, Estados Unidos, Agosto 19 – 23 de 2007), Rao et al. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. 321(3), 1154 – 1160) y Whittle et al, (Br. J. Pharmacol. 2008, 153, 983 – 991). Además, se describen los derivados de diamina como inhibidores de LTA4H en la Solicitud de la Publicación de la Patente Número 2007 / 0155726 y en la Solicitud de la Publicación de la Patente Internacional Número WO2007 / 079078. Las diaminas puenteadas sustituidas por arilo se describen como moduladores de LTA4H en la Solicitud de la Publicación de la Patente Provisional Número 60 / 984.126 Las combinaciones del inhibidor de ciclooxigenasa – 2 y el inhibidor de LTA4H para el tratamiento de la inflamación y los trastornos relacionados con la inflamación se describen en la Patente U.S 5.990.148 y en la publicación WO1996 / 41625. Los derivados de nitrógeno se han descrito en las publicaciones relacionadas con las patentes, además de las publicaciones no relacionadas con la patente, como los documentos WO2008 / 016811; US2008 / 0057074; WO2006 / 002133; US 6.316.490; US 6.632.823; US 6.432.976; WO2006 / 133802; WO2003 / 037904; EP 633621; EP 416521; S. Collin, J. Pharmacie de Belgique, 1991, 46(1) 55 – 66; P. Dostert, et al., European. J. Med. Chem., 1984, 19 (2) 105 – 110; FR 2446823; US 4.410.535; US 4.352.802; US 4.471.120; US 4.424.358; US 4.321.378; US 4.329.466; US 4.536.580; US 4.273.778; US 4.336.259; US 4.544.660; US 4.599.420 y en US 4.705.858. Sin embargo, sigue habiendo una necesidad para los potentes moduladores de LTA4H con propiedades farmacéuticas deseables.

Se han descubierto en el contexto de esta invención que ciertos derivados de triazolopiridina – 2 – iloxi – fenil y triazolopiridina – iloxi – fenil amino tienen actividad moduladora de LTA4H.

Resumen de la invención

En un aspecto la invención se refiere a las entidades químicas seleccionadas de los compuestos de la Fórmula (I), de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), de los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y los solvatos de los compuestos de la Fórmula (I):



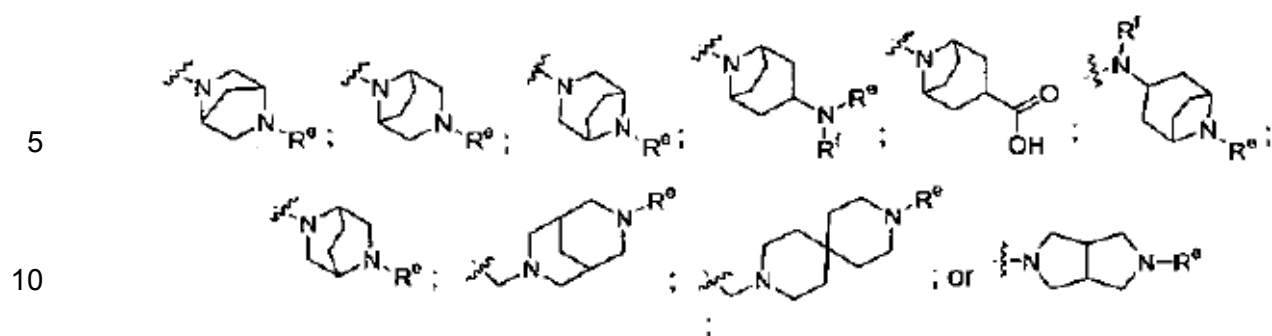
en el que X^4, X^5, X^6 y X^7 se definen como una de las siguientes a) y b):

- a) una X^4, X^5, X^6 y X^7 es N y los otros son CR^a , donde cada R^a es independientemente H, metil, cloro, flúor o trifluorometil; y
- b) una X^4 y X^7 es N y cada una de X^5 y X^6 es CH;

cada una de R^1 y R^2 es independientemente H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, bencil, 3 – (2 – oxo – pirrolidina – 1 – il) – propil, 1 – acetil – azetidina – 3 il – metil, cicloalquilo monocíclico, 1 – metil – 4 – piperidinil o – C_{1-4} alquilo no sustituido o sustituido con fenil, cicloalquilo monocíclico, OH o NR^bR^c ;

donde R^b y R^c son cada uno independientemente H, $-C(O)CH_3$ o C_{1-4} alquilo o R^b y R^c se toman junto con el nitrógeno al que están unidos de forma de anillo heterocicloalquil monocíclico saturado; o R^1 y R^2 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos de:

- i) un anillo de heterocicloalquil monocíclico saturado, opcionalmente fusionado a un anillo fenil, y no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes de R^d ; en el que cada sustituyente de R^d es independientemente un C_{1-4} alquilo sustituido o no sustituido con $-OH$, $-OH$; $=O$; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$, $-CF_3$; halo; $-CO_2C_{1-4}$; $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$, fenil, bencil; morfolina – 4 – il; piridil; pirimidinil; 1 – piperidil; fenoxi; 2 – oxo – pirrolidin – 1 – il; 4 – hidroxil – 2 – oxo – pirrolidin – 1 – il; $-C(O)NR^fC_{1-4}$; alquilo; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-O$ – piridinil, $-O$ – pirimidinil; $-S$ – fenil; (4 – metilfenil) sulfanil; $-S$ – piridinil; $-C(O) – C_{1-4}$; $-C(O) –$ cicloalquilo monocíclico saturado; $-C(O) – (CH_2)_{0-1} – 2$ – tiofeno – il; $-C(O) – 2$ – furanil; $-C(O) – 4$ – morfolinil; $-C(O) –$ piridil; $-C(O) – 1$ – pirrolidinil, $-C(O) –$ fenil opcionalmente sustituido con un cloro; $-C(O) – 1$ – piperazinil opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo; $-(CH_2)_{0-1} – NHC(O) – C_{1-4}$; $-NHC(O) –$ cicloalquilo saturado monocíclico; $-NHS(O)(O)CH_3$; $-NHC(O) – CH_2OCH_3$, $-NHC(O) –$ piridinil, o $-NHC(O) – 2$ – tiofeno – il, donde cada fenil en R^d está sustituido o no sustituido con $-CF_3$, halo, o metoxi, o
- ii) una de las siguientes partes:



donde R^e es - C_{1-4} alquilo, $C(O)C_{1-4}$ alquilo, $-SO_2CH_3$, $-C(O)CH_2NH_2$, o $C(O)NH_2$;

R^f es H o $-CH_3$; y

A es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o OCH_2CH_2- .

En ciertas realizaciones, el componente de la Fórmula (i) es un compuesto seleccionado de entre las especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a cada una de las composiciones farmacéuticas que comprende una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada a partir de los compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), de los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), de los solvatos de los compuestos de la Fórmula (I) y los solvatos de la Fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, las realizaciones de la invención son útiles como moduladores de LTA4H. Así, la invención se dirige a un procedimiento *in vitro* para modular la actividad del LTA4H, que comprende la exposición de LTA4H a una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada a partir de los compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), de los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y los solvatos de los compuestos de la Fórmula (I). Las realizaciones de esta invención inhiben la actividad del LTA4H.

En otro aspecto, la invención se dirige a un medicamento para utilización en un procedimiento del tratamiento de un sujeto que padece de o se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o una condición médica mediada por la actividad de LTA4H, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de un determinado tratamiento, una cantidad efectiva de al menos una entidad química seleccionada a partir de los componentes de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), de los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y de los solvatos de los compuestos de la Fórmula (I).

En algunas formas preferentes de realizaciones, la enfermedad, el trastorno o la condición médica es la inflamación, la dermatitis atópica o asma.

Un objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de las metodologías convencionales y / o los trabajos anteriores o proporcionar una alternativa útil de la misma.

Las realizaciones, características y ventajas adicionales de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de la práctica de la invención.

Descripción detallada de la invención y sus realizaciones en sus formas preferentes

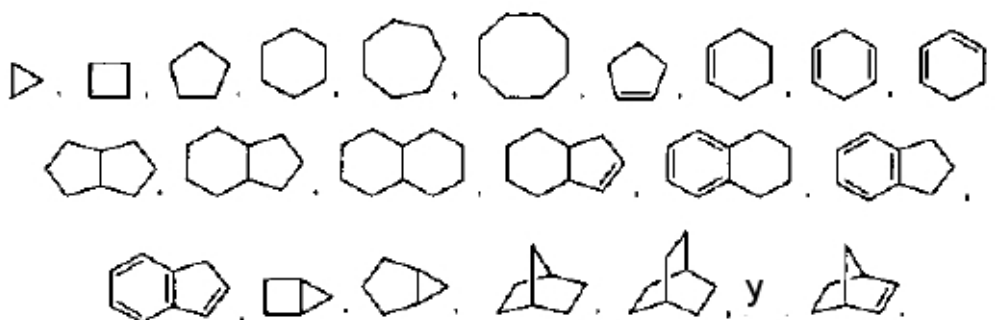
Por motivos de brevedad, las divulgaciones de las publicaciones que incluyen las patentes citadas en el presente documento se incluyen como referencia.

Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se utilizan con un sentido abierto, no limitativo.

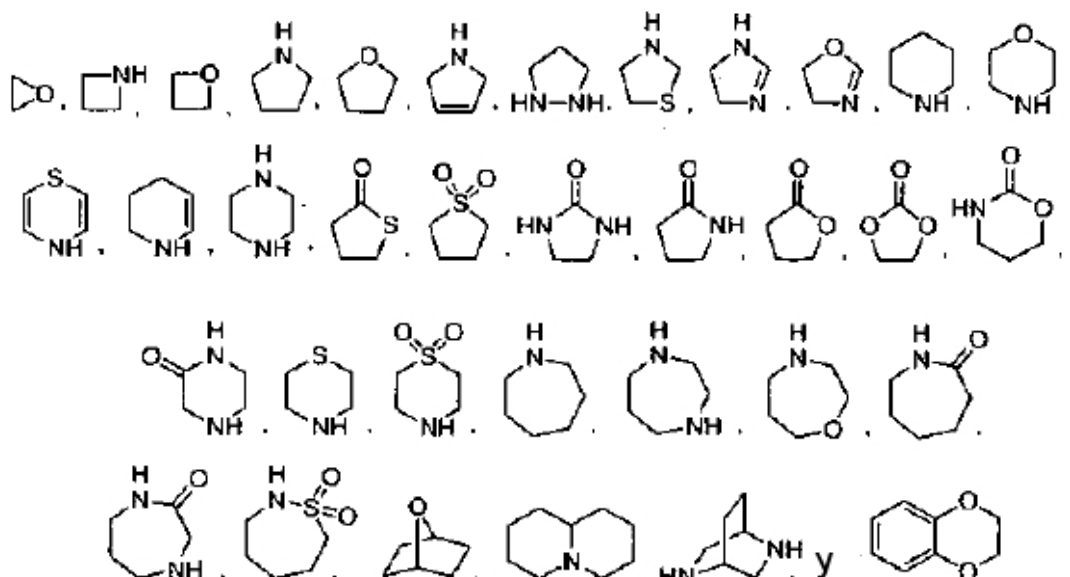
El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal que tiene entre 1 y 12 átomos de carbono en la cadena. Entre los ejemplos de grupos de alquilo se incluyen el metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, butilo, isobutil, sec - butil, ter - butil (tBu), pentil, isopentil, ter - pentil, hexil, isohexil y los grupos que a tenor de la experiencia ordinaria en la disciplina y en los principios proporcionados en el presente documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos precedentes.

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo policíclico espiro, a un policíclico condensado o monocíclico

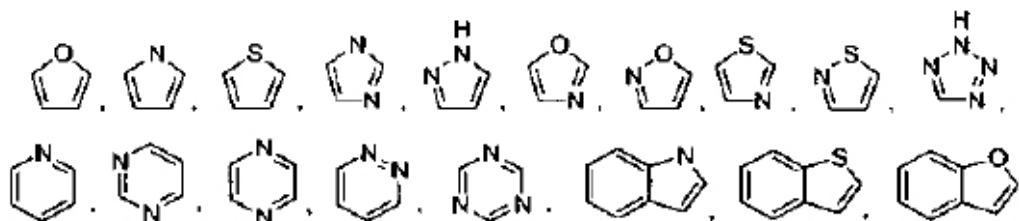
saturado o parcialmente saturado que tiene entre 3 y 12 átomos en el anillo por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de los grupos de cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos correctamente:

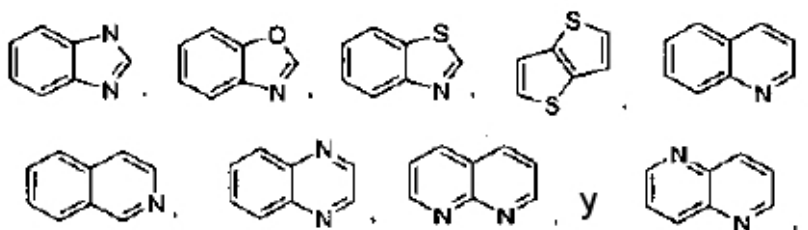


Un “heterocicloalquilo” se refiere a una estructura de anillo monocíclico o condensado, con puente o una estructura de anillo policíclico espiro que está saturado o parcialmente saturado y tiene entre 3 y 12 átomos en el anillo por cada estructura de anillo seleccionado entre los átomos de carbono y hasta tres heteroátomos seleccionados entre el nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura de anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo en los miembros del anillo de carbono o azufre. Las entidades ilustrativas, en forma de restos unidos correctamente, incluyen:



El término “heteroarilo” se refiere a un heterociclo aromático policíclico o condensado, a un bicíclico condensado o monocíclico (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo seleccionado entre los átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre el nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene entre 3 y 12 átomos en el anillo por heterociclo. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos correctamente:





Los expertos en la materia reconocerán que las especies de los grupos de cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo que se enumeran o se ilustran anteriormente no son exhaustivas y que las especies adicionales pueden seleccionarse también dentro del alcance de aquellos términos definidos.

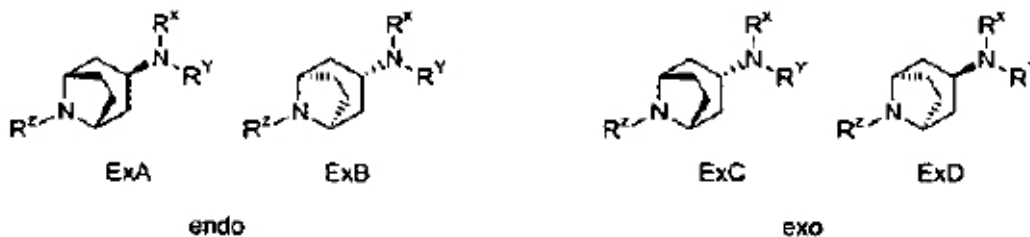
El término “halógeno” representa el cloro, el flúor, el bromo o el yodo. El término “halo” representa el cloro, el flúor, el bromo o el yodo.

El término “sustituido” significa que el resto o grupo especificado conlleva uno o más sustituyentes. El término “no sustituido” significa que el grupo especificado no conlleva sustituyentes. El término “opcionalmente sustituido” significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando el término “sustituido” se utiliza para describir un sistema estructural, la sustitución se produce en cualquier posición permitida de la valencia en el sistema.

Cualquier fórmula proporcionada en el presente documento pretende representar los compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural así como determinadas variaciones o formas. En concreto, los compuestos de cualquier fórmula proporcionada en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en formas enantioméricas diferentes. Todos los isómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos de la fórmula general y las mezclas de los mismos se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula proporcionada en el presente documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas. Además, pueden existir determinadas estructuras en forma de isómeros geométricos (es decir; isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropisómeros.

Algunas fórmulas proporcionadas en el presente documento son compuestos *meso*; compuestos que poseen centros asimétricos (en este caso, carbonos asimétricos), aunque son moléculas quirales. Tales compuestos se denominan en el presente documento como compuestos *meso*. En algunos casos, los compuestos *meso* se representan y se denominan en el presente documento con una configuración estereoquímica específica. No obstante, un experto en la materia reconocerá la naturaleza *meso* de tales compuestos. Los ejemplos incluyen *meso* 3, 8 – diazabicyclo [3.2.1] octano – 3 carboxamida y *meso* – 1 – [(3 – *endo*) – 8 – azabicyclo [3.2.1] oct – 3 - il] urea.

Los compuestos que incorporan aminas como ExA, ExB, ExC y ExD, enumeradas a continuación, se describen como “*endo*” o “*exo*” en su denominación química para señalar la orientación del puente de dos metilenos con respecto a la amina exocíclica funcionarizada. Un experto en la materia reconocerá que ExA y ExB son equivalentes y que ExC y ExD son equivalentes. Además, se han omitido los marcadores estereoquímicos para los estereocentros (por ejemplo, R y / o S) en los compuestos *meso* ya que tales marcadores son irrelevantes debido al plano de simetría.



Además, cualquier fórmula dada en este documento pretende referirse también a los hidratos, solvatos, polimorfos de tales compuestos y mezclas de los mismos, incluso si tales formas no se indican explícitamente. Ciertos compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) se pueden obtener en forma de solvatos. Los solvatos incluyen aquellos formados a partir de la interacción o complejación de los compuestos de la invención con uno o más disolventes, ya sea en solución o como una forma sólida o cristalina. En algunas formas de realización, el disolvente es agua y luego los solvatos son hidratos. Se obtuvieron hidratos, tales como el monohidrato, de los compuestos de la fórmula (I). Los solvatos de las sales de los compuestos de la fórmula (I) se obtuvieron de forma solvatada, incluyendo formas hidratadas. Las sales solvatadas incluyen, por ejemplo, clorhidratos, fosfatos, benzoatos y sulfatos. Los solvatos incluyen hidratos y metanolatos. Algunas realizaciones de solvatos fueron monosolvatos, como monohidratos y monometanolatos. Otras

realizaciones de solvatos fueron hemisolvatos, como hemihidratos. Además, se pueden obtener como co-cristales ciertas formas cristalinas de los compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I). En ciertas realizaciones de la invención, se obtuvieron los compuestos de la Fórmula (I) en una forma cristalina. En otras formas de realización, se obtuvieron las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) en una forma cristalina. Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, existen en una pluralidad de formas, que pueden aislarse según una pluralidad de procedimientos. En algunas realizaciones, los cristales de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales se obtuvieron por cristalización a partir de un medio basado en cetona, como la 2 - butanona, acetona y una mezcla de cetona -etil- metanol / metil. En algunas realizaciones, los cristales en otras formas de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales se obtuvieron por cristalización en un medio ácido, como por ejemplo, a partir de metanol con ácido láctico. En otras realizaciones, los cristales en otras formas de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales se obtuvieron por cristalización a partir de un medio basado en acetonitrilo, como de una mezcla de metanol / acetonitrilo. Otros disolventes a partir de los cuales las realizaciones de las sales según esta invención se cristalizaron incluyen mezclas de anisol / piridina, mezclas de m - xileno / piridina, dimetil sulfóxido (DMSO) / mezclas de m - xileno, mezclas de metanol / éster metil-tert - butílico (MTBE), mezclas de m -xileno / N-metil pirrolidona (NMP) y mezclas de cloroformo / NMP. En otras realizaciones, se obtuvieron los compuestos de la Fórmula (I) en varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, una forma polimórfica o una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) se convierten en una solución entre una o más formas cristalinas y / o formas polimórficas.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, si el término "aproximadamente " se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento pretende referirse al valor real dado, y también pretende referirse a la aproximación de tal valor dado que razonablemente infiere sobre la base de la habilidad ordinaria en la disciplina, incluyendo egales y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y / o de medición para tal valor dado. Cada vez que se da un rendimiento como porcentaje, tal rendimiento hace referencia a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que puede obtenerse en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan en forma de porcentajes se refieren a los índices de masa, a menos que se indique de manera diferente.

En algunas realizaciones de la Fórmula (I), X^4 es N y cada una de X^5 , X^6 , y X^7 es CR^a , con R^a elegida independientemente para X^5 , X^6 , y X^7 en la que R^a es H, metilo, cloro o flúor. En otras realizaciones, X^5 es N y cada una de X^4 , X^6 y X^7 es CH. En otras realizaciones, cada una de X^4 , X^5 y X^7 es CH y X^6 es N. En otras realizaciones, cada una de X^4 y X^7 es N y cada una de X^5 y X^6 es CH. En algunas realizaciones, R^a es H.

En algunas realizaciones, cada una de R^1 y R^2 es independientemente H, ciclopropil, metil, etil, propil, hidroxietil, ciclopropilmetil, bencil, 1 - feniletil o 2 - piperidina - 1 - il - etilamina. En otras realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, dihidroisoindol, tetrahydroquinolina o tetrahydroisoquinolina, no sustituida o sustituida con uno o dos sustituyentes R^d . En algunas realizaciones, cada sustituyente R^d es independientemente hidroxil, metil, trifluorometil, hidroximetil, 1 - hidroxil - 1 - metil -etilo, flúor, etoxicarbonil, carboxil, carbamoil, fenil, 3 - trifluorotilfenil, 2 - metoxifenil, 4 - clorofenil, bencil, piridina - 4 - il, piridina - 2 - il, pirimidina - 2 - iloxil, piridina - 3 - iloxil, fenoxil, fenilsulfanil, 4 - clorofenilsulfanil, piridina - 2 - iloxil, piridina - 4 - iloxil, o pirrolidina - 2 - onil.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman 2,5- diaza - biciclo [2.2.1] hept - 2 - il, hexahidro - pirrolo [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - il, 3,8- diaza - biciclo [3.2.1] oct - 8 - il, o 3 - amino - 8 - aza - biciclo [3.2.1] oct - 8 - il, cada uno sustituido con R^e . En algunas realizaciones, R^e es acetil o carbamoil.

En algunas realizaciones, A es - CH_2 - . En otras realizaciones, A es - CH_2CH_2 - . En otras realizaciones, A es - OCH_2CH_2 - .

En algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente invención se seleccionan del grupo formado por:

Ej	Nombre químico
1	2 - (4 - [2 - [4 - (pirimidina - 2 - iloxil) piperidina - 1 - il] etoxil) fenoxil) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
2	2 - (4 - [2 - [1, 3 - (dihidro - 2H - isoindol - 2 - il) epoxil] fenoxil) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
3	2 - (4 - [2 - [4 - (fenilsulfanil) piperidina - 1 - il] etoxil) fenoxil) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
4	2 - (4 - [2 - [4 - (pirimidina - 3 - iloxil) piperidina - 1 - il] etoxil) fenoxil) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
5	4 - pirimidina - 2 - il - 1 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxil] fenoxil] etil)piperidina - 4 - ol;
6	2 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxil) fenoxil] etil] - 1, 2, 3, 4 - tetrahydroisoquinolina;
7	1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxil) fenoxil] etil] - 1, 2, 3, 4 - tetrahydroquinolina;
8	2 - (4 - [2 - [4 - (fenoxipiperidina - 1 - il) etoxil) fenoxil) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
9	2 - (4 - [2 - (pirrolidina - 1 - iletoxi) fenoxil) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
10	2 - (4 - [2 - (piperidina - 1 - iletoxi) fenoxil) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;

5	11	2 - (4 - [2 - (morfolina - 4 - iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	12	2 - (4 - [2 - [4 - (piridina - 2 - iloxi) piperidina - 1 -il] etoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	13	2 - (4 - [2 - [4 - (piridina - 4 - iloxi) piperidina - 1 -il] etoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	14	2 - (4 - [2 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] etoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	15	(1S, 4S) - 5 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida;
10	16	meso - N - [(3 - endo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
	17	meso - N - [(3 - exo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
	18	2 - (4 - [2 - (5 - Acetilhexahidropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - il) etoxi] fenoxi] ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
15	19	5 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] hexahidropirrol[3,4 - c]pirrol - 2 (1H) - carboxamida;
	27	4 - fenil - 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - ol;
	28	2 - (4 - [2 - [4 - (bencilpiperidina - 1 - il)etoxi] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
20	29	2 - (4 - [2 - [4 - (piperidina - 4 - il)piperidina - 1 - il)etoxi] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	30	4 - (4 - clorofenil) - 1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - ol;
	31	1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - carboxamida;
	32	1 - (1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - il) pirrolidona - 2 - ona;
	33	1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 4 - [3 - (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 - ol;
25	34	2 - (4 - [2 - [4 - (piridina - 2 - il)piperidina - 1 -il] etoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	36	N - bencil - N - metil - 2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etanamina;
	45	(1S, 4S) - 5 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida;
30	46	1 - (1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - il) pirrolidina - 2 - ona;
	47	4 - (4 - clorofenil) - 1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - ol;
	48	2 - (4 - [2 - [4 - (piridina - 2 - il)piperidina - 1 -il] etil) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
35	49	meso - N - [(3 - exo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
	50	meso - 1 - [(3 - exo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
	54	meso - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] octano - 3 - carboxamida;
40	55	meso - 2 - (4 - [2 - [3 - acetil - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] oct - 8 - il]etil]fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	56	2 - (etil[2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi)fenil]etil]amino)etanol;
	57	N - (ciclopropilmetil) - N - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi)fenil]etil]propano - 1 - amina;
45	58	(1R) - N - metil - 1 - fenil - N - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi)fenil]etil] etanamina;
	59	2 - (4 - [2 - (morfolina - 4 - iletil) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	60	2 - (4 - [2 - piperidina - 1 - iletil] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	61	2 - (4 - [2 - pirrolidina - 1 - iletil] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	62	4 - fenil - 1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - ol;
50	63	2 - (4 - [2 - [4 - (bencilpiperidina - 1 -il] etil) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	64	1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 4 - [3 - (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 - ol;
	65	2 - (4 - [2 - [4 - (piridina - 4 - il)piperidina - 1 -il] etil) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	66	1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - carboxamida;
	73	2 - (4 - [2 - (5 - Acetilhexahidropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - il) etil] fenoxi] ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
55	74	5 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] hexahidropirrol[3,4 - c]pirrol - 2 (1H) - carboxamida;
	75	2 - (4 - [2 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] etil) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	76	meso - N - [(3 - endo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
60	77	meso - 1 - [(3 - endo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
	79	2 - (4 - [2 - [(1R, 4R) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] etil) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	80	[(1R, 4R) - 5 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida;
65	81	1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - ácido carboxílico;

5	82	4 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina -2 - iloxi) bencil]morfolina - 2 - il] metanol;
	83	1 - (1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - il] pirrolidina - 2 - ona;
	84	2 - [4 - (pirrolidina - 1 - ilmetil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	85	2 - [4 - (piperidina - 1 - ilmetil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	86	2 - (4 - [2 - (morfolina - 4 - ilmetil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
10	87	2 - (4 - [(3R) - fluoropirrolidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	88	2 - (4 - [(3S) - metilmorfolina - 4 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	89	2 - [1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina -2 - iloxi) bencil]piperidina - 4 - il] propano - 2 - ol;
	90	2 - (4 - [(2S) - metilpiperidina- 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	91	2 - piperidina -1 - il - N - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] etanamina;
15	92	2 - (4 - [(4 - (trifluorometil) piperidina- 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	93	2 - (4 - [(3,3 - difluoropirrolidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	94	(3R) - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]pirrolidona - 3 - ol;
	95	[1 - 4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]piperidina - 4 - il] metanol;
	96	2 - (4 - [(4 - fluoropiperina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
20	97	2 - (4 - [(4 - metilpiperidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	98	2 - (4 - [(4 (piridina - 3 - iloxi) piperidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	99	2 - (4 - [(4 (pirimidina - 2 - iloxi) piperidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	100	1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]piperidina - 4 - carboxamida;
	101	4 - piridina - 2 - il - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - ol;
25	102	2 - (4 - [(4 -bencilpiperidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	103	[1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina -2 - iloxi) bencil] - 4 - [3 - (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 - ol;
	104	4 - (4 - clorofenil) - 1 - 4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - ol;
	105	4 - fenil - 1 -[4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - ol;
	106	(1S, 4S) - 5 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida;
30	107	meso - 2 - (4 -[(3- Acetil - 3,8 - diazabicciclo [3.2.1] oct - 8 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	108	[(2S) - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]pirrolidina - 2 - il] metanol;
	109	meso - N - [(3 - exo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
	110	meso - 1 - [(3 - exo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
	111	N - etil - N - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] etanamina;
35	116	meso - N - [(3 - endo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
	117	meso - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 3,8 - diazabicciclo [3.2.1] octano - 3 - carboxamida;
40	121	2 - 4 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] metil] fenoxi) - 6 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	122	2 - 4 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] metil] fenoxi) - 6 - cloro [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	125	2 - 4 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] metil] fenoxi) - 7 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	126	2 - 4 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] metil] fenoxi) - 5 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	127	1 - [(1S, 4S) - 5 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 - il] etanona;
45	128	2 - 4 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] metil] fenoxi) - 6 - fluoro [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	129	6 - flúor - 2 - [4 - (piperidina - 1 - ilmetil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	130	Etil 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - carboxilato;
	131	1 -[4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - ácido carboxílico;
	135	2 - (4 - [4 - (2 - metoxifenil) piperzina - 1 - il] etoxi]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
50	136	2 - [4 - (2 - (4 - [(4 - clorofenil)sulfanil] piperidina - 1 - il] etoxi]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	137	[1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina -2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - ol;
	138	7 - metil - 2 - [4 - (piperidina - 1 - ilmetil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	139	N - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina -2 - iloxi)fenoxi] etil] ciclopropanamina;
	140	2 - metil - N - [1 - (2 - [4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina -2 - il) oxi]fenoxi] etil] piperidina - 4 - propanamina;
55	141	meso - 2 - [4 - [2 - (3- Acetil - 3,8 - diazabicciclo [3.2.1] oct - 8 - il] etoxi]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	142	meso - 1 - [(3 - exo) - 8 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi)fenoxi] etil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
60		
65		

5	143	7 – metil – 2 – (4 – [2 – [4 – (piridina – 4 – ilcarbonil) piperazina – 1 – il] etoxi] fenoxi)[1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
	145	6 – metil – 2 – (4 – [2 – [4 – (morfolina– 4 – ilcarbonil) piperidina – 1 – il] etoxi] fenoxi)[1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
	146	2 – (4 – [2 – [5 – (ciclobutilcarbonil) hexahidropirrol [3,4 – c]pirrol – 2(1H) – il] etoxi] fenoxi) – 7 – metil 1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
10	147	6 – cloro – 2 – (4 – [2 – [4 – (furano – 2 – ilcarbonil) piperazina – 1 – il] etoxi] fenoxi)[1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
	149	<i>meso</i> – 3 – [2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi] fenoxi] etil]] – 3,8 – diazabicciclo [3.2.1] octano – 3 – carboxamida;
15	154	N – [1 – (2 – (4 – [6 – metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il)oxi] fenil]etil] piperidina – 4 – il] acetamida;
	155	1 – (3 – [2 – [4 – [6 cloro [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] fenoxi]etil) (metil) amino] propil] pirrolidina – 2 – ona;
	158	1 – (2 – [4 – [7 metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] fenoxi]etil) – 4 – pirridina – 2 – il]piperidina – 4 – ol;
20	159	<i>meso</i> – (3 – <i>endo</i>) – 8 – acetil – N – (2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi] fenoxi]etil] – 8 – azabicciclo [3.2.1] octano – 3 – il] amino;
	160	N – metil – 2 – (metiloxi)– N – [2 – [4 – [7 – metil([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il)oxi]fenil] oxy) etil] etanamina;
	162	<i>meso</i> – (2 – [4 – ((2 – [acetil – 3,8 – diazabicciclo [3.2.1] oct – 3 – il] etil] oxi] fenil] oxi] ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
25	163	N – [1 – (2 – (4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il)oxi] fenil oxy)etil] piperidina – 4 – il] metanosulfonamida
	165	N – metil – 1 – [2 – [4 – [7 – metil([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il)oxi]fenil] oxy) etil] piperidina – 4 – carboxamida;
	166	<i>meso</i> – N – (3 – <i>endo</i>) – 8 – (2 – [(4 – [(7 – metil ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il)oxi] fenil] oxi) etil] – 8 – azabicciclo [3.2.1] oct – 3 – il] glicinamida;
30	171	<i>meso</i> – 3 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi] fenil] metil] – 3,8 – diazabicciclo [3.2.1] octano – 3 – carboxamida;
	172	N, N – dimetil 1 – ([4 – [(6 – metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi]fenil] metil] piperidina – 4 – carboxamida;
	178	N – etil – N – 2 – [(4 – [(6 – metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi]fenil] etil] butano – 1 – amino;
35	181	<i>meso</i> – (3 – <i>exo</i>) – 8 – acetil – N – [(4 – [(6 – metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] fenil] metil] – 8 – azabicciclo [3.2.1] octano – 3 – amina;
	182	<i>meso</i> – N – (3 – <i>endo</i>) – 8 – [(4 – [(1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi] fenil] metil] – 8 – azabicciclo [3.2.1] oct – 3 – il] metanosulfonamida;
	183	2 – ((4 – [(4 – ciclobutilpiperazina – 1 – il) metil] fenil] oxi) – 6 – metil 1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
40	185	<i>meso</i> – 2 – [(4 – [(8 – acetil – 3,8 – diazabicciclo [3.2.1] oct– 3 – il] metil] fenil] oxi] [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
	187	6 – cloro – 2 – [(4 – [(4 – [2 – tienilcarbonil) piperazina – 1 – il] metil] fenil] oxi][1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
	188	6 – cloro – 2 – [(4 – [(4 – [5 – (metilsulfonil) hexahidropirrol [3,4 – c] pirrol – 2 (1H) – il] metil] fenil] oxi][1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
45	189	6 – cloro – 2 – [(4 – (tiomorfolina – 4 – ilmetil)) fenil] oxi][1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
	191	(1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>) – 5 – [(4 – [(6 – cloro ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] fenil] metil] – 2,5 – diazabicciclo[2. 2. 1] heptano – 2 – carboxamida;
	193	(1 <i>S</i> , 4 <i>S</i>) – 5 – [(4 – [(6 – cloro ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] fenil] metil] – 2,5 – diazabicciclo[2. 2. 1] heptano – 2 – carboxamida;
50	197	6 – cloro – 2 – [(4 – [2 – [4 – (ciclopropilcarbonil) piperazina – 1 – il] etil] fenil] oxi][1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
	198	6 – metil – 2 – [(4 – [2 – [4 – (pirrolidina– 4 – ilcarbonil) piperidina – 1 – il] etil] fenil] oxi] [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
	203	<i>meso</i> – (3 – [(4 – [(7 – metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] bencil] 3, 8 – diazabicciclo [3.2.1] octano – 3 – carboxamida;
55	205	<i>meso</i> – 7 – metil 2 – [(4 – [(3 – (metilsulfonil) 3, 8 – diazabicciclo [3.2.1] oct – 8 – il] metil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina
	206	N– 1 – [4 – [7 – metil([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il)oxi] bencil] piperidina – 4 – il] piridina – 4 – carboxamida;
	209	<i>meso</i> – 2 – (4 – [8 – acetil – 3,8 – diazabicciclo [3.2.1] oct– 3 – il] etil] fenoxi) – 7 – metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
60	210	<i>meso</i> – 3 – [2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi] fenil] etil] – 3, 8 – diazabicciclo [3.2.1] octano – 8 – carboxamida;
	211	<i>meso</i> – 8 – [2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi] fenoxi] etil] – 3, 8 – diazabicciclo [3.2.1] octano – 3 – carboxamida;

5	212	<i>meso</i> - 2 - [(4 - [(8 - acetil - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] etil) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	213	<i>meso</i> - 2 - (4 - [2 - [3 - (metilsulfonil) 3, 8 - diazabicyclo [3.2.1] oct - 8 - il] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
	214	<i>meso</i> - (3 - <i>exo</i>) - 8 - acetil - N - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - amina;
	215	<i>meso</i> - (3 - <i>exo</i>) - 8 - acetil - N - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - amina;
10	216	2 - metoxi - N - (1 - [4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il) oxi] bencil] piperidina - 4 - il) acetamida;
	218	2 - [4 - [(4 - <i>tert</i> - butilpiperidina - 1 - il) metil] fenoxi] - 6 - cloro [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
15	220	<i>N</i> - (1 - [4 - [(6 - metil([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il)oxi) bencil] piperidina - 4 - il) tiofeno - 2 - carboxamida;
	223	1' - (2 - [4 - [(6 - cloro ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il) oxi) fenil] etil] - 1,4' - bipiperidina;
	225	3 - (4 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil]) piperazina - 1 - il) ácido propanoico;
	229	6 - metil - 2 - (4 - [4 - (piperazina - 1 - ilcarbonil) piperidina - 1 - il] metil] fenioxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
20	230	<i>meso</i> - (3 - (2 - [4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il) oxi] fenil] etil] 3, 8 - diazabicyclo [3.2.1] octano - 8 - carboxamida;
	233	<i>meso</i> - (3 - <i>exo</i>) - 8 - acetil - N - (2 - (4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il) oxi] fenil] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - amino;
25	234	<i>meso</i> - (3 - <i>exo</i>) - 8 - acetil - N - metil - N - (2 - [4 - [(6 - metil ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il) oxi] fenil] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - amino;
	235	N2 - (2 - [(4 - [(6 - cloro ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il)oxi) fenoxi] etil] - N2 - metilglicinamida;
	238	<i>meso</i> - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - ácido carboxílico;
30	239	6 - cloro - 2 - (4 - [2 - [5 - (1 - metiletil) hexahidropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - il] etoxi] fenoxi)] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	241	<i>N</i> - metil - N - (2 - [4 - [(6 - metil([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il)oxi)fenoxi] etil] - beta - alanina;
	243	N - (2 - [(4 - [(6 - cloro ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il)oxi) fenil] etil] - N, 1 - dimetilpiperidina - 4 - amina;
35	245	6 - metil - 2 - [4 - [2 - (4 - piridina - 2 - ilpiperidina - 1 - il] etil] fenioxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	247	1 - (1 - acetilazetidina - 3 - il) - N - [(4 - [(6 - cloro ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il)oxi) bencil] - N - metilmetanamina;
	254	<i>meso</i> - (3 - <i>exo</i>) - 3 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] amino] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 8 - carboxamida;
40	255	2 - [4 - (2 - [4 - [(4 - metilfenil) sulfanil] piperidina - 1 - il] etoxi] fenoxi] 1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	256	1' - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 1,4' - bipiperidina;
	257	2 - (4 - [(4 - morfolina - 4 - ilpiperidina - 1 - il] metil] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	258	N, N - dimetil 2 - [1 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 2 - il] etilamina;
45	259	N, N - dimetil 1 - ([4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - amina;
	260	2 - [4 - [(4 - fenoxipiperidina - 1 - il) metilfenoxi] 1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
	261	2 - [4 - [(4 - piridina - 2 - iloxi) piperidina - 1 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
	262	2 - [4 - [(4 - piridina - 4 - iloxi) piperidina - 1 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
50	263	2 - [4 - [(4 - piridina - 2 - ilsulfanil) piperidina - 1 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
	264	2 - [4 - [(4 - fenilsulfanil) piperidina - 1 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
	265	2 - [4 - [(1R, 4R) - acetil - 2,5 diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] fenoxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
	266	(1R 4R) - 5 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida ;
	267	2 - (4 - [2 - [(1R, 4R) - 5 - acetil - 2,5 diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] etoxi] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
	268	(1R 4R) - 5 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida ;
55	269	(4R) - 4 - hidroxil - 1 - [1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - il) pirrolidona - 2 - ona;
	270	(4R) - 4 - hidroxil - 1 - [1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]] etil] piperidina - 4 - il) pirrolidona - 2 - ona;
	271	N - metil - 2 - piperidina - 1 - il - N - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] etanamiba;
	272	<i>N</i> - (3 - metoxipropil) - N - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi)fenoxi] etil] ciclopropanamina;
60	273	etil N - bencil - N - [4 - (1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] glicinato;
	274	N - bencil - N - [4 - (1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] glicina;
	275	N - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - beta - alanina;
	276	2 - (4 - [(5 - Acetilhexahidropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - il) metil] fenoxi] ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;

5	277	5 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] hexahidropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - carboxamida;
	278	<i>meso</i> - 1 - [(3 - <i>endo</i>) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
	279	6 - cloro - 2 - (4 - piperidin - 1 - ilmetil - fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	282	1 - (4 - [7 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi] bencil] piperidina - 4 - carboxamida;
	283	1 - [4 - [(6 - fluoro [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi bencil] piperidina - 4 - carboxamida;
10	284	1 - [4 - [(6 - cloro [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi bencil] piperidina - 4 - carboxamida;
	287	<i>meso</i> - <i>endo</i> - N - [8 - [4 - [(6 - cloro [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi] bencil] 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
	288	<i>meso</i> - <i>endo</i> - N - [8 - [4 - [(6 - fluor [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi bencil] 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
15	289	<i>meso</i> - <i>endo</i> - N - [8 - [4 - [(7 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi] bencil] 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
	290	2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.2] oct - 2 - il] metil] fenoxi[1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	291	<i>meso</i> - N - [(3 - <i>endo</i>) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - ilmetil) bencil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
20	292	2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.2] hept - 2 - il] metil] bencil i[1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
	293	<i>meso</i> - N - [(3 - <i>endo</i>) - 8 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - ilmetil) fenoxi] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
25	294	2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] toxi] bencil i[1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;

y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos y metabolitos activos de los mismos.

En otras realizaciones, las entidades químicas de la presente invención se seleccionan del grupo formado por:

30	Ej	Nombre químico
	133	2 - [4 - (piperidina - 1 - ilmetil) fenoxi][1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina;
	134	<i>meso</i> - N - [(3 - <i>endo</i>) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
35	161	N - (2 - hidroxil - 1 - 1 - dimetiletil) - 1 - (2 - [(4 - ([1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - iloxi) fenil] oxi] etil) piperidina - 4 - carboxamida;
	164	2 - (4 - [(2 - [4 - (trifluorometil) piperidina - 1 - il] etil] oxi] fenil] oxi] [1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina;
	186	N - (ciclopropilmetil) - N - [4 - ([1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - iloxi) fenil] metil] propano - amino;
40	190	2 - (4 - [(4 - piridina - 4 - ilpiperidina - 1 - il] metil] fenil] oxi] [1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina;
	192	N - (1 - [2 - [4 - 1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] piperidina - 4 - il - ciclopropanocarboxamida;
	195	(4 - clorofenil) - 1 - (2 - [(4 - ([1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] piperidina - 4 - il] metadona;
	196	N - propil - N - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] propano - 1 - amina;
45	202	<i>meso</i> - 3 - [4 - ([1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 3, 8 - diazabicyclo [3.2.1] octano - 8 - carboxamina;
	221	2 - (4 - [(2 - pirrolidona - 1 - iletil) fenoxi] [1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina;
	224	1 - metil - 4 - [4 - ([1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperazina - 2 - ona;
	231	<i>meso</i> - (3 - <i>exo</i>) - 8 - acetil - N - [4 - ([1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - amino;
50	232	<i>meso</i> - 8 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] - 3, 8 - diazabicyclo [3.2.1] octano - 3 - carboxamida;
	240	N - (ciclopropilmetil) - N - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] - beta - alanina;
	244	<i>meso</i> - 2 - (4 [2 - [3 - acetil - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] oct - 8 - il] etoxi) fenoxi [1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina;
55	253	N - etil - N - [4 - [1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina - 2 - il] oxi] bencil] ciclohexanamina;

y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos y metabolitos activos de los mismos.

En otras realizaciones, las entidades químicas de la presente invención se seleccionan del grupo formado por:

60	Ej	Nombre químico
	114	2 - (4 - (piperidina - 1 - ilmetil)) fenoxi] [1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina;
	115	<i>meso</i> - N - [(3 - <i>endo</i>) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
65	144	1 - (1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - il] pirrolidina - 2 - ona;

5	151	2 - (4 - [2 - [(1R, 4R) - 5 - (metilsulfonil) 2, 5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina;
	156	[(3 - (ciclopropilmetil)]2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - c] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] amina] propano - 1 - ol;
	175	N - metil - N - [4 - [1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina - 2 - il]oxi) bencil] ciclohexanamina;
	176	2 - (4 - [2 - [4 - acetiliperazina - 1 - il] etil] fenoxi)] [1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina;
	200	meso - 1 - [(3 - exo) - 8 - [4 - [(1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
10	204	N - (ciclopropilmetil) - N - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - c] piridina - 2 - iloxi) bencil] propano - 1, 3 - diamino;
	208	3 - (ciclopropil)]2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - c] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] amina] propano - 1 - ol;
	217	2 - (4 - [4 - (piridina - 4 - ilcarbonil) piperazina - 1 - il] metil] fenoxi)] [1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina;
	226	2 - (4 - [(4 - acetil - 1,4 - diazepano - 1 - il] metil] fenoxi] 1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina;
	227	2 - (4 - [(4 - [(4 - metilpiperazina - 1 - il] carbonil) piperidina - 1 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina;
15	236	2 - [4 - (2 - azeditina - 1 - iletoxi) fenoxi [1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina;
	246	5 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] hexahidropirrol [3, 4 - c] pirrol - 2 (1H) - carboxamida;
	248	2 - (4 - [(4 - piridina - 3 - iloxi) piperidina - 1 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina;
20	249	meso - N - [(3 - exo) - 8 - [- 4 - [(1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] metanosulfonamida;
	250	N - [(1 (2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - il]acetamida;

y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos y metabolitos activos de los mismos.

25 En otras realizaciones, las entidades químicas de la presente invención se seleccionan del grupo formado por:

	Ej	Nombre químico
30	20	2 - (4 - (2 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] etoxi] fenoxi i[1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
	21	(1S, 4S) - 5 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol [5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida ;
	35	1 - (2 - (4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - carboxamida;
	37	1 - (2 - (4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 4 - [3 (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 - ol;
35	38	2 - (4 - [2 - (4 - piridina - 2 - ilpiridina - 1 - il) etoxi] fenoxi)] [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
	39	4 - (4 - clorofenil) - 1 - (2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - ol ;
	40	4 - fenil - 1 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - ol;
	41	2 - (4 - [2 - [4 - (2 - metoxifenil) piperidina - 1 - il] etoxi]fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
	42	2 - (4 - [2 - (2 - piridina - 4 - ilpiperidina - 1 - il] etoxi]fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
40	43	1 - (1 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - il) pirrolidina - 2 - ona;
	44	1 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - ácido carboxílico;
	51	2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] etil] fenoxi i[1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
	52	meso - N - [(3 - endo) - 8 - [- 2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil]] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
45	53	meso - 2 - (4 - [2 - (3 - Acetil - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] oct - 8 - il] etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
	67	1 - (2 - (4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] piperidina - 4 - carboxamida;
	68	1 - (1 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] piperidina - 4 - il) pirrolidina - 2 - ona;
	69	2 - (4 - [2 - (5 - Acetilhexahidropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - il] etil] fenoxi) [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
50	70	5 - (2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] - hexahidropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - carboxamida;
	71	meso - 8 - (2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] octano - 3 - carboxamida;
	72	meso - 1 - [(3 - endo) - 8 - (2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
55	78	(1S, 4S) - 5 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol [5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] - 2,5 - diazabicyclo [2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida;
	112	1 - (1 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - il) pirrolidina - 2 - ona;
	113	1 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - carboxamida;
60	118	2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenoxi - 5 - metil [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
	119	meso - N - [(3 - endo) - 8 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
	123	2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenoxi - 6 - flúor [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
65	124	2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;

132	1 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - ácido carboxílico;
152	2 - (4 - [2 - [(4 - metil - 1,4 - diazepano - 1 - il) etoxi] fenoxi] 1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
153	meso - N - [(3 - exo) - 8 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
157	2 - [(ciclopropilmetil)[2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] amina] etanol;
168	7 - metil - 2 - [(4 - [(4 - piridina - 4 ilpiperazina - 1 - il) metil] fenil] oxi ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
169	meso - (3 - endo) - 8 - acetil - N - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] metil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - amina;
170	meso - (3 - exo) - 8 - acetil - N - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] metil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - amina;
174	N - etil - N - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] ciclopropanamina;
194	meso - N - (3 - exo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] metanosulfonamida;
201	meso - N - (3 - exo) - 3 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]] amino - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 8 - carboxamida;
207	4 - metil - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 1,4 - diazepano - 5 - ona;
219	N - [1 - [4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - il] propanamina;
222	2 - (ciclopropilcarbonil) - 1,4 - diazepano - 1 - il] etil] fenoxi]] [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
228	meso - N - metil - [(3 - exo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
242	2 - (ciclopropil)[2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] amino] etanol;
251	2 - (4 - [(4 - piridina - 2 - ilpiperazina - 1 - il) metil] fenoxi] [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
252	2 - (4 - [2 - [(1R, 4R) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo[2.2.1] hept - 2 - il] etil] fenoxi] [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
280	7 - metil - 2 - [(4 - piridina - 1 - ilmetil] fenoxi ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
281	2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenoxi - 7 - metil [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
286	1 - (4 - [(7 - metil [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - il) oxi] bencil] piperidina - 4 - carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos y metabolitos activos de los mismos.

En otras realizaciones, las entidades químicas de la presente invención se seleccionan del grupo formado por:

Ex.	Nombre químico
22	4 - fenil - 1 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] piperidina - 4 - ol;
23	1 - (4 - [2 - (4 bencilpiperidina - 1 - il) etoxi] fenoxi]] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
24	1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] - 4 - [3 - (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 - ol;
25	4 - (4 - clorofenil) - 1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] piperidina - 4 - ol ;
26	1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] piperidina - 4 - carboxamida;
120	2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
148	meso - N - [(3 - endo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
150	2 - (4 - [2 - (morfolina - 4 - iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
167	2 - [(4 - [(4 - pirimidina - 2 - ilpiperazina - 1 - il) metil] fenil] oxi ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
173	2 - [(4 - [(4 - tienilacetil) pirazina - 1 - il) metil] fenil] oxi ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
177	1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] pirazina - 2 - iloxi) fenil] etil] - 1,4 - diazepano - 5 - ona;
179	2 - (4 - [(2 - azepano - 1 - iletil) fenil] oxi] 1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
180	2 - [(4 - [2 - (4 - fluoropiperidina - 1 - il) etil] fenil] oxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
184	2 - [(4 - [(4 - (pirimidina - 2 - iloxi) piperidina - 1 - il] fenil] oxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
199	meso - 1 - [(3 - exo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
237	2 - (4 - [2 - [4 - piridina - 2 - iloxi) piperidina - 1 - il] etil] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
285	1 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de los mismos.

La invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados en la Fórmula (I), preferiblemente de los descritos anteriormente, de los compuestos específicos ejemplificados en este documento y los procedimientos utilizados en el presente documento.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se pretende que signifique una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado en la Fórmula (I) que es no tóxico, biológicamente tolerable, o de otra manera biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Véase, en general, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical

Salts ", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. En su forma preferente, las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto de la Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico o ambos tipos de grupos funcionales, y por consiguiente, reaccionan con un número de bases inorgánicas u orgánicas, y de ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino - 1, 4 - dioatos, hexino - 1, 6 - dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, y - hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno - 1 - sulfonatos, naftaleno - 2 - sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto de la Fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la disciplina, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tales como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa - hidroxilo, tales como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tales como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tales como ácido benzoico, ácido 2 - acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tales como ácido laurilsulfónico, ácido p - toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como los indicados como ejemplos en este documento y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a tenor del nivel ordinario de experiencia en esta tecnología. Las realizaciones de las sales de esta invención se preparan mediante la adición de ácido correspondiente a la forma de base de los compuestos de esta invención. Los ejemplos ilustrativos de sales preparadas con las realizaciones de esta invención incluyen acetatos, formiatos, fumaratos, citratos, clorhidratos, tartratos, sulfatos, fosfatos, malatos, malonatos, succinatos y benzoatos. Las realizaciones de las sales de esta invención se prepararon mediante la adición de ácido correspondiente a la forma de base de los compuestos de esta invención. Algunas realizaciones de sales según esta invención se caracterizan por tener un 1 : 1 en cuanto a la relación molar de base / ácido. Si el compuesto de la Fórmula (I) es un ácido, tales como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tales como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal de tierra alcalina, cualquier mezcla compatible de bases tales como las dadas en los ejemplos del presente documento y cualquier otra base y mezclas de las mismas consideradas como equivalentes o sustitutos aceptables a tenor del nivel ordinario de experiencia en esta tecnología. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina, y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) eran hidrocloreto, fosfato, sulfato, acetato, citrato, L - tartrato o sales de succinato. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) se obtuvieron en forma de clorhidrato, fosfato, sales de succinato o sulfato. En otras realizaciones, se obtuvieron en forma cristalina el clorhidrato o las sales de succinato de los compuestos de la Fórmula (I).

La invención también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y los procedimientos que emplean tales profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico tal como la solvolisis o la escisión enzimática o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco al ser conducido al pH fisiológico se convierte en el compuesto de la Fórmula (I)).

Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, biológicamente tolerable y de otra manera biológicamente adecuada para la administración al sujeto. Los métodos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un amino libre, hidroxilo o al grupo de ácido carboxílico de un compuesto de la Fórmula (I). Los ejemplos de residuos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos producidos de manera

natural, comúnmente designados por símbolos de tres letras, así como 4 - hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3 - metilhistidina, norvalina, beta - alanina, ácido gamma - aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Se pueden producir tipos adicionales de profármacos, por ejemplo, derivados de grupos de carboxil libre de las estructuras de la Fórmula (I) como amidas o ésteres alquilo. Ejemplos de amidas incluyen los derivados de amoníaco, aminas primarias de C_{1-6} alquilo y diaminas secundarias (C_{1-6} alquilo). Las aminas secundarias incluyen 5 o 6 miembros de heteroarilo o partes de anillo de heterocicloalquilo. Ejemplos de amidas incluyen aquellas derivadas del amoníaco, de las aminas primarias de C_{1-3} alquilo y diaminas (C_{1-2} alquilo). Ejemplos de ésteres de la invención incluyen C_{1-7} alquilo, C_{5-7} cicloalquilo, fenil y ésteres de fenilo (C_{1-6} alquilo). Los ésteres en la forma preferente incluyen ésteres de metilo. Se preparan también los profármacos derivando los grupos de hidroxil libre utilizando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, siguiendo los métodos descritos en *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115. Los derivados de carbamato de hidroxil y los grupos amino también pueden producir profármacos. Los derivados de carbonato, de ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de los grupos hidroxil pueden proporcionar también profármacos. La derivación de los grupos hidroxil como metil (aciloxi) y éteres de etilo (aciloxi), donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, sustituido opcionalmente por uno o más éteres, aminas, o características de ácidos carboxílicos o en el que el grupo acilo es un éster aminoácido como se describe anteriormente, útil también para producir profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres pueden también derivarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas partes de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen éter, amina y características de ácido carboxílico.

La presente divulgación se refiere también a metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de la Fórmula (I), y se utilizan tales metabolitos en los procedimientos descritos en el presente documento. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse utilizando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la disciplina. Véase, por ejemplo, Bertolini, et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011 - 2016; Shan, et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (), 765 - 767; Bagshawe, *Drug. Dev. Res.* 1995, 34, 220 - 230; Bodor, *Adv. Drug. Res.* 1984, 13, 224 - 331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985), y Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard -Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y solvatos (colectivamente, "agentes activos") de la presente invención son útiles como moduladores de LTA4H en los tratamientos y procedimientos *in vitro* de la invención. Los métodos para la modulación de la actividad de LTA4H comprenden la exposición de LTA4H a una cantidad efectiva de al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y solvatos de los compuestos de Fórmula (I). Las realizaciones de esta invención inhiben la actividad de LTA4H.

En algunas realizaciones, et LTA4H es un sujeto con una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad de LTA4H, tales como los descritos en este documento. Se planea que los síntomas o estados de enfermedad sean incluidos dentro del alcance de " condiciones médicas, trastornos o enfermedades."

En consecuencia, la invención se refiere a agentes activos descritos en este documento para su utilización en el tratamiento de sujetos diagnosticados con o que sufren una enfermedad, trastorno o una condición médica mediada por la actividad de LTA4H, como la inflamación. Los agentes activos según la invención pueden por lo tanto utilizarse como agentes antiinflamatorios.

En algunas realizaciones, un agente activo de la presente invención se administra para tratar la inflamación. La inflamación puede estar asociada con diversas enfermedades, trastornos o condiciones, tales como trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos y trastornos de inmunodeficiencia, incluyendo las condiciones y enfermedades más específicas que se indican a continuación. En cuanto a la aparición y evolución de la inflamación, las enfermedades inflamatorias o enfermedades o condiciones mediadas por la inflamación incluyen, de manera no limitante, inflamación aguda, inflamación alérgica e inflamación crónica.

Los tipos de inflamación ilustrativos tratables con un agente modulador de LTA4H incluyen la inflamación debido a cualquier pluralidad de condiciones tales como la alergia, aneurisma de la aorta abdominal, asma, pólipos nasales, rinitis alérgica, picor nasal, inflamación ocular (por ejemplo, inflamación ocular post-quirúrgica), conjuntivitis, uveítis, ojo seco, psoriasis, prurito, picor, picor en la piel, dermatitis atópica, urticaria (ronchas), dermatitis de contacto, esclerodermia, quemaduras en la piel, acné, enfermedades inflamatorias intestinales (que incluyen colitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis (que incluye artritis reumatoide), esclerosis múltiple, infarto de miocardio, derrame cerebral, dolor, gingivitis, bronquitis, fibrosis quística, cáncer gastrointestinal superior, sepsis, enfermedades autoinmunes tiroideas y diabetes mellitas mediada por factores inmunes (también conocida como tipo 1) y lupus, que se caracterizan por la

inflamación excesiva o prolongada en alguna etapa de la enfermedad. Otras enfermedades autoinmunes que provocan inflamación incluyen miastenia grave, neuropatías autoinmunes, tales como Guillain-Barré, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis de la temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, tales como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis y orquitis autoinmune, enfermedad autoinmune de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, tales como espondilitis anquilosante, síndrome de Sjogren y síndrome de Sjogren - Larsson.

El prurito se trata con un agente modulador de LTA4H según la invención, que incluye que es un síntoma de enfermedades cutáneas alérgicas (tales como la dermatitis atópica y la urticaria) y otros trastornos metabólicos (tales como insuficiencia renal crónica, colestasia hepática y diabetes mellitas). En otras realizaciones, un agente activo de la presente invención se administra para tratar la alergia, aneurisma de la aorta, asma, enfermedades autoinmunes, prurito, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa o enfermedad cardiovascular, que incluye la aterosclerosis y la prevención del infarto de miocardio. Además, en otras realizaciones, un agente activo de la presente invención, solo o en combinación con algún otro agente, se administra para el tratamiento de aneurismas de la aorta, retrasando el momento de o evitando la intervención quirúrgica para reparar los aneurismas de la aorta, ralentizando la progresión de los aneurismas de la aorta, o evitando o retrasando la progresión hacia o la incidencia de la rotura de la aorta. En varias realizaciones, un agente activo, solo o en combinación con algún otro agente, se administra para cualquiera de dichos tratamientos cuando el aneurisma de la aorta sea un aneurisma de la aorta abdominal. Se proporcionan ejemplos de realizaciones de otros agentes mediante los antagonistas de los receptores de CysLT y de los inhibidores de LTC₄ sintasa.

Por lo tanto, los agentes activos pueden utilizarse para tratar sujetos diagnosticados de o que sufren una enfermedad, trastorno o condición mediada a través de la actividad de LTA4H. El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en este documento pretende referirse a la administración de un agente activo o composición de la invención a un sujeto con el propósito de producir un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad de LTA4H. El tratamiento incluye invertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, reducir la gravedad de, o prevenir una enfermedad, trastorno o estado, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o condición mediada a través de la modulación de la actividad de LTA4H. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, como un humano. Los "moduladores" incluyen tanto los inhibidores como los activadores, donde los "inhibidores" se refieren a los compuestos que disminuyen, previenen, desactivan, queratinizan o aumentan la expresión o la actividad del LTA4H, y los "activadores" son los compuestos que incrementan, activan, facilitan, queratinizan o incrementan la expresión o la actividad de LTA4H. Las realizaciones de las entidades químicas según esta invención son entidades químicas que modulan el LTA4H.

En los procedimientos de tratamiento revelados en el presente documento, una cantidad eficaz de al menos un agente activo según la invención se administra a un sujeto que padece o que se le ha diagnosticado dicha enfermedad, trastorno o condición. Una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para producir generalmente un beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan un tratamiento para la enfermedad, trastorno o condición designada. Cuando se hace referencia a modular el receptor diana, una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para al menos afectar a la actividad de dichos receptores. La medición de la actividad del receptor diana puede realizarse por procedimientos analíticos rutinarios. La modulación del receptor diana es útil en una variedad de alcances, que incluyen ensayos y condiciones de tratamiento moduladas por la actividad de LTA4H.

Además, las cantidades o dosis efectivas de los agentes activos de la presente invención pueden determinarse por procedimientos rutinarios tales como el modelado, los estudios de aumento de dosis o pruebas clínicas, y considerando los factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o la entrega de los fármacos, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los fármacos y el juicio del médico tratante. Una dosis de ejemplo oscila entre 0,001 y 200 mg de un agente activo por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente entre 0,05 y 100 mg / kg / día, o entre 0,5 y 35 mg / kg / día, o entre 0,5 y 20 mg / kg / día, o entre 0,1 y 10 mg / kg al día en unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un humano de 70 kg, un rango ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada oscila entre 0,02 y 7 g / día, o entre 0,2 y 2,5 g / día. Se contemplan dosis entre 20 mg / día y 60 mg / día. En algunas realizaciones, dichas dosis se pueden administrar una vez al día. Se proporcionan ejemplos de realizaciones de esta invención mediante comprimidos que contienen desde aproximadamente 0,005 moles de base libre por comprimido a 0,5 moles de base libre por comprimido. Se proporcionan otras realizaciones mediante comprimidos que contienen desde aproximadamente 0,005 moles de base libre por comprimido a 0,01 moles de base libre por comprimido. Se proporcionan realizaciones adicionales mediante comprimidos que contienen desde aproximadamente 0,03 moles de base libre por comprimido a 0,06 moles de base libre por comprimido. Se proporcionan otras realizaciones mediante comprimidos que contienen desde aproximadamente 0,3 moles de base libre por comprimido a 0,6 moles de base libre por comprimido. Algunas realizaciones de esta invención se prepararon con aproximadamente 0,0095 moles de base libre por comprimido. Otras realizaciones de esta invención se prepararon con aproximadamente 0,047 moles de base libre por comprimido. Otras realizaciones de esta invención se prepararon con aproximadamente 0,47 moles de base libre por comprimido.

Una vez que se haya producido la mejora de la enfermedad, trastorno o condición del paciente, la dosis puede ajustarse para el tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel en el que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel adecuado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente en una base a largo plazo en cualquier recurrencia de los síntomas.

Además, los agentes activos de la invención pueden utilizarse en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores o con otros ingredientes activos. Las sales de Montelukast son ejemplos de dichos ingredientes activos adicionales, tales como el montelukast de sodio. Las condiciones que están mediadas por la actividad de LTA4H, tales como el asma, por ejemplo, pueden tratarse por las realizaciones de esta invención, tales como los agentes activos de esta invención solo o en combinación con otros, como las sales de montelukast. Los ingredientes activos adicionales pueden administrarse por separado con un agente activo de la Fórmula (I) o incluidos con dicho agente en una composición farmacéutica según la invención. En una realización ejemplar, los ingredientes activos adicionales son aquellos conocidos o descubiertos para ser eficaces en el tratamiento de condiciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad de LTA4H, como otro modulador de LTA4H o un compuesto activo contra otra diana asociada a la condición particular, trastorno o enfermedad. La combinación puede servir para incrementar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto potenciador de la potencia o la eficacia de un agente según la invención), para disminuir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida del agente activo según la invención.

Otras realizaciones de esta invención comprenden además la administración de al menos un antagonista del receptor de CysLT (por ejemplo, montelukast / Singulair[®]) y / o al menos un inhibidor de LTC₄ sintasa. En algunas realizaciones de esta invención, se coadministran como modulador de LTA4H y antagonista del receptor de CysLT y / o el inhibidor de sintasa LTC₄. Son ejemplos de antagonistas de los receptores CysLT los antagonistas CysLT1 y CysLT2.

Los agentes activos de la invención se utilizan, solos o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales para formular las composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activo según la invención. Dichas composiciones pueden comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable, y de otra manera biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, como una sustancia inerte añadida a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como vehículo, portador o diluyente que facilita la administración de un agente y que es compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Los excipientes idóneos también pueden incluir antioxidantes. Dichos antioxidantes pueden utilizarse en una composición farmacéutica o en un medio de almacenamiento para prolongar la vida útil del producto farmacéutico.

Las formas de suministro de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos pueden prepararse utilizando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de preparación conocidas o que estén disponibles para los expertos en la disciplina. Las composiciones pueden administrarse en los procedimientos revelados por una vía adecuada de administración, por ejemplo, por vía oral, parenteral, rectal, tópica u ocular o mediante inhalación.

La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos de reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, vía tópica o vía oral. Además, en otras realizaciones en su forma preferente, los compuestos de la presente invención son inhibidores activos por vía oral de LTA4H. Algunas realizaciones de esta invención se prepararon con una imagen de comprimido redondo, otras realizaciones se prepararon con una imagen de comprimido en forma de cápsula y otras realizaciones se prepararon con una imagen de comprimido ovalado. Además, las realizaciones de imágenes de los comprimidos se preparan con masas de aproximadamente 100 mg, 500 mg y 1000 mg.

Para la administración oral, los agentes activos de la invención pueden proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes activos pueden formularse para producir una dosificación de, por ejemplo, desde 0,05 a 50 mg / kg al día, o desde 0,05 a 20 mg / kg al día, o desde 0,1 a 10 mg / kg al día o desde 0,2 a 1 mg / kg al día.

Los comprimidos orales pueden incluir el ingrediente (s) activo (s) mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles como los diluyentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Los rellenos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y de calcio, fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón,

azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. Son ejemplos de agentes disgregantes el almidón, polivinilpirrolidona (PVP), almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina y ácido algínico. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden estar recubiertos con un recubrimiento entérico. La lactosa Fast Flo # 316 es un ejemplo de material de relleno que se utilizó en la preparación de las realizaciones de esta invención. El Avicel PH102 es otro ejemplo de material de relleno que se utilizó en la preparación de las realizaciones de esta invención. La Poliplasdon XL - 10 es un ejemplo de disgregante que se utilizó en la preparación de las realizaciones de esta invención. El estearato de magnesio es un ejemplo de lubricante que se utilizó en la preparación de las realizaciones de esta invención. El óxido de hierro amarillo es un ejemplo de pigmento que se utilizó en la preparación de las realizaciones de esta invención. Los excipientes intragranulares que se utilizaron en la preparación de las realizaciones de esta invención se proporcionan de manera ilustrativa por rellenos, disgregantes, lubricantes y pigmentos, tales como la lactosa de flujo rápido # 316, Avicel PH 102, poliplasdon XL - 10, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio. Los excipientes extragranulares que se utilizaron en la preparación de las realizaciones de esta invención se proporcionan de manera ilustrativa por lubricantes y disgregantes, tales como estearato de magnesio y poliplasdon XL - 10.

Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina duras y blandas. Para preparar las cápsulas de gelatina dura, el (los) ingrediente (s) activo (s) puede (n) mezclarse con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con agua, un aceite como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Las realizaciones de esta invención se proporcionan por las formas en comprimidos con una cantidad de compuesto activo correspondiente entre un 1 % y un 30 % de base libre. Otras realizaciones contienen un compuesto activo que corresponde entre un 5 % y un 25 % de base libre. Otras realizaciones contienen un compuesto activo que corresponde entre un 1 % y un 10 % de base libre. Otras realizaciones contienen un compuesto activo correspondiente entre un 20 % y un 30 % de base libre. Otras realizaciones contienen un compuesto activo correspondiente entre un 10 % y un 20 % de base libre. Se prepararon las realizaciones de esta invención en forma de dosis de comprimidos de aproximadamente 5 mg por comprimido y aproximadamente 25 mg por comprimido en forma de composiciones con el compuesto activo que corresponde a aproximadamente un 5 % de base libre. Se prepararon las realizaciones de esta invención en forma de dosis de comprimidos de aproximadamente 250 mg por comprimido en forma de composiciones con el compuesto activo que corresponde a aproximadamente un 25 % de base libre. Las cantidades reales dependen de la sal elegida. En algunas realizaciones, se puede utilizar la lactosa como excipiente ajustable para la corrección del lote adecuado dependiendo de la forma de sal específica que se utilice. En otras realizaciones, avicel puede utilizarse como excipiente ajustable para la corrección del lote adecuado dependiendo de la forma de sal específica que se utilice. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden entre un 70 % y un 95 % de excipientes intragranulares no activos y entre un 0,2 % y un 4 % de excipientes extragranulares no activos. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden entre un 90 % y un 95 % de excipientes intragranulares no activos y entre un 0,2 % y un 0,3 % de excipientes extragranulares no activos. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden aproximadamente entre un 70 % y un 75 % de excipientes intragranulares no activos y entre un 3 % y un 4 % de excipientes extragranulares no activos. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden entre un 65 % y un 95 % de relleno intragranular. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden entre un 90 % y un 95 % de relleno intragranular. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden entre un 65 % y un 70 % de relleno intragranular. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden entre un 2,5 % y un 3,5 % de desintegrante intragranular. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden entre un 0,2 % y un 0,4 % de pigmento intragranular. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden entre un 0,1 % y un 1,0 % de lubricante intragranular. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden entre un 0,1 % y un 1,0 % de lubricante extragranular. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden entre un 2,5 % y un 3,5 % de desintegrante extragranular. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden un 91,2 % de relleno intragranular, un 3,0 % disgregante intragranular, un 0,30 % de pigmento intragranular, y un 0,25 % de lubricante intragranular. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden un 0,25 % de lubricante extragranular. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden un 67,7 % de relleno intragranular, un 3,0 % disgregante intragranular, un 0,30 % de pigmento intragranular y un 0,75 % de lubricante intragranular. Las realizaciones de esta invención en forma de comprimidos comprenden un 0,25 % de lubricante extragranular y un 3,0 % de disgregante extragranular.

El equipo de fabricación de comprimidos utilizado en la preparación de algunas realizaciones de la presente invención comprende la tecnología estándar utilizada para tal efecto, incluye tamiz de malla 60 y una balanza para pesos, compactador de rodillos de laboratorio TFC para la compactación, granulador de laboratorio TFC para granular, recipiente de mezclas Bohle para mezclar y la prensa Piccola para la fabricación de comprimidos con varios conjuntos de punzón en función de la elección de la imagen del comprimido.

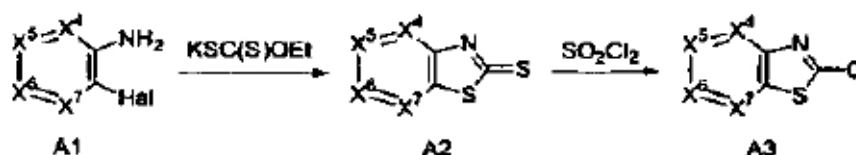
El proceso de fabricación de comprimidos utilizado en las realizaciones de esta invención comprenden una mezcla de bajo cizallamiento de excipientes, una mezcla de bajo cizallamiento con el lubricante, de la molienda y la formación de comprimidos. Algunos procesos de realización de mezcla incluyen la geométrica.

Los líquidos para la administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o se pueden liofilizar o presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su utilización. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares), vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua, conservantes (por ejemplo, ácido metil o propil p - hidroxibenzoato o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

Los agentes activos de esta invención también pueden administrarse mediante vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse por vía rectal, como un supositorio. Para uso parenteral, se incluyen las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los agentes de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH apropiado e isotonicidad o en aceite aceptable por vía parenteral. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Tales formas pueden presentarse en forma de dosis unitarias, como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis tales como viales en los que puede retirarse la dosis apropiada, o en una forma sólida o preconcentrado que puede utilizarse para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas oscilan entre 1 y 1000 mg / kg / minuto de un agente mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que oscila entre varios minutos y varios días.

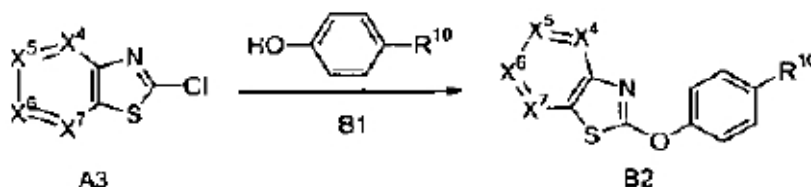
Para la administración tópica, los agentes pueden mezclarse con un vehículo farmacéutico a una concentración que oscila entre un 0,1 % y un 10 % del fármaco al vehículo. Otro modo de administración de los agentes de la invención puede utilizar una formulación de parche que afecte a la administración de la vía transdérmica. Los agentes activos pueden administrarse alternativamente en los procedimientos de esta invención mediante la inhalación, a través de las vías nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de pulverización que contenga también un vehículo adecuado.

ESQUEMA A



Los intermedios de la fórmula A3 están disponibles comercialmente o se preparan según el Esquema A (Véase: las Solicitudes de las Publicaciones de las Patentes Internacionales Número WO2007 / 146066; WO 2006 / 04475 y L. Zhu, et al. *J. Heterocyclic Chem.* 2005, 42, 727 - 730). Los compuestos A1, en la que Hal es bromo o cloro, reaccionan con un alquil xantato de potasio, preferiblemente etil xantato de potasio, en un disolvente polar como N, N - dimetilformamida (DMF) o N - metilpirrolidina (NMP) a una temperatura entre 100 °C y 150 °C, para proporcionar los compuestos A2. El tratamiento con cloruro de sulfurilo en diclorometano o cloruro de oxalilo en DMF proporciona los compuestos A3. Los compuestos A3 pueden ser opcionalmente convertidos en sus correspondientes sales de clorhidrato para el almacenamiento.

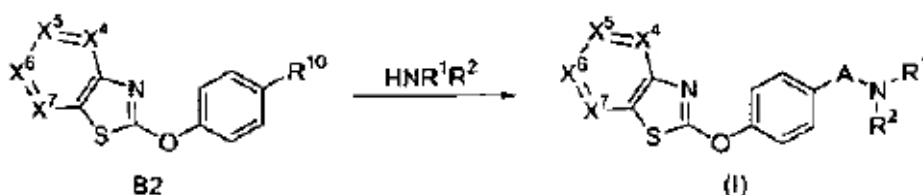
ESQUEMA B



Los intermedios de la fórmula B2 se preparan según el Esquema B. Los análogos de clorotiazol de A3 reaccionan con fenoles B1, donde R¹⁰ es - CHO (protegido opcionalmente como un complejo de bisulfito), - CH₂CHO, - A- OH, - A- NR¹R², o - A- LG (donde LG es un grupo saliente adecuado, como cloro, bromo, yodo, p - toluenosulfonilo o metanosulfonilo), en presencia de una base adecuada, como K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃ o K₃PO₄, en un disolvente polar como DMF, acetonitrilo, metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol o terc - butanol, para formar los compuestos B2. En otros procedimientos, los compuestos B1 se convierten en sus correspondientes sales de potasio o de sodio antes de la reacción con los compuestos A3 en un disolvente como DMF,

tetrahidrofurano (THF) o éter dietílico. Cuando R^{10} es - A - NR^1R^2 , los compuestos B2 son los compuestos de la Fórmula (I). Los compuestos B2 donde R^{10} es - A - OH se convierten entonces en los compuestos B2, donde R^{10} es - CHO, por procedimientos de oxidación conocidos en la disciplina. Alternativamente, los compuestos B2 donde R^{10} es un éster se pueden reducir a los correspondientes aldehídos, donde R^{10} es - CHO o - CH^2CHO . Dichos aldehídos son opcionalmente convertidos en los correspondientes aductos de bisulfito para la purificación y / o almacenamiento. Alternativamente, los compuestos B2 donde R^{10} es - A - OH se convierten en los compuestos B2 donde R^{10} es - A - LG por procedimientos de halogenación estándar o sulfonilación conocidos en la disciplina. En los procedimientos preferentes, dichos alcoholes reaccionan con un anhídrido metanosulfónico y una base de amina terciaria en un disolvente como diclorometano o dicloroetano, o con un cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o $POCl_3$, puro o en un disolvente como un diclorometano, 1,2 - dicloroetano (DCE), tolueno o acetonitrilo.

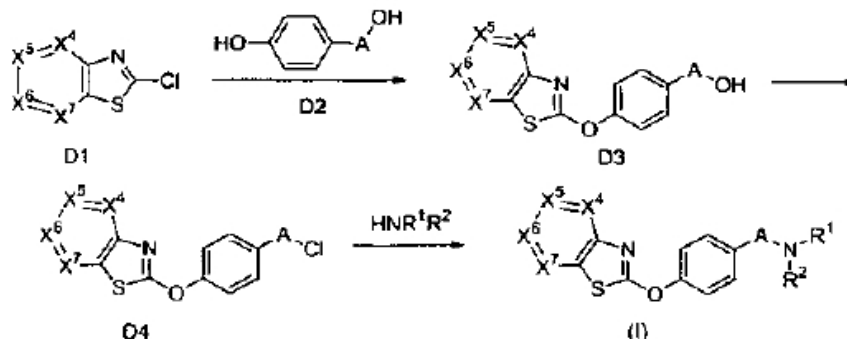
ESQUEMA C



Los compuestos de la Fórmula (I) se prepararon alternativamente según el Esquema C. Los compuestos B2, donde R^{10} es - A - LG y LG es un grupo saliente adecuado como cloro, bromo, yodo, p - toluenosulfonilo o metanosulfonilo), reaccionan con aminas HNR^1R^2 , que están disponibles comercialmente o preparadas según los procedimientos descritos en: la Patente Europea EP 0266576; en la Solicitud provisional de patente de U.S. N° 60 / 984, 12; U.S. 4.432.983; WO 2007 / 077508; y en Eur. J. Med. Chem. 1984, 19 (2), 105 -110, y Mapes et al., Org. Process Res Dev., 2007, 11, 482 - 486. En algunas realizaciones, las aminas HNR^1R^2 se utilizan en forma de base libre, y en algunas realizaciones, las aminas HNR^1R^2 se utilizan en la forma de sal correspondiente (como una forma de sal de hidrocloreto). Un experto en la disciplina reconocerá aminas HNR^1R^2 que contienen una funcionalidad de amina adicional que puede tener dicha funcionalidad opcionalmente protegida con un grupo protector de nitrógeno adecuado. Las reacciones se realizan preferiblemente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, Et_3N , iPr_2NEt , piridina, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, o K_3PO_4), en un disolvente polar (como acetonitrilo, DMF, MeOH, EtOH, isopropanol, terc - butanol o alcohol terc - amilo) para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se preparan a partir de los compuestos B2, donde R^{10} es - CHO o - CH_2CHO . Los aldehídos B2 pueden utilizarse opcionalmente o purificados en una forma protegida, como un complejo de bisulfito. La reacción de los aldehídos B2 con las aminas HNR^1R^2 (utilizada como aminas libres o sales correspondientes) en presencia de un agente reductor adecuado (como $NaCNBH_3$ o $NaB(OAc)_3H$) en un disolvente como DCE, CH_2Cl_2 , MeOH, o EtOH, y empleando opcionalmente un catalizador ácido (como un ácido acético o $ZnCl_2$), proporcionan los compuestos de la Fórmula (I). En algunas realizaciones, la reacción con las correspondientes sales de HNR_1R_2 puede emplear opcionalmente una base, como Et_3N , para producir la amina libre *in situ*.

ESQUEMA D



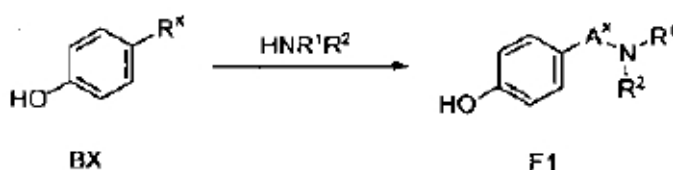
En las realizaciones preferentes, los compuestos de la Fórmula (I) se preparan como se muestra en el Esquema D. Los compuestos D1 reaccionan con fenoles D2 para proporcionar los compuestos D3. En algunas realizaciones, las reacciones se llevan a cabo en presencia de una base adecuada, como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, o K_3PO_4 , en un disolvente polar como DMF, acetonitrilo, MeOH, EtOH, isopropanol, o terc - butanol. En otras realizaciones, las reacciones se realizaron utilizando K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en DMF o acetonitrilo. A continuación, los compuestos D3 se convierten en cloruros D4 mediante procedimientos de cloración. En realizaciones preferentes, las reacciones se llevan a cabo por un tratamiento con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o $POCl_3$, puro o en un disolvente como diclorometano, dicloroetano, tolueno, o acetonitrilo. En algunas realizaciones, las

reacciones se llevan a cabo por una reacción con cloruro de tionilo en diclorometano. Los compuestos D4 reaccionan luego con aminas HNR_1R_2 para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I). En algunas realizaciones, las reacciones se llevan a cabo en presencia de una base adecuada, como Et_3N , piridina, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , o K_3PO_4 , en un disolvente polar, como acetonitrilo, DMF, MeOH, EtOH, isopropanol, o terc - butanol. En otras realizaciones, las reacciones se realizaron utilizando K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en acetonitrilo.

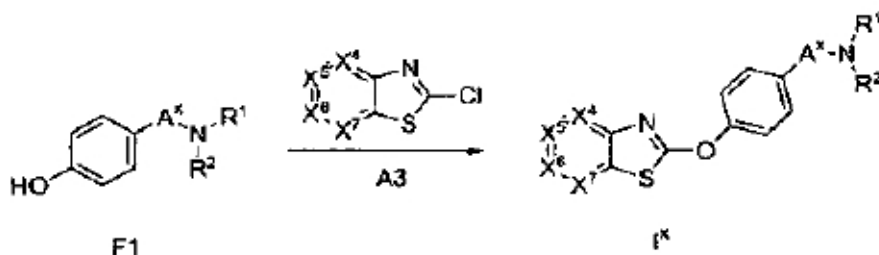
ESQUEMA F

Las realizaciones de algunos compuestos de la Fórmula (I) se prepararon alternativamente según el Esquema F.

El compuesto BX reacciona en presencia de un agente reductor adecuado, como $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$, NaCNBH_3 , y mezclas químicamente compatibles de los mismos, en un disolvente, como MeOH, EtOH, 2 - propanol, acetonitrilo, DCE, CH_2Cl_2 , y mezclas químicamente compatibles de los mismos, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido, como un ácido acético, con el compuesto HNR_1R_2 para hacer F1, donde HNR_1R_2 se utiliza en la forma de amina libre, en una forma de sal o en forma de mezclas de los mismos.

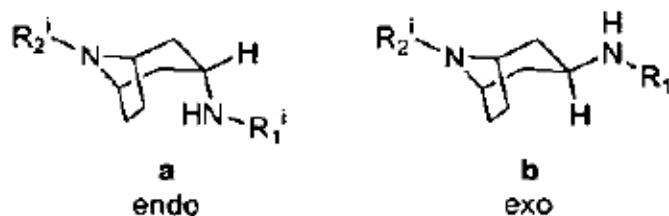


R^x es uno de $-\text{CHO}$ y CH_2CHO y A^x es uno de $-\text{CH}_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. El compuesto F1 reacciona con A3 en presencia de una base adecuada, como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_3PO_4 , y mezclas químicamente compatibles de los mismos, en un disolvente polar como DMF, acetonitrilo, metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol, terc - butanol, y mezclas químicamente compatibles de los mismos, para formar el compuesto (I^x).



La síntesis según el Esquema F evita la utilización de disolventes halogenados y cloruro de tionilo, evita la formación de compuestos intermedios sustituidos con halógeno, es más corto que otros procesos sintéticos, y reduce el riesgo de reacciones secundarias y subproductos.

Los bicíclicos sustituidos 8 - aza - biciclo [3.2.1] oct - 3 - ilamina endo **a** y exo **b**

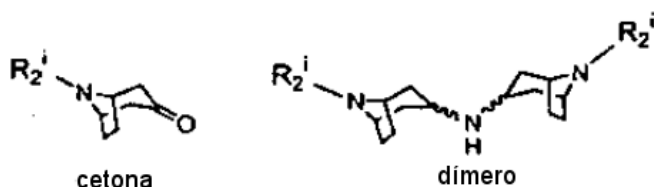


son intermedios integrales utilizados en gran variedad de fármacos. Véase, por ejemplo, el documento WO 2005 / 101939, la Patente U.S. 4.432.983 y MG. Hael. et al., *Organic Process Research & Development*, 1997, 1, 198 - 210. Se han desarrollado varios procedimientos para sintetizar los endo y / o exo sustituido 8 - aza - biciclo [3.2.1] oct - 3 - ilaminas **a** y **b**, aunque es deseable una síntesis altamente selectiva de la forma endo. Se ha desarrollado y se ha descrito en el presente documento dicha síntesis altamente selectiva de la forma endo. Se realizan las síntesis descritas en una etapa sintética a partir de la oxima correspondiente:

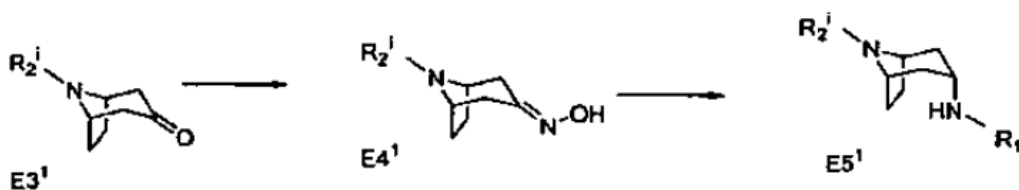


Se espera que esta endo síntesis sea aplicable a las síntesis de un endo similar sustituido donde R_2' son grupos protectores no sensibles al ácido y R_1' son grupos funcionales acilados derivado de la reacción con ácidos anhídridos sustituidos. Por ejemplo, las realizaciones de esta síntesis se presentan por los procesos de síntesis descritos en la presente cuando R_1' es un H, C_{1-6} alquiloC(O) -, arilC(O) - o EstOC(O)-, en los que "Est" significa que el grupo carboxilo es, en algunas realizaciones, en forma de éster. En algunas realizaciones, las mitades C_{1-6} alquilo (lineal o ramificado) y aril en R_1' son sustituidos opcionalmente con, al menos, un sustituyente tal que halo y C_{1-6} alquilo lineal o ramificado. En otros ejemplos, las realizaciones de estas síntesis se presentan por los procesos de síntesis descritos en la presente cuando R_1' es un C_{1-10} alquilo (lineal o ramificado), $-CH_2$ arilo, $-S(O)_2$ arilo o $-S(O)_2C_{1-6}$ alquilo. En algunas realizaciones, las partes C_{1-10} alquilo lineales o ramificadas y arilo en R_2' son sustituidas opcionalmente con, al menos, un sustituyente tal que halo y C_{1-6} alquilo.

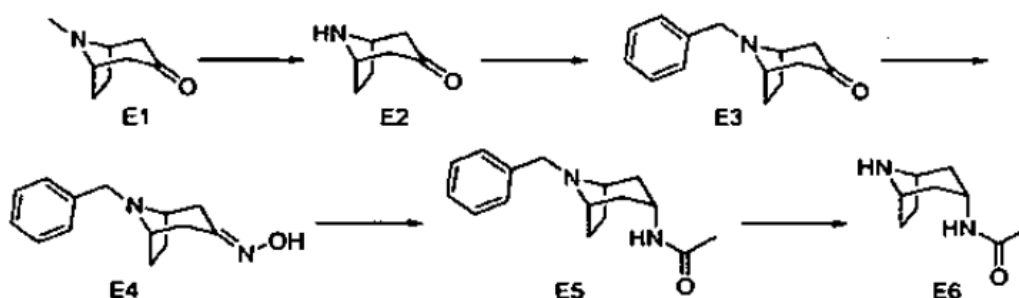
En metodologías sintéticas convencionales, la síntesis es un proceso de dos pasos que incluye la reducción de oximas bicyclicas sustituidas a aminas primarias por hidrogenación, hidrogenación por transferencia, aleación aluminio - níquel o metal Na tras la acetilación para formar la acetamida bicyclica. Es bien conocido que un condiciones de hidrogenación ácidas o básicas, ciertos esterequímicos endo bicyclicos pueden preferirse a los exo, pero frecuentemente son mezclas de ambos. Se ha descubierto que la implementación de condiciones sintéticas convencionales permite a la selectividad endo pobre y / o mezclas de la forma endo con otras especies como los siguientes cetonas y / o dímeros:



ESQUEMA E1



ESQUEMA E



En algunos procedimientos, los compuestos $E5^1$ se preparan según el Esquema E1 por acetilación y reducción de la oxima $E4^1$. Cuando se quiere $E5^1$ en forma final como amina secundaria, (R_2' siendo H), puede implementarse la protección de este grupo, por ejemplo eligiendo otra forma aceptable de sustituyente R_2' como se describe en la presente. Por ejemplo, al proteger el miembro - N R_2' sustituido con R_2' , en el que R_2' es uno de los sustituyentes de R_2' excepto para H. Además, algunas realizaciones de la Fórmula (I) están disponibles según los esquemas A - D utilizando el compuesto $E5^1$ como la amina HNR^1R^2 . Los compuestos $E5^1$ se obtienen de la reducción de la oxima $E4^1$, que se encuentra disponible comercialmente o puede obtenerse convencionalmente a partir de tropinona. Las metodologías sintéticas descritas en la presente generan compuestos $E5^1$ a partir de compuestos $E4^1$ en una reacción de un único paso, con alta selectividad, y con procedimientos de aislamiento simplificados.

En algunas síntesis, los compuestos $E4^1$ se reaccionan con anhídridos de ácido e hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación en un disolvente compatible químicamente.

En algunas realizaciones, el intermedio HNR^1R^2 es el compuesto N - [(3 - endo) - 8 - azabicyclo [3,2,1] acetamida (E6). En algunos procedimientos de la invención, el compuesto E6 se prepara según el Esquema E. Además, algunas realizaciones de la Fórmula (I) están disponibles según los esquemas A - D utilizando el

compuesto E6 como la amina HNR^1R^2 . El compuesto E6 se prepara por debencilación del compuesto E5. El compuesto E5 está disponible por reducción de compuesto de oxima E4, que se encuentra disponible comercialmente (véase también la patente U. S. 4, 432, 938), y generalmente se prepara a partir de tropinona (E1) como se describe en el documento. Los compuestos E5 y E6 ya se conocen (véase Eur. J. Med. Chem. 1984, 19 (2), 105 – 110; patente europea EP 0159174). Sin embargo, los métodos descritos en el presente documento generan el compuesto E5 a partir del compuesto E4 en una reacción de un único paso, con alta selectividad y con procedimientos de aislamiento simplificados. Ya que se conocen la reducción selectiva endo de la oxima E4 y los análogos relacionados (véase Bagley et al., J. Het. Chem. 1982, 19 (3), 485 – 488; Wilstatter, Chem. Ber. 1896, 29, 393 – 403; Blackburn et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16(10), 2621 – 2627; Suzuki et al., Chem. Pharm. Bull. 2001, 49 (1), 29 – 39; Lewin et al., J. Med. Chem. 1998, 988 – 996; patente europea EP 0159174), los procedimientos citados generan las correspondientes aminas libres en lugar de productos funcionalizados, como la acetamida en E6. Los compuestos de amina libre son difíciles de aislar, generalmente requieren la formación de la sal correspondiente. En los presentes métodos, la amina funcionalizada deseada se prepara en un único paso con alta selectividad endo sobre la enamina correspondiente:



enamina

En algunas realizaciones, el compuesto E4 reacción con hidrógeno en presencia de anhídrido acético para formar el compuesto E5 en un único paso. En otros procedimientos, las reacciones se llevan a cabo reaccionando un compuesto E4 con anhídridos de ácido carboxílico (como anhídridos acético, propiónico, etilbutírico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, trimetil acético y trifluoroacético) e hidrógeno en presencia de un catalizador aceptable (como Pt / C, Raney Ni, Rh / C o una combinación de los mismos), en un disolvente como acetato de etilo, ácido acético, MeOH, EtOH, isopropanol o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto E4 con anhídrido acético e hidrógeno se llevó a cabo en acetato de etilo, con Pt / C como catalizador y con ácido acético añadido. En otras realizaciones, se utilizó un sistema de hidrogenación de flujo continuo H – Cube Midi™ con catalizador Pt / C para reaccionar el compuesto E4 con acetato de etilo, anhídrido acético y ácido acético, una reacción que proporciona endo E5. En algunas realizaciones, la concentración de la mezcla de acetato de etilo, anhídrido acético y ácido acético para obtener una selectividad endo / enamina de aproximadamente 95 / 5 fue de, aproximadamente, 0,1 M. Los procedimientos de la invención comprenden, además, la reacción de un compuesto E5 para formar $N - [(3 - \text{endo}) - 8 - \text{azabicyclo} [3,2,1] \text{ oct} - 3 - \text{il}]$ acetamida (E6) como se describe en la presente.

Las realizaciones de la presente invención incluyen reacciones llevadas a cabo con cantidades de un 10 % de catalizador Pt / C que oscilan entre 0,015 g y 0,15 g, con aproximadamente 10 eq de anhídrido acético en disolventes basados en EtOAc en presencia de varias cantidades de AcOH. Otras realizaciones incluyen reacciones llevadas a cabo con cantidades de un 5 % de catalizador Pt / C que oscilan entre 0,025 g y 0,25 g, con aproximadamente 10 eq a 40 eq de anhídrido acético en disolventes basados en EtOAc en presencia de varias cantidades de AcOH. Otras realizaciones incluyen reacciones llevadas a cabo con catalizador Raney Ni, con aproximadamente 2 a 10 eq de anhídrido acético en disolventes como EtOAc, ácido acético y disolventes basados en EtOAc en presencia de varias cantidades de AcOH. Las realizaciones de la presente invención que incluían la utilización de hidrogenación de flujo continuo tenían diversas condiciones de reacción, como concentraciones de mezclas de acetato de etilo, anhídrido acético y ácido acético que oscilan entre 0,01 M y 0,6 M, utilizan 10 % de catalizador Pt / C, la velocidad del flujo es de 3 ml / min, la velocidad del flujo de hidrógeno es de 45 ml / min a presiones de aproximadamente 80 bares y las temperaturas de aproximadamente 60 °C.

Las metodologías sintéticas presentadas en este documento permiten la síntesis de realizaciones de compuestos según la presente invención, ya sea en forma meso, endo o exo. Aunque las realizaciones específicas solo se muestran en una de las dichas formas o varias de ellas, las numerosas formas meso, endo y exo se consideran dentro del alcance de la presente invención. Cuando los Esquemas anteriores producen compuestos de la Fórmula (I) en una forma protegida, como cuando una amina es protegida con un grupo protector adecuado (como un grupo tert-butilcarbamoil), dichos intermedios se convierten en compuestos de Fórmula (I) utilizando generalmente procedimientos conocidos. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo Boc, la desprotección tiene se consigue utilizando un ácido como HCl o ácido trifluoroacético (TFA), en un disolvente como dietil éter, dioxano o CH_2Cl_2 . Se instalan sustituyentes adicionales en el grupo $-\text{NR}^1\text{R}^2$ por protocolos de acilación o carbamiloilación utilizando métodos conocidos en la disciplina.

Se describen procedimientos sintéticos adicionales en las solicitudes de patente US 2005/0043378 y US 2005/0043379.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden convertirse en sus sales correspondientes utilizando métodos descritos en la disciplina. Por ejemplo, una amina de Fórmula (I) se trata con TFA, HCl o ácido cítrico en un disolvente con dietil éter, CH_2Cl_2 , THF, MeOH o isopropanol para proporcionar la correspondiente forma de sal.

Los compuestos preparados según los esquemas descritos anteriormente pueden obtenerse como enantiómeros únicos, diastereómeros o regioisómeros, por síntesis enantio-, diastereo- o regioespecífica, o por resolución. Los compuestos preparados según los esquemas anteriormente mencionados pueden obtenerse alternativamente como mezclas racémicas (1 : 1) o no racémicas (no 1 : 1) o como mezclas de diastereómeros o regioisómeros. Cuando se obtienen mezclas racémicas o no racémicas de enantiómeros, los enantiómeros únicos pueden aislarse utilizando procedimientos de separación convencionales conocidos por los expertos en la disciplina, como cromatografía quiral, recristalización, formación de sal diastereomérica, derivación en aductos diastereoméricos, biotransformación o transformación enzimática. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, los isómeros únicos pueden separarse utilizando procedimientos convencionales como cromatografía o cristalización.

Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustran más detalladamente la invención y diversas realizaciones preferentes.

EJEMPLOS

Procedimientos Químicos:

Para obtener los compuestos descritos en los ejemplos anteriores y los correspondientes datos analíticos, se llevaron a cabo los siguientes protocolos experimentales y analíticos salvo cuando se indica lo contrario.

Cuando se indica lo contrario, las mezclas de reacción se mezclaron a temperatura ambiente (ta). Cuando se "secaron" las soluciones, se secaron generalmente con un agente secante como Na₂SO₄ o MgSO₄. Cuando las mezclas, soluciones y extractos de "concentraron", se concentraron típicamente en un evaporador rotatorio a presión reducida. La cromatografía de columna se llevó a cabo en columnas de gel de sílice desechables para cromatografía FLASH (Teledyne Isco, Inc.). Las reacciones de microondas se realizaron en un reactor de microondas CEM Discover.

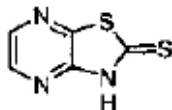
La cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) se llevó a cabo en un módulo de control Agilent 1100 Series utilizando uno de los siguientes gradientes: 1 a 99 % acetonitril / agua (0,05 % ácido trifluoroacético) durante 5 min o 7 min con una velocidad de flujo de 1 ml / min (columna Waters Xterra MS C18 (5 µm, 4,6 x 100 mm) o columna Phenomenex Synergi max – RP (4 µm, 4,6 x 150 mm)) o 1 a 99 % acetonitrilo / agua (20 mM NH₄OH) durante 5 min o 7 min con una velocidad de flujo de 1,5 ml / min (columna Phenomenex Gemini C18 (5 µm 3,0 x 150 mm)). La fase analítica inversa LC / MS se llevó a cabo en un módulo de control Agilent 1100 Series utilizando del 5 al 99 % de acetonitrilo / agua (0,05 % de ácido trifluoroacético) durante 5 min o 7 min con una velocidad de flujo de 0,6 ml / min (columna Waters Xterra RP18 (5 µm, 3,0 x 100 mm) o en un uno Waters 2790 utilizando del 5 al 99 % de acetnitrilo / agua (0,1 % de ácido fórmico) durante 5 min con una velocidad de flujo de 0,6 ml / min (columna Waters Xterra RP18 (5 µm, 3,0 x 100 mm)).

La fase preparatoria inversa (HPLC) se llevó a cabo en Dionex ASP2000 LC / MS o HPLC con una columna Phenomenex Gemini C18 (5 µm, 30 x 100 mm) o una columna Waters Xbridge C18 (5 µm, 30 x 100 mm) y gradientes variables de acetonitrilo / agua (20 mM NH₄OH) a una velocidad de flujo de 30 ml / min. De manera alternativa, se llevó a cabo la purificación con una columna Phenomenex Gemini C18 (5 µm, 50 x 100 mm) o una columna Waters Xbridge C18 (5 µm, 50 x 100 mm) y gradientes variables de acetonitrilo / agua (20 mM NH₄OH) a una velocidad de flujo de 80 ml / min. Las sales de formato de los compuestos deseados se obtuvieron cuando las purificaciones se llevaron a cabo utilizando una columna Inertsil ODS – 3 C18 (3 µm, 30 x 100 mm) a 46 °C con gradientes variables de acetonitrilo / agua (0,1 % de ácido fórmico) a una velocidad de 90 ml / min.

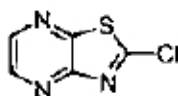
Los espectros de masas (MS) se obtuvieron en un módulo de control Agilent series 1100 MSD utilizando ionización por electrosparry (ESI) en modo positivo excepto cuando se indica lo contrario. La masa calculada (calcd.) corresponde a la masa exacta.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se obtuvieron en espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos de ¹H NMR anterior es: desplazamiento químico en ppm desapantallado de la referencia tetrametilsilano (multiplicidad, acoplamiento constante de J en Hz, integración). La interpretación NMR se realizó utilizando software MestReC o MestReNova para asignar desplazamiento químico y multiplicidad. En casos en los que dos picos adyacentes de peso igual o desigual se observaron, estos dos picos pueden marcarse como un múltiple o un doble. En el caso de un doble puede asignarse un acoplamiento constante utilizando este software. En cualquier ejemplo dado, uno o más protones no se pueden presentar debido a la oscuridad por picos de agua y / o disolvente.

Los nombres químicos se generaron típicamente utilizando ACD / Name Version 9 (Advcned Chemistry Develpment, Toronto, Ontario, Canadá).

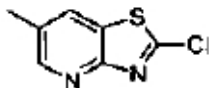
Intermedio 1: [1, 3] Tiazol [4, 5-b]pirazina - 2 (3H) - tiona.

A una mezcla de 2 - amino - 3 - cloropirazina (5,0 g, 38,6 mmol) y etil xantato de potasio (9,28 g, 57,9 mmol) se añadió 1 - metil - 2 - pirrolidinona (68 mL). La solución se agitó y se calentó a 150 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético glacial (10 ml) y el agua (1500 mL) se añadieron a la solución. El precipitado sólido se filtró. El sólido se suspendió en 1 : 1 de EtOH / agua (500 mL) y se sometió a ultrasonidos. El sólido se filtró una vez más, se lavó con agua y se secó con CaSO₄ *in vacuo* durante 16 h para proporcionar el producto (4,36 g, 67 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO - d₆): 14,69 (br s, 1 H), 8,42 (d, J = 2,8, 1 H), 8,39 (d, J = 2,8, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₅H₃N₃S₂, 168,98, m / z encontrada, 170,00 [M + H]⁺.

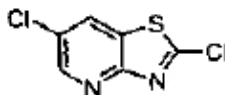
Intermedio 2: 2 - Cloro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazina

Una mezcla de [1, 3] tiazol [4,5 - b] pirazina - 2 (3H) - tiona (4,36 g, 25,8 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) se sometió a ultrasonidos durante 5 min. Mientras se agitaba, se añadió cloruro de sulfurilo (60 mL), y la solución se calentó a 40 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se colocó en un baño de hielo. Se añadió lentamente agua (250 mL), seguida de la adición lenta de 4 N de NaOH (550 mL). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc, 2 x 1800 mL), se secó y se concentró para proporcionar el producto (2,63 g, 53 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO - d₆): 8,84 (d, J = 2,5, 1H), 8,75 (d, J = 2,5, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₅H₂ClN₃S, 170,97, m / z encontrada, 172,10 [M + H]⁺.

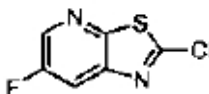
Los Intermedios de 3 a 9 se prepararon utilizando procedimiento análogos a aquellos descritos para el Intermedio 2.

Intermedio 3: 2 - Cloro - 6 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.

¹H RMN (500 MHz, DMSO - d₆): 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1 H), 2,44 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₇H₅ClN₂S, 183,99, m / z encontrada, 185,00 [M + H]⁺.

Intermedio 4: 2 - Cloro - 6 - cloro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.

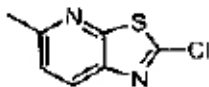
¹H RMN (500 MHz, DMSO - d₆): 8,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₆H₂Cl₂N₂S, 203,93, m / z encontrada, 204,90 [M + H]⁺.

Intermedio 5: 2 - Cloro - 6 - flúor [1, 3] tiazol [5,4 - b] piridina.

¹H RMN (500 MHz, DMSO - d₆): 8,77 (s, 1H), 8,55-8,46 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₆H₂ClF₂N₂S, 187,96, m / z encontrada, 189,00 [M + H]⁺.

Intermedio 6: 2 - Cloro - 5 - metil [1, 3] tiazol [5,4 - b] piridina

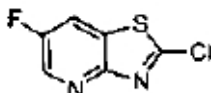
5



^1H RMN (400 MHz, DMSO - d_6): 8,32 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$, 1H), 2,67 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$, 183,99, m / z encontrada , 185,00 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 Intermedio 7: 2 - Cloro - 6 - fluoro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.

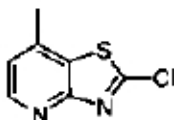
15



^1H RMN (600 MHz, DMSO - d_6): 8,75 (dd, $J = 2,8$, 0,9, 1H), 8,58 (dd, $J = 8,2$, 2,9, 1H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_6\text{H}_2\text{ClFN}_2\text{S}$, 187,96, m / z encontrada, 189,00 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 Intermedio 8: 2 - Cloro - 7 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.

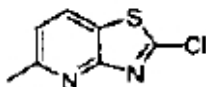
25



^1H RMN (600 MHz, DMSO - d_6): 8,61 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,41 (dd, $J = 4,8$, 0,6, 1H), 2,58 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$, 183,99, m / z encontrada, 185,00 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30 Intermedio 9: 2 - Cloro - 5 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.

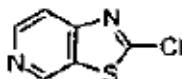
35



^1H RMN (500 MHz, DMSO - d_6): 8,46 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,42 (d, $J = 8,3$, 1H), 2,61 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$, 183,99, m / z encontrada, 185,00 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

40 Intermedio 10: 2 - Cloro [1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridina.

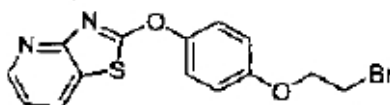
40



45 Para una mezcla enfriada con hielo de dimetilformamida (DMF, 1,1 mL) y DCE (8 mL) se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (1,73 mL) en DCE (4 mL). Se formó un precipitado blanco, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. [1, 3] tiazol [5,4 - c] piridina - 2 (1H) - tiona (1 g, 6 mmol) se añadió en partes, y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con agua (20 mL) de NaHCO_3 saturada (satd) acuosa (ac) (100 mL) y después se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un sólido de color marrón (1 g, 87 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 9,11 (d, $J = 0,8$, 1H), 8,68 (d, $J = 5,6$, 1H), 7,85 (dd, $J = 5,6$, 0,8, 1H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClN}_2\text{S}$, 169,97, m / z encontrada, 171,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

55 Intermedio 11: 2 - [4 - (2 - Bromoetoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.

60

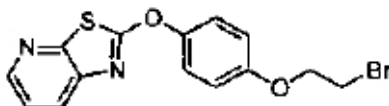


65 Una mezcla de 2 - cloro [1, 3] tiazol [4,5 - b] clorhidrato de piridina (863 mg, 4,17 mmol), 4 - (2 - bromo - etoxi) - fenol (905 mg, 4,17 mmol), y Cs_2CO_3 (5,88 g, 16,67 mmol) se agitó en CH_3CN (42 mL) durante 16 h. Después de la filtración a través de tierra de diatomeas, el filtrado orgánico se repartió entre 1 M de NaOH (3 x 10 mL) y NaCl sat. ac. (1 x 10 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para producir un aceite de color rojo. La desecación adicional de vacío de alto grado produjo un sólido de color marrón en aceite rojo. Se añadió éter dietílico, y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 20 minutos para proporcionar una suspensión homogénea. El sólido de color rosa

se filtró y se desechó, y la solución de éter se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,28 g, 87 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J = 4,8, 1,7$, 1H), 8,02 (dd, $J = 7,9, 1,67$, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,21 (dd, $J = 7,9, 4,8$, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 4,33 (t, $J = 6,2$, 2H), 3,68 (t, $J = 6,2$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$, 349,97, m/z encontrada, 351,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

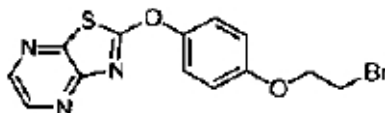
Los intermedios 12-13 se prepararon utilizando procedimiento análogos a aquellos descritos para el intermedio 11.

Intermedio 12: 2 - [4 - (2 - Bromoetoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol [5,4 - b] - piridina.



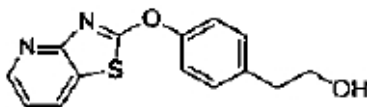
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,42 (dd, $J = 4,6, 1,3$, 1H), 7,95 (td, $J = 8,0, 2,2$, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,2, 4,8$, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 2H), 4,34 (t, $J = 6,2$, 2H), 3,68 (t, $J = 6,2$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$, 349,97, m/z encontrada, 351,00 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 13: 2 - [4 - (2 - Bromoetoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazina.



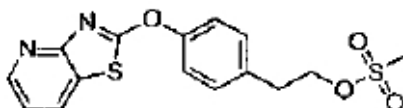
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,52 (d, $J = 2,7$, 1H), 8,34 (d, $J = 2,6$, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 4,33 (t, $J = 6,2$, 2H), 3,67 (t, $J = 6,2$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$, 351,0; m/z encontrada, 351,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 14: 2 - [4 - ([1, 3] Tiazol 4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etanol.



A una solución de alcohol 4 - hidroxifenetil (1,16 g, 8,4 mmol, 1,2 eq) y K_2CO_3 (1,94 g, 14,06 mmol, 2 eq) en CH_3CN (12 mL) se añadió 2 - cloro [1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina (1,2 g, 7,03 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. Na_2CO_3 sat. ac. (25 mL) se añadió a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (50 % EtOAc / hexanos -100 % EtOAc), lo que dio al compuesto el título como un aceite de color naranja claro (74 %). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 272,32, m/z encontrada, 273,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,6$, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,9, 1,7$, 1H), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,22 (dd, $J = 7,9, 4,8$, 1H), 3,88 (dd, $J = 12,5, 6,5$, 2H), 2,91 (t, $J = 6,6$, 2H), 2,03 (t, $J = 5,9$, 1H).

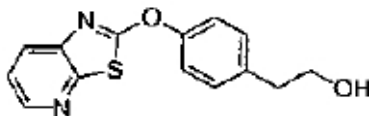
Intermedio 15: 2 - [4 - ([1, 3] Tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etilmetanosulfonato.



A una solución de 2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etanol (1,21 g, 4,46 mmol, 1 eq) y 4 - dimetilaminopiridina (54 mg, se añadió 0,44 mmol, 0,1 eq) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió *N, N* diisopropiletilamina (0,93 mL, 5,36 mmol, 1,2 eq). Se añadió anhídrido metanosulfónico (934 mg, 5,36 mmol, 1,2 eq), mientras que la solución se agitó en un baño de agua fría. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se lavó con NH_4Cl sat. ac. (2 x 20 mL), seguido de solución Na_2CO_3 sat. ac. (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para producir un sólido amarillo / naranja (91 %). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, 350,41, m/z encontrada, 351,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J = 4,8, 1,6$, 1H), 8,05 (dd, $J = 7,9, 1,7$, 1H), 7,44-7,31 (m, 4H), 7,23 (dd, $J = 7,9, 4,8$, 1H), 4,46 (t, $J = 6,8$, 2H), 3,12 (t, $J = 6,8$, 2H), 2,94 (s, 3H).

Intermedio 16: 2 - [4 - ([1, 3] Tiazol [5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etanol.

5

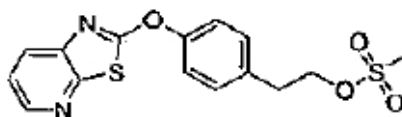


10

El compuesto del título se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio 14. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,38 (dd, $J = 4,8, 1,5$, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,1, 1,6$, 1H), 7,35-7,26 (m, 5H), 3,88 (dd, $J = 12,3, 6,5$, 2H), 2,90 (t, $J = 6,6$, 2H), 2,13 (t, $J = 5,7$, 1H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 272,06, m/z encontrada, 273,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 17: 2 - [4 - ([1, 3] Tiazol [5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etilmetanosulfonato.

15



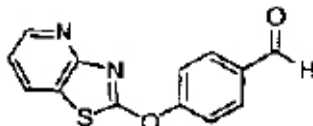
20

El compuesto del título se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio 15. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,40 (dd, $J = 4,8, 1,5$, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,1, 1,5$, 1H), 7,36-7,31 (m, 5H), 4,45 (t, $J = 6,8, 2\text{H}$), 3,11 (t, $J = 6,8, 2\text{H}$), 2,92 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, 350,04, m/z encontrada, 351,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25

Intermedio 18: 4 - ([1, 3] Tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) benzaldehído.

30



35

A una solución de 2 - cloro [1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina (25 g, 147 mmol) en CH_3CN (500 ml) se añadió 4 - hidroxibenzaldehído (19,8 g, 147 mmol, 1 eq) y K_2CO_3 (22,3 g, 147 mmol, 1 eq). La mezcla heterogénea se calentó a reflujo durante 72 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La purificación se llevó a cabo utilizando uno de los métodos siguientes.

40

Método A. El agua se añadió a la mezcla de reacción, el producto se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con 1M NaOH. El carbón se añadió a la capa orgánica y la mezcla se agitó durante 2 h. Después del secado y la filtración a través de la tierra de diatomeas, la solución se concentró para proporcionar el producto deseado.

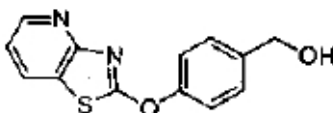
45

Método B. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con CH_3CN (100 mL). Al filtrado se le añadió una solución acuosa de NaHSO_3 (22 g, 147 mmoles, 54 mL agua). Después de agitar durante 3,5 h, la mezcla se filtró y la torta húmeda se secó al vacío durante la noche para proporcionar el complejo de bisulfito como un polvo blanco (57,2 g). A una solución de este complejo de bisulfito (57,2 g) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (8 g en 540 mL agua, 1,25 eq). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mL), se lavó con NaCl sat. ac. (200 mL) y se secó. Después de la filtración y la concentración, el aldehído deseado se obtuvo como un sólido blanco (24,6 g, 65 % para las dos etapas). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 10,02 (s, 1H), 8,59 (dd, $J = 4,8, 1,6$, 1H), 8,10 (dd, $J = 7,9, 1,6$, 1H), 7,97 (d, $J = 8,7, 2\text{H}$), 7,66 (d, $J = 8,7, 2\text{H}$), 7,28-7,25 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 256,04, m/z encontrada, 257,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

50

Intermedio 19: [4 - ([1, 3] Tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] metanol.

55



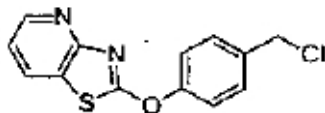
60

A una suspensión de 2 - cloro [1, 3] tiazol [4,5 - b] clorhidrato de piridina (1,0 eq) en CH_3CN (0,25 M), se añadió K_2CO_3 (polvo, malla 325; 2,1 eq). La mezcla se agitó a 50 °C en N_2 durante 3 h antes de la adición de 4 - hidroximetil - fenol (1,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. Algunos productos precipitados salieron de la solución de reacción y se disolvieron mediante por la adición de CH_2Cl_2 . La sal inorgánica insoluble se filtró luego y se lavó con CH_2Cl_2 . La solución de filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (99 %), que se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI): masa

65

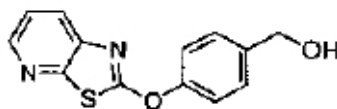
calculada para $C_{13}H_{10}N_2O_2S$, 258,1, m/z encontrada, 258,9 $[M + H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (ddd, $J = 4,9, 1,7, 0,4$, 1H), 8,02 (ddd, $J = 7,9, 1,7, 0,4$, 1H), 7,48-7,38 (m, 4H), 7,21 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,4$, 1H), 4,74 (s, 2H).

Intermedio 20: 2 - [4 - (Clorometil) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



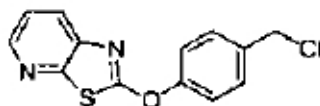
A una solución de [4 - ([1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] metanol (1,0 eq) en CH_2Cl_2 (0,3 M), $SOCl_2$ (1,2 eq) se añadió lentamente durante más de 1 h a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, se utilizó un exceso de cloruro de tionilo, que se destila antes de la etapa de reacción posterior. Después de agitar a temperatura ambiente durante otros 30 min, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título (100 %), que se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9ClN_2OS$, 276,0, m/z , 277,0 $[M + H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO - d_6$): 8,55 (dd, $J = 4,9, 1,7$, 1H), 8,47 (dd, $J = 8,0, 1,7$, 1H), 7,62 (dt, $J = 8,7, 2,1$, 2H), 7,52 (dt, $J = 8,7, 2,1$, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,0, 4,9$, 1H), 6,42 (br s, 1H), 4,84 (s, 2H).

Intermedio 21: [4 - ([1, 3] Tiazol [5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] metanol.



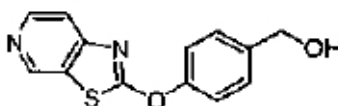
A una solución de 2 - cloro [1, 3] tiazol [5,4 - b] piridina (103 mg, 0,604 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió 4 - hidroximetil - fenol (75 mg, 0,604 mmol, 1,0 eq) y Cs_2CO_3 (221 mg, 0,628 mmol, 1,04 eq). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (4 x 50 mL) y se secó. Después de la filtración y la concentración, el producto deseado se obtuvo como un sólido de color crema (140 mg, 90 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{10}N_2O_2S$, 258,1, m/z encontrada, 259,0 $[M + H]^+$. 1H RMN (600 MHz, $DMSO - d_6$): 8,46-8,44 (m, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,2, 4,7$, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 4H), 5,32 (t, $J = 5,8$, 1H), 4,55 (d, $J = 5,8$, 2H).

Intermedio 22: 2 - [4 - (Clorometil) fenoxi] [1, 3] tiazol [5,4 - b] piridina.



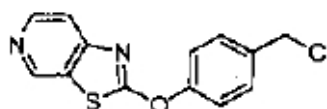
A una solución de [4 - ([1, 3] tiazol [5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] se añadió metanol (140 mg, 0,542 mmol) en CH_2Cl_2 (3,6 ml) $SOCl_2$ (43 l, 0,596 mmol, 1,1 eq). La solución se dejó para agitarla en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado como un sólido de color crema (157 mg, 92 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9ClN_2OS$, 276,0, m/z , 277,0 $[M + H]^+$. 1H RMN (600 MHz, $DMSO - d_6$): 8,47 (dd, $J = 4,4, 1,0$, 1H), 8,11 (dd, $J = 8,2, 1,5$, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 4,85 (s, 2H).

Intermedio 23: [4 - ([1, 3] Tiazol [5, 4 - c] piridina - 2 - iloxi) fenil] metanol.



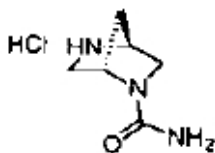
El compuesto del título se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio 21. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,82 (d, $J = 1,2$, 1H), 8,53 (d, $J = 5,6$, 1H), 7,61 (dd, $J = 5,6, 0,8$, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 4,76 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{10}N_2O_2S$, 258,05, m/z encontrada, 259,00 $[M + H]^+$.

Intermedio 24: 2 - [4 - (Clorometil) fenoxi] [1, 3] tiazol [5, 4 - c] clorhidrato de piridina.



El compuesto del título se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio 22. Este material se utilizó directamente en el siguiente paso. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9ClN_2OS$, 276,01, m/z, 277,00 $[M + H]^+$.

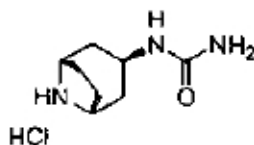
5 Intermedio 25: (1S, 4S) - 2,5 - Diazabiciclo [2.2.1] heptano - 2 - clorhidrato de carboxamida.



A una solución de terc - butil - (S, S) -2,5 - diazabiciclo [2.2.1] heptano - 2 - carboxilato (35,6 g, 179 mmol) en CH_2Cl_2 (600 ml) se añadió trimetilsililisocinato (82,5 g, 716 mmol, 4 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la concentración, el sólido blanco resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (500 mL) y se trató con una solución de HCl (4 M en dioxano, 135 mL, 3 eq). La solución se convirtió rápidamente en heterogénea. A continuación, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración, el producto deseado se aisló como un sólido blanco (33 g, 104 %), que se utilizó directamente en el siguiente paso. [Nota: No se encontró el balance de masas que resultó ser del 104 %, que surge del HCl adicional que no puede eliminar por evaporación estándar al vacío]. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 4,77 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,69 y 3,64 (AB, $J_{AB} = 12,1$, 2H), 3,47 y 3,40 (AB, $J_{AB} = 11 - 3$, 2H), 2,22 y 2,15 (AB, $J_{AB} = 11,5$, 2H).

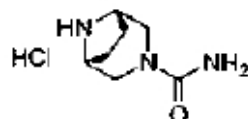
Los intermedios 26-29 se prepararon utilizando procedimiento análogos a aquellos descritos para el intermedio 25.

25 Intermedio 26: meso - 1 - [(3 - endo) - 8 - Azabiciclo [3.2.1] oct - 3 - il] - clorhidrato de urea.



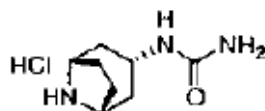
1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 4.16 - 4.7 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 0,5H), 3.75 - 3.60 (m, 0,5H), 2,60 (ddd, $J = 16,4$, 7,3, 4,7, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 3H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 2H).

35 Intermedio 27: meso - 3,8 - Diazabiciclo [3.2.1] octano - 3 clorhidrato de carboxamida.



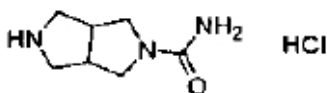
1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 4,41 - 4,24 (m, 1H), 4,17 - 4,7 (m, 2H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_7H_{13}N_3O$, 155,11; m/z encontrada, 156,1 $[M + H]^+$.

40 Intermedio 28: meso - 1 - [(3 - exo) - 8 - Azabiciclo [3.2.1] oct - 3 clorhidrato de urea.



1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 4,09 (s, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 2,20 - 2,6 (m, 6H), 1,81 (t, $J = 12,3$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_8H_{15}N_3O$, 169,12, m/z, 170,10 $[M + H]^+$.

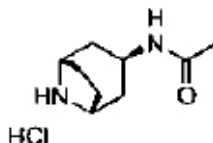
50 Intermedio 29: Hexadropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - clorhidrato de carboxamida.



1H RMN (400 MHz, $DMSO - d_6$): 9,84 (s, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,48 - 3,17 (m, 4H), 3,04 - 2,89 (m, 2H).

Intermedio 30: *meso* - *N* - [(3 - *endo*) - 8 - Azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] clorhidrato de acetamida.

5



10 A una solución de *terc* - butil (3 - *endo*) - 3 - amina - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 8 - carboxilato (3,4 g, 15 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se añadió anhídrido acético (1,2 mL, 16,5 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la concentración, el sólido blanco resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL) y se trató con HCl (4M en dioxanos, 15 mL, 4 equiv.). La solución se convirtió rápidamente en heterogénea. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. En la concentración, el producto deseado se aisló como un sólido blanco (3,35 g, 109 %). [Nota: el balance de masa encontrado resultó ser del 109 %, se atribuye a HCl adicional que no puede eliminarse por evaporación estándar bajo presión reducida]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,99 - 3,94 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 4H), 2,21 - 2,0 (m, 4H), 2,04 (s, 3H).

Síntesis alternativa del intermedio 30:

20 Paso 1: *meso* - 8 - Azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - ona clorhidrato. A una solución de tropinona (1,0 equiv.) en tolueno (1,2 M) se trató con cloroetil cloroformiato (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche (13h) después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en un aceite de color pardo. Para este aceite de color pardo se añadió lentamente MeOH (1,2 M con respecto al material inicial) durante 10 min con fuerte agitación. Tras calentar a reflujo durante 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en un aceite oscuro. Con fuerte agitación, se añadió CH₃CN (4,8 M con respecto al material inicial) para formar un precipitado. A esta mezcla se añadió EtOAc (1,2 M con respecto al material inicial). La suspensión resultante se agitó durante la noche y se filtró para recuperar el compuesto del título como un sólido marrón. El filtrado se concentró antes de la adición de CH₃CN / EtOAc (1:4). Los sólidos se filtraron para recuperar otra parte del producto para un rendimiento global del 78 %. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 1,96 - 2,00 (q, *J* = 7,0, 15,5, 2H), 2,24 - 2,27 (m, 2H), 2,55 (d, *J* = 17,3, 2H), 2,95 (dd, *J* = 4,8, 17,7, 2H), 4,33 - 4,35 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₇H₁₁NO, 125,08; *m/z* encontrada, 126,1 [*M* + H]⁺.

35 Paso 2: *meso* - 8 - Bencil - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - ona. A una mezcla de *meso* - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - ona clorhidrato (1,0 equiv.), bromuro de bencilo (1,0 equiv.) y Na₂CO₃ (2,5 equiv.) en CH₃CN (0,8M) se calentó a reflujo durante 2 h y después se concentró a la mitad del volumen original. La mezcla se enfrió con agua (1,2 M con relación al material inicial) y éter metil *tert* - butil (0,2 M con relación al material inicial) y, a continuación, con fuerte agitación, se acidificó lentamente al pH 1 - 2 con HCl concentrado. La capa acuosa separada se basificó con gránulos de NaOH hasta que se obtuvo un pH de 13 - 14 y se extrajo con éter metil *tert* - butil. Se secaron las capas orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (75 %). ¹H RMN (500 MHz CDCl₃): 1,62 - 1,64 (d, *J* = 7,9, 2H), 2,11 - 2,13 (m, 2H), 2,21 (dd, *J* = 1,5, 17,1, 2H), 2,69 (dd, *J* = 4,4, 16,1, 2H), 3,49 - 3,5 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,5, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,5, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₇NO, 215,13; *m/z* encontrada, 216,1 [*M* + H]⁺.

45 Paso 3: *meso* - 8 - Bencil - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - ona oxirina. A una solución de *meso* - 8 - bencil - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - ona (1,0 equiv.) en EtOH (0,78 M) y agua (0,78 M) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,0 equiv.) provocando una exotermia leve. Con fuerte agitación, se añadió lentamente NaHCO₃ en seis partes durante un 15 min para minimizar la evolución de gas. La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante 1 h, llegando a tener un aspecto turbio antes de que se produzca la precipitación. Tras agitar durante 48 h a temperatura ambiente, la suspensión blanca se filtró y se lavó con un 9:1 de agua / EtOH (0,25 M con respecto al material inicial). Los sólidos blancos se secaron para recuperar el compuesto del título (93 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,47 - 1,68 (m, 2H), 1,97 - 2,09 (m, 2H), 2,13 (d, *J* = 14,7, 1H), 2,23 (dd, *J* = 3,9, 15,5, 1H), 2,59 (dd, *J* = 3,5, 14,7, 1H), 2,96 - 3,0 (d, *J* = 15,5, 1H), 3,33 - 3,36 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,39 - 7,41 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₈N₂O, 230,14; *m/z* encontrada 231,1 [*M* + H]⁺.

55 Paso 4: *meso* - *N* - [(3 - *endo*) - 8 - bencil - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida. A una solución de *meso* - 8 - bencil - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - ona oxima (1,0 equiv.) en EtOAc (1,6 M) se añadió anhídrido acético (1,05 M), ácido acético (peso 15 %) y 10 % Pt / C (peso 41 %). La mezcla se agitó bajo 55 psi de H₂ (g) durante la noche a temperatura ambiente. Una vez que se complete la reacción, el catalizador se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se enfrió con agua, después se basificó cuidadosamente a un pH de 10 - 11 utilizando el exceso de pellets de NaOH en un baño frío. Se ejerció con precaución una alta exotermia que podría causar una desacilación parcial y la hidrólisis de la amina para obtener un *meso* - 8 - bencil - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - ona. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (6 x). Se secaron, se filtraron y se concentraron las capas orgánicas combinadas en un sólido crudo. El producto crudo se agitó durante la noche en 1:1 éter / hexano metil *tert* - butil (0,6 M con relación al material inicial) y se filtró para recuperar el compuesto del título con un rendimiento de aproximadamente el 75 %, de los cuales al menos el 95 % estaba en forma *endo*. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,53 (d, *J* = 14,8, 2H), 1,73 - 1,77 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,13 - 2,17 (m, 2H), 2,19 - 2,24 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,1, 14,3,

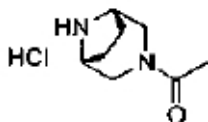
1H), 5,82 (s, 1H), 7,24, (t, J = 7,2, 1H), 7,31(t, J = 7,7, 2H), 7,36 (d, J = 6,9, 2H). MS (ESI) masa calculada para C₁₆H₂₂N₂O, 258,17; m / z encontrada, 259,1 [M + H]⁺.

En otras realizaciones a una solución de *meso* - 8 - bencil - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - ona oxima (1,0 equiv.) en EtOAc (0,1 M) se añadió AcOH (0,5 equiv.) y anhídrido acético (10 equiv.) para formar una mezcla de acetato de etilo, anhídrido acético y una solución de ácido acético de aproximadamente 0,1 M. Un instrumento de hidrogenación de flujo continuo H -Cube MidiTM con 10 % Pt / C se utilizó para hidrogenar la mezcla con una velocidad de flujo de 3 ml / min, 80 bar y 50 °C. Tras la finalización, el análisis de GC / MS mostró una relación de isómero endo / enamina de 95 / 5. Se concentró la mezcla de reacción del instrumento de hidrogenación de flujo continuo en aceite, a continuación se lavó con 1 N de solución de NaOH y EtOAc. La capa orgánica se extrajo, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para recuperar el compuesto del título (80 %).

Paso 5: *meso* - N - [(3 - endo) - 8 - Azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida. A una solución de *meso* - N - [(3 - endo) - 8 - bencil - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida (1,0 equiv.) en EtOH (0,5 M) se añadió 20 % de Pd(OH)₂ (peso 16). La mezcla se agitó a 55 psi H₂(g) durante la noche a temperatura ambiente. Una vez que la reacción se completó, se filtró el catalizador y se lavó con EtOH (1,2 M con respecto al material inicial). El filtrado se concentró en un sólido de color blanco, después se secó durante la noche para obtener el compuesto del título (100 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,68 (dd, J = 1,4, 14,8, 2H), 1,84 - 1,94 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 2,07 - 2,12 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,11 (q, J = 6,9, 14,0, 1H), 5,84 (s, 1H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃): 169,01, 53,31, 41,97, 37,34, 29,08, 23,55. MS (ESI): masa calculada para C₉H₁₆N₂O, 168,13; m / z encontrada, 169,1 [M + H]⁺.

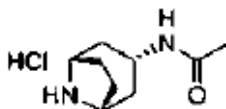
Los intermedios 31-34 se prepararon utilizando procedimiento análogos a aquellos descritos para el intermedio 30.

Intermedio 31: *meso* - 3 - Acetil - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] clorhidrato de octano.



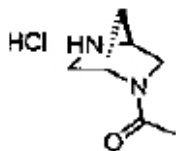
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 2H), 4,15 - 4,8 (m, 2H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₈H₁₄N₂O, 154,14, m / z encontrada, 155,1 [M + H]⁺.

Intermedio 32: *meso* - N - [(3 - exo) - 8 - Azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] clorhidrato de acetamida.



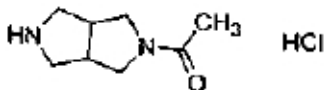
¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 4,20 (tt, J = 11,6, 5,6, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,19 - 2,3 (m, 6H), 1,96 (d, J = 3,0, 3H), 1,85 - 1,76 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₉H₁₆N₂O, 168,13, m / z, 169,20 [M + H]⁺.

Intermedio 33: (1S, 4S) - 2 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] clorhidrato de heptano.



¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 4,98 - 4,78 (m, 1H), 4,52 (d, J = 17,2, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 1H), 3,43 (q, J = 11,6, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,23 (d, J = 11,5, 0,6H), 2,20 - 2,13 (m, 2H), 2,12 - 2,3 (m, 2H), 2,01 (d, J = 11,5, 0,4H). MS (ESI): masa calculada para C₇H₁₂N₂O, 140,09, m / z, 141,10 [M + H]⁺.

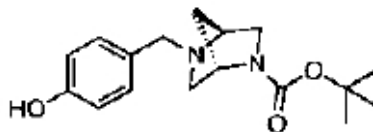
Intermedio 34: 2 - Acetiloctahidropirrol [3,4 - c] clorhidrato de pirrol.



¹H RMN (500 MHz, DMSO - d₆): 9,59 (s, 1H), 3,86 (s, 8H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 3,09 - 2,90 (m, 2H).

Intermedio 35: terc - butilo (1S, 4S) -5 - (4 - hidroxibencil) - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] heptano - 2 - carboxilato.

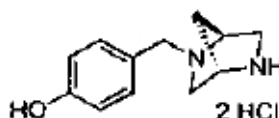
5



10 A una solución de 4 - hidroxibenzaldehído (20 g, 0,163 mol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (340 mL) se añadió terc - butilo (1S, 4S) - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] heptano - 2 - carboxilato (35,7 g, 0,18 mol, 1,1 eq), ácido acético (2,8 mL, 0,05 mol, 0,3 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (41,4 g, 0,195 mol, 1,2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con NaHCO_3 sat. ac. (3 x 150 mL) y 1 M NaOH (1 x 100 mL). Las capas acuosas combinadas volvieron a acidificarse con 1 M HCl y se extrajeron con CH_2Cl_2 (2 x 300mL). Las capas orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (5 % MeOH / CH_2Cl_2) proporcionó el producto como un sólido en polvo blanco (24,4 g, 50 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7,16 (d, $J = 8,5$, 2H), 6,74 (d, $J = 8,5$, 2H), 4,37 (s, 0,5H), 4,25 (s, 0,5H), 3,65 (s, 2,5H), 3,52 (s, 0,5H), 3,47 (s, 1H), 3,16 (d, $J = 10,3$, 1H), 2,92 (s, 0,5H), 2,82 (s, 0,5H), 2,72 (s, 0,5H), 2,57 (d, $J = 9,6$, 0,5H), 1,85 (s, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 304,38, m / z encontrada, 305,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 Intermedio 36 4 [(1S, 4S) -2,5- Diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - ilmetil] diclorhidrato de fenol.

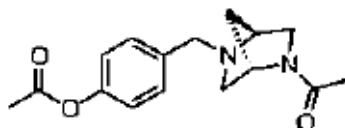
25



30 A una solución de terc - butilo (1S, 4S) - 5 - (4 - hidroxibencil) -2,5 - diazabicyclo [2.2.1] heptano - 2 - carboxilato (3,47 g, 0,014 mol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (42 mL) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 22,5 mL, 0,114 mol, 10 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, la mezcla se concentró proporcionando un sólido blanco (100 %). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11,60 - 11,28 (m, 1H), 10,38 - 9,95 (m, 1H), 9,93 - 9,56 (, 2H), 7,49 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 4,39 (m, 4H), 3,88 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,72 - 2,52 (m, 0,5H), 2,45 - 2,30 (m, 0,5H), 2,08 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, 204,27, m / z, 205,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

35 Intermedio 37: 4[(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenilacetato.

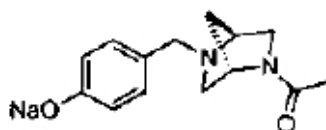
40



45 A una solución de 4 - {[(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenilacetato (3,3 g, 13,73 mmol, 1 eq) y Et_3N (8,42 mL, 60,4 mmol, 4,4 eq) en CH_2Cl_2 (44 mL) se añadió anhídrido acético (2,85 mL, 30,21 mmol, 2,2 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 x 75 mL) y NaHCO_3 sat. ac. (1 x 75 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (5 % MeOH / CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (2,33 g, 59 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7,34 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 4,75 (s, 0,5H), 4,22 (s, 0,5H), 3,73 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,57 - 3,53 (m, 2H), 3,29 (dd, $J = 9,8$, 2,6, 0,5H), 3,24 (dd, $J = 11,4$, 2,1, 0,5H), 2,98 (dd, $J = 9,9$, 2,2, 0,5H), 2,82 (dd, $J = 9,8$, 2,2, 0,5H), 2,75 (d, $J = 10,5$, 0,5H), 2,55 (d, $J = 9,8$, 0,5H), 2,27 (s, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,96 (d, $J = 9,9$, 0,5H), 1,88 (d, $J = 9,9$, 0,5H), 1,077 (d, $J = 9,9$, 0,5H), 1,64 (d, $J = 10,5$, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 288,34, m / z encontrada, 289,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

50 Intermedio 38: Sodio - 4 [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenolato.

55

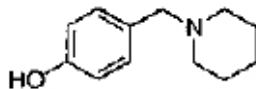


60

65 A una solución de 4 - {[(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenilacetato (2,33 g, 8,08 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (12,1 mL) y MeOH (8,1 mL) se añadió una solución de NaOH (0,323 g, 8,08 mmol, 1 eq) en agua (4,1 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (100 %). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7,01 (dd, $J = 8,8$, 2,7, 2H), 6,61 (d, $J = 8,2$, 2H), 4,63 (s, 0,5H), 4,41 (s, 0,5H), 3,63 - 3,53 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,28 (m, 0,5H), 3,19 (d, $J =$

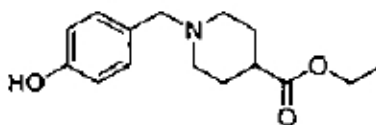
11,5, 0,5H), 2,91 (dd, $J = 10,3, 2,1, 0,5\text{H}$), 2,82 (dd, $J = 10,2, 2,2, 0,5\text{H}$), 2,67 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,76 (d, $J = 9,9, 0,5\text{H}$), 1,66 (d, $J = 9,9, 0,5\text{H}$).

Intermedio 39: 4 - (Piperidina - 1 - ilmetil) fenol.



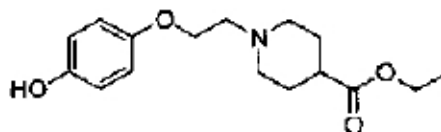
El compuesto del título se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio 35, sustituyendo el DCE por CH_2Cl_2 . ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7,14 – 7,3 (m, 2H), 6,75 (br s, 1H), 6,62 – 6,53 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,49 (s, 4H), 1,66 – 1,59 (m, 4H), 1,50 – 1,42 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$, 191,13, m/z, 192,20 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 40: Etil 1 - (4 - hidroxibencil) piperidina - 4 -carboxilato.



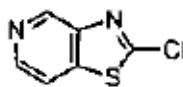
El compuesto del título se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio 35. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,23 – 7,13 (m, 2H), 6,82 – 6,73 (m, 2H), 4,13 (q $J = 7,1, 2\text{H}$), 3,76 (s, 2H), 3,13 – 3,01 (m, 2H), 2,58 – 2,37 (m, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 2H), 1,88 – 1,71 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1, 3\text{H}$). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 263,15, m/z encontrada, 264,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 41 : Etil 1 - [2 - (4 - hidroxifenoxi) etil] piperidina - 4 – carboxilato.



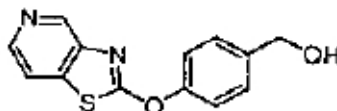
A una suspensión agitada de 4 - (2 - bromo - etoxi) - fenol (600 mg, 2,77 mmol) e isonipecotato de etilo (470 μL , 3,06 mmol) en CH_3CN (12 mL) se añadió Et_3N (768 μL , 5,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, 293,16, m/z encontrada, 294,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 42: 2 - Cloro [1, 3] tiazol [4,5 – c] piridina.



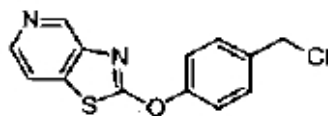
El compuesto del título se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio 10. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 9,26 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 6,1, 1\text{H}$), 7,77 (dd, $J = 5,5, 0,9, 1\text{H}$). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClN}_2\text{S}$, 169,97 m/z encontrada, 171,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 43: [4 - ([1, 3] Tiazol [4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) fenil] metanol.



El compuesto del título se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio 21. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,99 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 5,3, 1\text{H}$), 7,67 (dd, $J = 5,3, 0,8, 1\text{H}$), 7,39 – 7,38 (m, 2H) 7,28 – 7,25 (m, 2H), 4,78 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 258,05, m/z encontrada, 259,00 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 44: 2 - [4 - (Clorometil9 fenoxi] [1, 3] tiazol [4,5 – c] piridina.



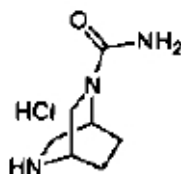
El compuesto del título se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio 22. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 9,02 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,0$, 1H), 8,32 (d, $J = 5,0$, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 2H), 7,38 - 7,36 (m, 2H), 4,62 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$ 276,01, m/z , 277,00 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 45: meso - 1 - (3,7- Diazabicyclo [3.3.1] non - 3 - il) etanona.



A meso - 3 - bencil - 3 , 7 - diazabicyclo [3.3.1] nonano (1,1 g, 5,08 mmol) en CH_2Cl_2 (51 mL) se añadió anhídrido acético (0,55 ml, 5,83 mmol) y Et_3N (2,13 mL, 15,3 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con agua (3 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL) . La capa orgánica se secó y se concentró hasta proporcionar 1 - (7 - bencil - 3 , 7 - diaza - bicyclo [3.3.1] non - 3 - il) - etanona (1,32 g, 100 %). Este intermedio (1,22 g, 4,72 mmol) se disolvió en etanol (12 mL) y se añadió a una mezcla de hidróxido de paladio al 20 % (150 mg) y etanol (10 mL). La mezcla se agitó en un balón de hidrógeno durante 48 h, se filtró a través de Celite, y se concentró para proporcionar el producto (794 mg, 100 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 4,58 (d, $J = 13,8$, 1H), 3,87 (d, $J = 12,5$, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,15 - 3,01 (m, 3H), 2,97 (dd, $J = 13,3$, 2,9, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 3H) MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, 168,13, m/z encontrada 169,20 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

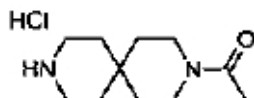
Intermedio 46: (1S, 4S) -2,5 - Diazabicyclo [2.2.2] octano - 2 – clorhidrato de carboxamida.



Este intermedio se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el intermedio 25. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 4,36 (s, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 3,53 - 3,39 (m, 2H), 2,24 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,88 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$, 155,11; m/z encontrada, 156,15 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

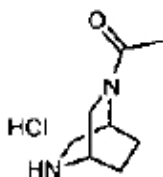
Los intermedios 47-48 se prepararon utilizando procedimiento análogos a aquellos descritos para el intermedio 30.

Intermedio 47: 1 - (3,9- diazaespiro [5.5] undec - 3 - il) etanona.



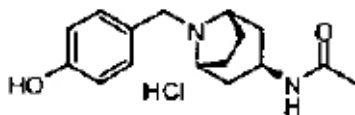
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 3,63 - 3,51 (m, 4H), 3,23 - 3,16 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,81 - 1,73 (m, 4H), 1,68 - 1,52 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, 196,16, m/z encontrada, 197,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 48: 1 - [(1S, 4S) - 2,5 – Diazabicyclo [2.2.2] oct - 2 – il] clorhidrato de etanona.



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 4,72 - 4,67 (m, 0,5H), 4,26 - 4,20 (m, 0,5H), 3,92 (dt, $J = 12,0, 2,6, 0,5\text{H}$), 3,87 - 3,80 (m, 1H), 3,80 - 3,56 (m, 1,5H), 3,55 - 3,39 (m, 2H), 2,76 (br s, 1H), 2,22 - 1,87 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$, 154,1; m/z encontrada, 155,20 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

5 Intermedio 49: meso - N - [(3 - endo) - 8 - (4 - hidroxibencil) - 8 - aza - biciclo [3.2.1] oct - 3 - il] clorhidro de acetamida.

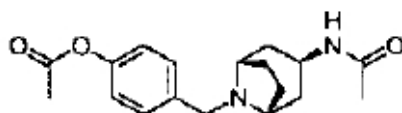


10 Se añadió meso - N - [(3 - endo) - (8 -Aza - biciclo [3.2.1] oct - 3 - il] clorhidro de acetamida (1,552 kg, 7,58 mol) a una suspensión de carbonato de potasio (2,068 kg, 15,0 mol) en acetonitrilo (19,40 kg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas, a continuación, las sales se eliminaron por filtración. La torta del filtro se lavó con acetonitrilo (9,312 kg) a 60 °C durante 30 min, antes de que las sales se separaran de nuevo por filtración. Las soluciones de acetonitrilo se unieron y aproximadamente el 50 % del disolvente se eliminó por destilación. 4 - hidroxibenzaldehído (1,107 kg, 9,06 mol) se añadió al residuo a temperatura ambiente, seguido de ácido acético (0,449 kg, 7,48 mol). Cuando se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,836 kg, 8,66 mol) a la solución de color pardo resultante se observó un aumento de temperatura de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C hasta que la reacción se completó (aproximadamente 5 h, control por HPLC). La mezcla de reacción se enfrió luego a 20 °C y se añadió isopropanol (12,882 kg) 40 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego, se separaron por destilación 13,90 kg de disolvente.

25 Se añadió isopropanol (12,882 kg) y se eliminaron por destilación otros 10,26 kg de disolvente. La suspensión espesa resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con isopropanol (5,0 kg). El color rojizo - anaranjado filtrado se calentó a 45 °C y se añadió ácido clorhídrico (37%) de HCl acuoso). Se añadió (0,817 kg, 8,28 mol) gota a gota en 20 minutos (hasta un pH 2 - 3), dando como resultado la cristalización del producto. La mezcla se mantuvo a 40 - 45 °C durante 1 h, se añadió antes de la acetona (6,0 kg). Después de enfriar a 0 °C, el producto se aisló por filtración, se lavó con una mezcla de acetona (1,5 kg) e isopropanol (1,5 kg) y se secó al vacío a 70 °C proporcionando: 2,35 kg de sólido amarillento (96 %).

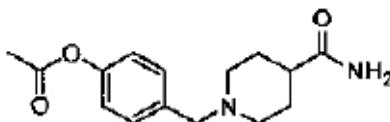
35 Los intermedios 50-51 se prepararon utilizando procedimiento análogos a aquellos descritos para el intermedio 35, sustituyendo 4 - acetoxibenzaldehído por 4 - hidroxibenzaldehído.

Intermedio 50: meso - 4 - [(3 - endo) - 3 - (Acetilamino) - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 8 - il] metil] fenilacetato.



45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,37 (d, $J = 8,6, 2\text{H}$), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 5,83 - 5,72 (m, 1H), 4,11 (q, $J = 7,1, 1\text{H}$), 3,48 (s, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 - 2,7 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,59 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 316,18, m/z encontrada, 317,20 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 51: 4 - [(4 - carbamoilpiperidina - 1 - il) metil] fenilacetato.



55 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7,33 (d, $J = 8,5, 2\text{H}$), 7,6 - 7,2 (m, 2H), 5,58 - 5,20 (m, 2H), 3,50 (d, $J = 7,9, 2\text{H}$), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,01 (td, $J = 11,6, 2,4, 2\text{H}$), 1,88 (d, $J = 12,8, 2\text{H}$), 1,76 (ddd, $J = 15,5, 12,3, 3,6, 2\text{H}$). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 276,15, m/z encontrada, 277,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

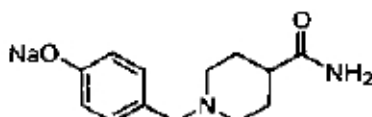
60 Los intermedios 52-53 se prepararon utilizando procedimiento análogos a aquellos descritos para el intermedio 38.

Intermedio 52: Sodio *meso* - 4 - ([(3 - *endo*) - 3 - (acetilamino) - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 8 - il] metil] fenolato.



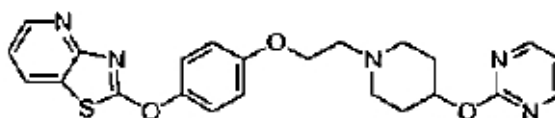
^1H RMN (600 MHz, CD_3OD): 7,10 - 7,6 (m, 2H), 6,68 - 6,63 (m, 2H), 3,85 (t, $J = 7,1$, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,19 - 3,14 (m, 2H), 2,16 - 2,5 (m, 5H), 1,94 - 1,87 (m, 4H), 1,66 (d, $J = 13,8$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (fenol), 274,17, m/z encontrada, 275,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Intermedio 53: Sodio 4 - [(4 - carbamoilpiperidina - 1 - il] metil] fenolato.



^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 7,5 - 7,1 (m, 2H), 6,68 - 6,63 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 2,02 (td, $J = 1,8, 2,7$, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (fenol), 234,14, m/z encontrada, 235,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 1: 2 - (4 - [2 - [4 - (pirimidina - 2 - iloxi) piperidina - 1 - il] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.

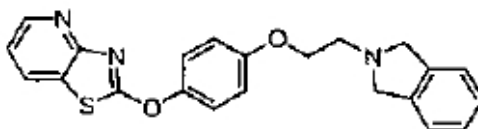


A una solución de 2 - [4 - (2 - bromoetoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina (131 mg, 0,37 mmol) y 2 - (piperidina - 4 - iloxi) - piridimina se añadió (80 mg, 0,45 mmol, 1,2 eq) en CH_3CN (1,9 mL) a *N,N* - diisopropiletilamina (97 μL , 0,56 mmol, 1,5 eq). La solución resultante se dejó en agitación a 70 °C durante 18 h. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó utilizando HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo - marrón (64 mg, 38 %).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,52 - 8,48 (m, 2H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,18 (dd, $J = 6,7, 4,8$, 1H), 6,96 (d, $J = 8,1$, 2H), 6,92 - 6,87 (m, 1H), 5,14 - 5,4 (m, 1H), 4,14 (t, $J = 5,6$, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 5,5$, 2H), 2,56 - 2,46 (m, 2H), 2,16 - 2,4 (m, 2H), 2,01 - 1,90 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 449,15, m/z encontrada, 450,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

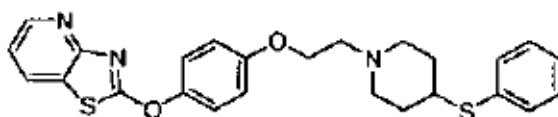
Los ejemplos 2-13 se prepararon utilizando procedimiento análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1.

Ejemplo 2: 2 - (4 - [2 - [1, 3 - (dihidro - 2H - isoindol - 2 - il) etoxil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



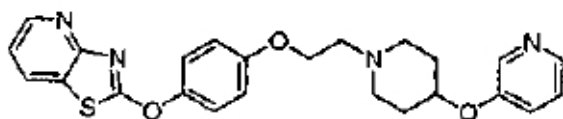
^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,6$, 1H), 7,99 (dd, $J = 7,9, 1,6$, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 5H), 7,02 - 6,98 (m, 2H), 4,21 (t, $J = 5,7$, 2H), 4,08 (s, 4H), 3,20 (t, $J = 5,7$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 389,12, m/z encontrada, 390,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 3: 2 - (4 - [2 - [4 - (fenilsulfanil) piperidina - 1 - il] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



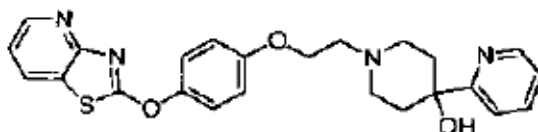
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J = 4,8, 1,7$, 1H), 8,01 (dd, $J = 7,9, 1,7$, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 7,9, 4,8$, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 4,12 (t, $J = 5,6$, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 2H), 2,83 (t, $J = 5,9$, 2H), 2,32 - 2,22 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 0,79 - 1,67 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, 463,14, m/z encontrada, 464,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 4: 2 - (4 - [2 - [4 - (pirimidina - 3 - iloxi) piperidina - 1 -il] etoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



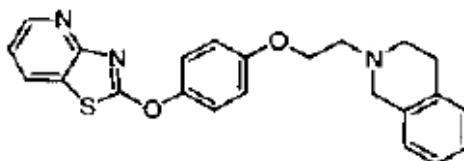
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 3H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,14 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,91-2,82 (m, 4H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,93 -1,83 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₄N₄O₃S, 448,1, m/z encontrada, 449,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 5: 4 - pirimidina - 2 - il - 1 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi] fenoxi] etil] piperidina - 4 - ol.



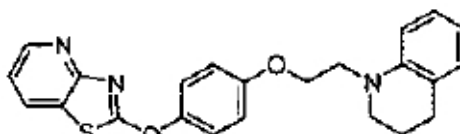
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,54 - 8,52 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,19 (t, *J* = 5,9, 2H), 3,02 - 2,89 (m, 4H), 2,77 - 2,68 (m, 2H), 2,19 - 2,9 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₄N₄O₃S, 448,16, m/z encontrada, 449,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 6: 2 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] - 1, 2, 3, 4 - tetrahidroisoguina.



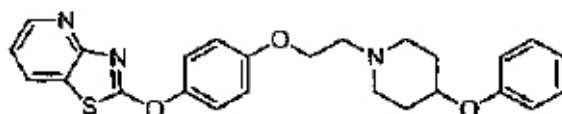
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 7,14 - 7,9 (m, 3H), 7,5 - 7,2 (m, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 2H), 4,22 (t, *J* = 5,9, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,00 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,96 - 2,92 (m, 2H), 2,92 - 2,88 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₁N₃O₂S, 403,14, m/z encontrada, 404,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 7: 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] - 1, 2, 3, 4 - tetrahidroquinolina.



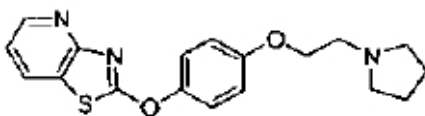
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 7,8 - 7,4 (m, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 3H), 6,64 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,59 (dd, *J* = 7,7, 6,9, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,1, 2H), 3,71 (t, *J* = 6,1, 2H), 3,45 - 3,42 (m, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,4, 2H), 2,01 - 1,92 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₁N₃O₂S, 403,14, m/z encontrada, 404,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 8: 2 - (4 - [2 - [4 - (fenoxipiperidina - 1 - il) etoxi] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



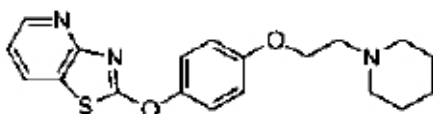
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,98 - 6,95 (m, 2H), 6,95 - 6,90 (m, 3H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,13 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 4H), 2,52 - 2,41 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₅N₃O₃S, 447,16, m/z encontrada, 448,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 9: 2 – (4 – [2 – (pirrolidina – 1 – iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina.



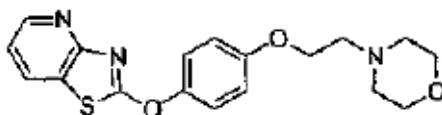
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 4,16 - 4,9 (m, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 4H), 1,84 - 1,78 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉N₃O₂S, 341,12, m / z encontrada, 342,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 10: 2 – (4 – [2 – (piperidina – 1 – iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina.



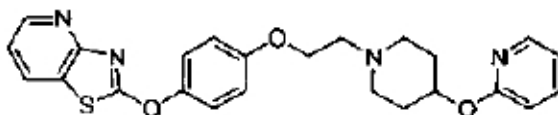
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 4,16 - 4,7 (m, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 2H), 2,58 - 2,49 (m, 4H), 1,65 - 1,58 (m, 4H), 1,50 - 1,40 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₁N₃O₂S, 355,14, m / z encontrada, 356,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 11: 2 – (4 – [2 – (morfolina – 4 – iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 – b] piridina.



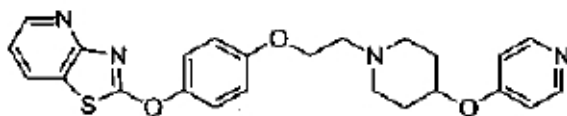
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,55 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 3,77 - 3,71 (m, 4H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉N₃O₃S, 357,12, m / z encontrada, 358,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 12: 2 – (4 – [2 – [4 – (piridina – 2 – iloxi) piperidina – 1 – il] etoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 – b] piridina.



¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,3, 1H), 5,15 - 5,5 (m, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 4H), 2,54 - 2,45 (m, 2H), 2,13 - 2,2 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₄N₄O₃S, 448,16, m / z encontrada, 449,1 [M + H]⁺.

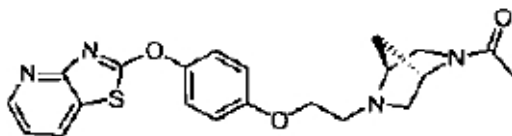
Ejemplo 13: 2 – (4 – [2 – [4 – (piridina – 4 – iloxi) piperidina – 1 – il] etoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina.



¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,43 - 8,39 (m, 2H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 6,82 - 6,77 (m, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 4H), 2,55 - 2,46 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,93 - 1,83 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₄N₄O₃S, 448,16, m / z encontrada, 449,1 [M + H]⁺.

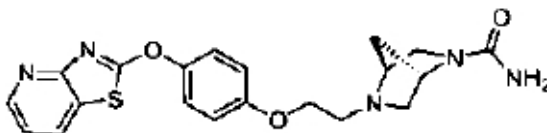
Los ejemplos 14-16 se prepararon utilizando procedimiento análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1, sustituyendo las condiciones de reacción de Cs₂CO₃ en CH₃CN a 75 °C durante por *N,N* - diisopropiletilamina en CH₃CN a 50 - 70 °C.

Ejemplo 14: 2 - (4 - [2 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicyclo [2. 2. 1] hept - 2 -il] etoxi) fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



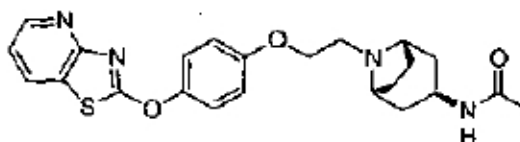
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,02 (ddd, *J* = 7,9, 1,6, 0,9, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,21 (ddd, *J* = 7,9, 4,8, 0,9, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 2H), 4,79 (s, 0,5H), 4,25 (s, 0,5H), 4,12 a 04,05 (m, 2H), 3,76 - 3,68 (m, 1,5H), 3,63 (dd, *J* = 9,5, 1,2, 0,5H), 3,37 (dd, *J* = 9,5, 2,2, 0,5H), 3,31 (dd, *J* = 11,5, 1,9, 0,5H), 3,22 (dd, *J* = 9,6, 2,2, 0,5H), 3,07 - 2,95 (m, 2,5H), 2,82 (dd, *J* = 9,7, 0,9, 0,5H), 2,67 (dd, *J* = 9,6, 1, 3, 0,5H), 2,11 (s, 1,5H), 2,03 - 1,98 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 10,0, 0,5H), 1,83 (d, *J* = 9,7, 0,5H), 1,72 (d, *J* = 9,9, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₂N₄O₃S, 410,14, m / z encontrada, 411,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 15: (1S, 4S) - 5 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,55 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 8,0, 4,9, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 2H), 4,50 - 4,24 (m, 3H), 4,08 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,52 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,24 (dd, *J* = 8,9, 2,1, 1H), 3,11 - 2,93 (m, 3H), 2,80 (d, *J* = 9,6, 1H), 1,91 (d, *J* = 9,6, 1H), 1,77 (d, *J* = 9,5, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₁N₅O₃S, 411,14, m / z encontrada, 412,1 [M + H]⁺.

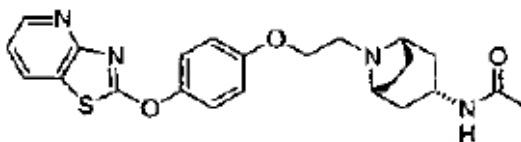
Ejemplo 16: meso - N - [(3 - endo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,6, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 5,81 (d, *J* = 6,1, 1H), 4,15 - 4,5 (m, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,78 (t, *J* = 6,2, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,16 - 2,7 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,62 (, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₆N₄O₃S, 438,17, m / z encontrada, 439,2 [M + H]⁺.

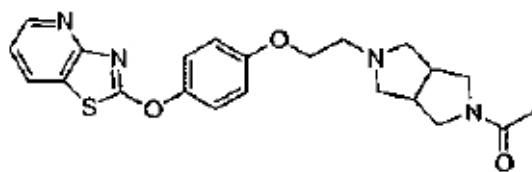
Los ejemplos 17-21 se prepararon utilizando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1, sustituyendo las condiciones de reacción de DMF a 50-80 °C por CH₃CN a 70 °C.

Ejemplo 17: meso - N - [(3 - exo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida.



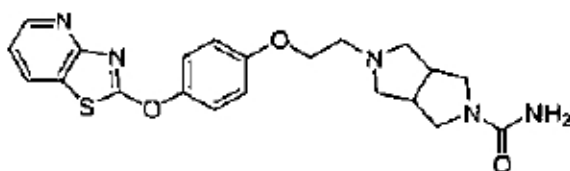
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (d, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 5,23 (d, *J* = 7,8, 1H), 4,22 - 4,8 (m, 3H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,1, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,88 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,73 (m, 2H), 1,53 (dt, *J* = 12,5, 2,2, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₆N₄O₃S, 438,17, m / z encontrada, 439,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 18: 2 – (4 – [2 – (5 – Acetilhexahidropirrol [3,4 – c] pirrol – 2 (1H) – il) etoxi] fenoxi) ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina.



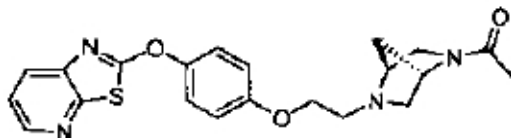
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 2,96 - 2,78 (m, 6H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,05 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₃S, 424,16, *m/z* encontrada, 425,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 19: 5 – [2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) fenoxi]etil] hexahidropirrol[3,4 – c]pirrol – 2 (1H) – carboxamida.



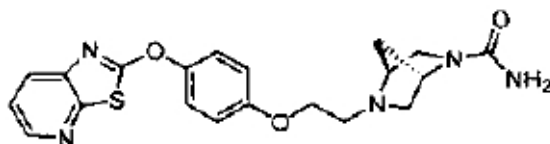
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,55 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 4,39 (br s, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 2,94 - 2,79 (m, 6H), 2,59 - 2,52 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₃N₅O₃S, 425,15, *m/z* encontrada, 426,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 20: 2 – (4 – (2 – [(1S, 4S) – 5 – acetil – 2,5 – diazabicyclo [2.2.1] hept – 2 – il) etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 – b] piridina.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,39 (dd, *J* = 4,7, 1,2, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,2, 1,5, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 7,02 - 6,92 (m, 2H), 4,77 (s, 0,5H), 4,23 (s, 0,5H), 4,14 - 3,96 (m, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 1,5H), 3,60 (d, *J* = 9,5, 0,5H), 3,34 (dd, *J* = 9,5, 2,2, 0,5H), 3,29 (dd, *J* = 11,6, 2,0, 0,5H), 3,20 (dd, *J* = 9,6, 2,1, 0,5H), 3,07 - 2,93 (m, 2,5H), 2,81 (d, *J* = 9,7, 0,5H), 2,65 (d, *J* = 9,5, 0,5H), 2,12 - 1,94 (m, 3,5H), 1,89 (d, *J* = 10,0, 0,5H), 1,81 (d, *J* = 8,6, 0,5H), 1,69 (d, *J* = 10,0, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₂N₄O₃S, 410,14, *m/z* encontrada, 411,1 [M + H]⁺.

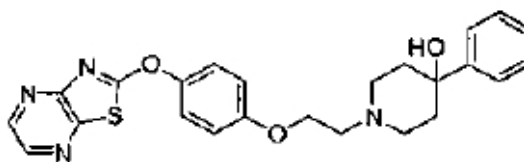
Ejemplo 21: (1S, 4S) – 5 – [2 – [4 – [1, 3] tiazol[5,4 – b] piridina – 2 – iloxi) fenoxi]etil] – 2,5 – diazabicyclo[2. 2. 1] heptano – 2 – carboxamida.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,39 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,2, 4,8, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 4,50 - 4,22 (m, 3H), 4,12 - 4,3 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,54 (d, *J* = 8,5, 1H), 3,25 (dd, *J* = 8,9, 2,1, 1H), 3,11 - 2,94 (m, 3H), 2,81 (d, *J* = 9,4, 1H), 1,92 (d, *J* = 9,8, 1H), 1,77 (d, *J* = 9,5, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₁N₅O₃S, 411,14, *m/z* encontrada, 412,1 [M + H]⁺.

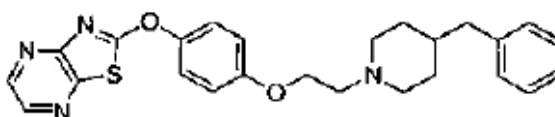
Los ejemplos 22-26 se prepararon utilizando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1, sustituyendo las condiciones de reacción de DMF a temperatura ambiente por CH₃CN a 70 °C.

Ejemplo 22: 4 – fenil – 1 – [2 – [4 – [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) fenoxi]etil]piperidina – 4 – ol.



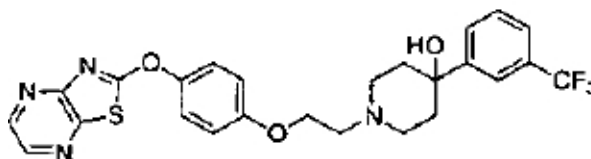
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,51 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,6, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,27, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,00 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,21 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 4H), 2,72 (t, *J* = 11,2, 2H), 2,33 - 2,19 (m, 3H), 1,81 (d, *J* = 11,9, 1H), 1,63 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₄N₄O₃S, 448,16, *m/z* encontrada, 449,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 23: 2 - (4 - [2 - (4 bencilpiperidina - 1 - il) etoxi] fenoxi)[1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



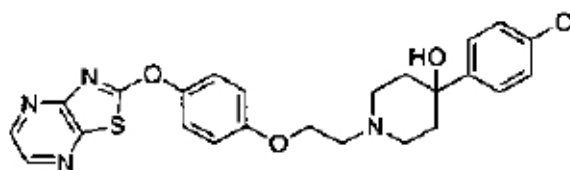
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,51 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,6, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,4, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,0, 2H), 6,95 (d, *J* = 9,1, 2H), 6,80 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,77 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,3, 1H), 4,15 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,61 (t, *J* = 6,3, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,2, 2H), 2,18 - 2,9 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 12,9, 2H), 1,57 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₆N₄O₂S, 446,18, *m/z* encontrada, 447,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 24: 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 4 - [3 - (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 - ol.



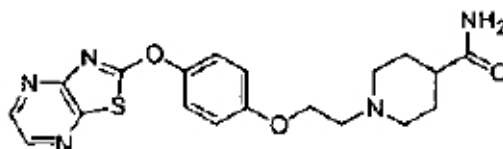
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,51 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,6, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,8, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,00 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,21 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 4H), 2,73 (t, *J* = 11,5, 2H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,80 (d, *J* = 12,2, 2H), 1,63 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₃F₃N₄O₃S, 516,14, *m/z* encontrada, 517,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 25: 4 - (4 - clorofenil) - 1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - ol.



¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,51 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,6, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 4H), 6,99 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 4H), 2,69 (t, *J* = 11, 3, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 1,77 (d, *J* = 12,3, 2H), 1,63 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₃ClN₄O₃S, 482,12, *m/z* encontrada, 483,1 [M + H]⁺.

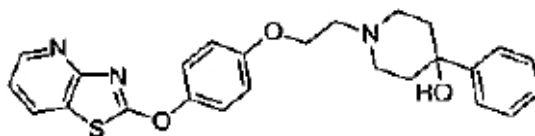
Ejemplo 26: 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - carboxamida.



¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,47 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,6, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,0, 2H), 6,96 (d, *J* = 9,0, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,17 - 4,9 (m, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 2H), 2,31 - 2,14 (m, 3H), 1,94 - 1,75 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₁N₅O₃S, 399,14, *m/z* encontrada, 400,1 [M + H]⁺.

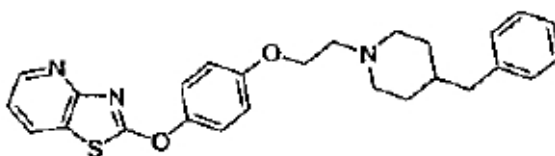
Los ejemplos 27-42 se prepararon utilizando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1, sustituyendo DMF por CH₃CN.

Ejemplo 27: 4 - fenil - 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - ol.



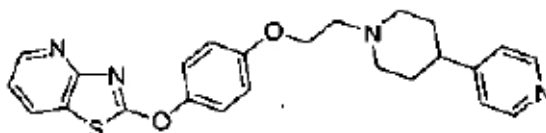
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,6, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,17 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,92 (t, *J* = 5,9, 4H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 0,84 - 1,75 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₅N₃O₃S, 447,16, *m/z* encontrada, 448,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 28: 2 - (4 - [2 - [4 - (bencilpiperidina - 1 - il)etoxi] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



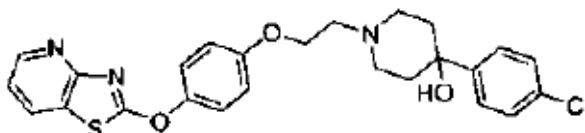
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 4H), 7,22 - 7,12 (m, 4H), 6,94 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,9, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,0, 2H), 2,14 - 2,1 (m, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 2H), 1,47 - 1,22 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₇N₃O₂S, 445,18, *m/z* encontrada, 446,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 29: 2 - (4 - [2 - [4 - (piridina - 4 - il)piperisina - 1 - il)etoxi] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



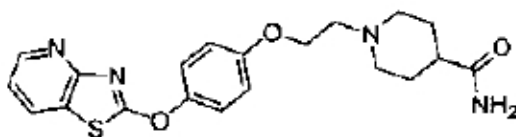
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,52 (d, *J* = 6,1, 2H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 7,16 (d, *J* = 6,1, 2H), 6,97 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,16 (t, *J* = 5,8, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 0,92 - 1,82 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₄N₄O₂S, 432,16, *m/z* encontrada, 433,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 30: 4 - (4 - clorofenil) - 1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - ol.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,9, 4H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,6, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,17 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,94 - 2,89 (m, 4H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H). MS (ESI) masa calculada para C₂₅H₂₄ClN₃O₃S, 481,12, *m/z* encontrada, 482,1 [M + H]⁺.

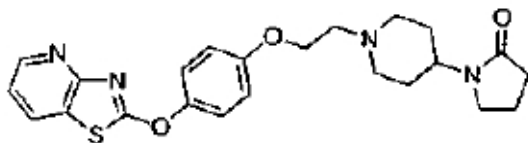
Ejemplo 31: 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - carboxamida.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,1, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,12 (t, *J* = 5,8, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 2H), 2,82 (t,

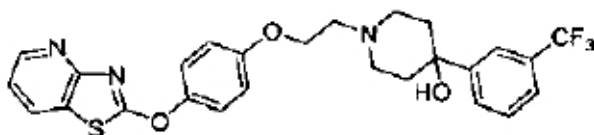
$J = 5,8$, 2H), 2,24 – 2,13 (m, 3H), 1,97 – 1,88 (m, 2H), 1,85 – 1,072 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_3S$, 398,14, m/z encontrada, 399,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 32: 1 – (1 – [2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) fenoxi]etil] piperidina – 4 – il) pirrolidona – 2 – ona.



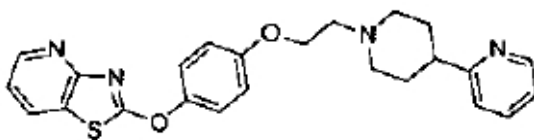
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, $J = 4,9$, 1,7, 1H), 8,00 (dd, $J = 7,9$, 1,7, 1H), 7,32 (d, $J = 9,1$, 2H), 7,19 (dd, $J = 7,9$, 4,9, 1H), 6,95 (d, $J = 9,1$, 2H), 4,11 (t, $J = 5,8$, 2H), 3,37 (t, $J = 7,0$, 2H), 3,11 – 3,03 (m, 2H), 2,83 (t, $J = 5,8$, 2H), 2,40 (t, $J = 8,1$, 2H), 2,30 – 2,21 (m, 2H), 2,04 (d, $J = 7,9$, 1H), 2,00 (d, $J = 7,7$, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 2H), 1,72 – 1,63 (m, 2H), 1,30 – 1,22 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_3S$, 438,17, m/z encontrada, 439,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 33: 1 – [2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) fenoxi]etil] – 4 – [3 – (trifluorometil) fenil] piperidina – 4 – ol.



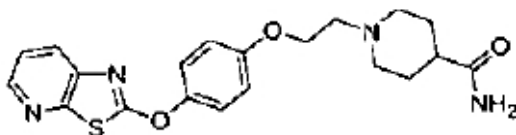
1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): 8,54 (dd, $J = 4,8$, 1,7, 1H), 7,96 (dd, $J = 7,9$, 1,6, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,8$, 1H), 7,51 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,44 (t, $J = 7,8$, 1H), 7,32 (d, $J = 9,1$, 2H), 7,15 (dd, $J = 7,9$, 4,8, 1H), 6,96 (d, $J = 9,1$, 2H), 4,16 (t, $J = 5,8$, 2H), 2,93 – 2,86 (m, 4H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 2,24 – 2,16 (m, 2H), 1,79 – 1,74 (m, 2H), 1,61 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}F_3N_3O_3S$, 515,15, m/z encontrada, 516,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 34: 2 – (4 – [2 – [4 – (piridina – 2 – il)piperidina – 1 – il] etoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina.



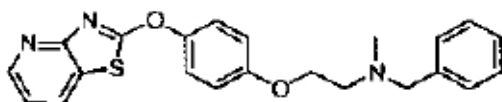
1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56–8,50 (m, 2H), 7,95 (dd, $J = 7,9$, 1,6, 1H), 7,59–7,54 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 7,8 – 7,4 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,15 (t, $J = 6,0$, 2H), 3,15 – 3,6 (m, 2H), 2,85 (t, $J = 6,0$, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_2S$, 432,16, m/z encontrada, 433,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 35: 1 – (2 – (4 – [1, 3] tiazol[5,4 – b] piridina – 2 – iloxi) fenoxi]etil] piperidina – 4 – carboxamida.



1H RMN (600 MHz, CD_3OD): 8,39 (d, $J = 3,4$, 1H), 7,99 (d, $J = 6,8$, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,1$, 4,8, 1H), 7,33 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,07 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,22 – 4,16 (m, 2H), 3,15 – 3,7 (m, 2H), 2,88– 2,81 (m, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 3H), 1,87 – 1,75 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_3S$, 398,14, m/z encontrada, 399,1 $[M + H]^+$.

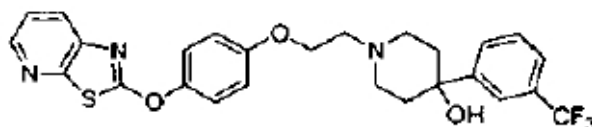
Ejemplo 36: *N* – bencil – *N* – metil – 2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) fenoxi] etanamina.



1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, $J = 4,8$, 1,7, 1H), 7,98 (dd, $J = 7,9$, 1,7, 1H), 7,37 – 7,23 (m, 7H), 7,18 (dd, $J = 7,9$, 4,8, 1H), 6,95 – 6,90 (m, 2H), 4,10 (t, $J = 5,9$, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,85 (t, $J = 5,9$, 2H), 2,36 (s, 3H). MS (ESI):

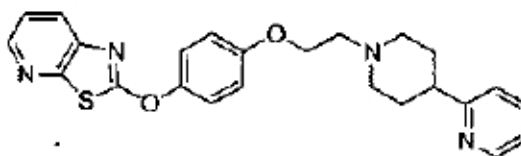
masa calculada para $C_{22}H_{21}N_3O_2S$, 391,14, m / z encontrada, 392,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 37: 1 - (2 - (4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi)etil - 4 - [3 (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 - ol.



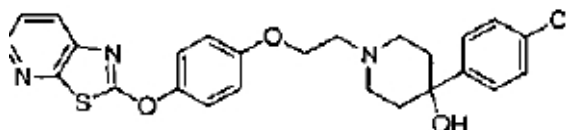
1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (dd, $J = 4,7, 1,5$, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,1, 1,5$, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$, 1H), 7,52 (d, $J = 7,7$, 1H), 7,47 (t, $J = 7,7$, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,1, 4,8$, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 4,17 (t, $J = 5,8$, 2H), 3,01 - 2,86 (m, 4H), 2,65 (dt, $J = 12,2, 2,5$, 2H), 2,21 (dt, $J = 13,4, 4,6$, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}F_3N_3O_3S$, 515,15, m / z encontrada, 516,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 38: 2 - (4 - [2 - (4 - piridina - 2 - ilpiridina - 1 - il) etoxi] fenoxi)[1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina.



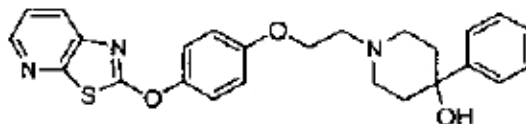
1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): 8,59 - 8,49 (m, 1H), 8,38 (dd, $J = 4,8, 1,5$, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,1, 1,5$, 1H), 7,61 (dt, $J = 7,7, 1,8$, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,1, 4,8$, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,11 (ddd, $J = 7,4, 4,8, 1,0$, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 4,16 (t, $J = 6,0$, 2H), 3,19 - 3,8 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 6,0$, 2H), 2,74 (tt, $J = 12,1, 3,8$, 1H), 2,29 (dt, $J = 11,8, 2,4$, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,89 (ddd, $J = 25,2, 12,5, 3,7$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_2S$, 432,16, m / z encontrada, 433,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 39: 4 - (4 - clorofenil) - 1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi)etil] piperidina - 4 - ol.



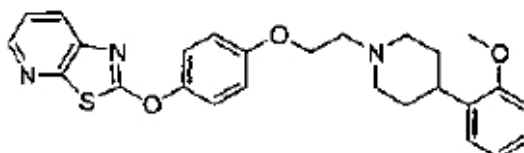
1H RMN (600 MHz, CD_3OD): 8,38 (dd, $J = 4,8, 1,5$, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,1, 1,5$, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 8,1, 4,8$, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 4H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 4,22 (t, $J = 5,5$, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 4H), 2,74 - 2,67 (m, 2H), 2,15 (dt, $J = 13,5, 4,4$, 2H), 1,74 (d, $J = 14,1$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}N_3O_3SCl$, 481,12, m / z, 482,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 40: 4 - fenil - 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi)etil] piperidina - 4 - ol.



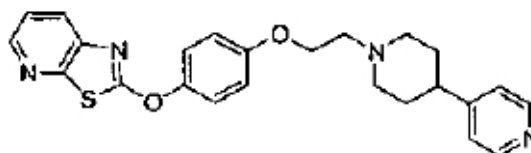
1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (dd, $J = 4,8, 1,5$, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,1, 1,5$, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 8,1, 4,8$, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 3H), 7,03 - 6,98 (m, 2H), 4,18 (t, $J = 5,9$, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 4H), 2,66 (dt, $J = 12,1, 2,5$, 2H), 2,21 (dt, $J = 13,4, 4,5$, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}N_3O_3S$, 447,16, m / z encontrada, 448,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 41: 2 - (4 - [2 - [4 - (2 - metoxifenil) piperidina - 1 - il] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina.



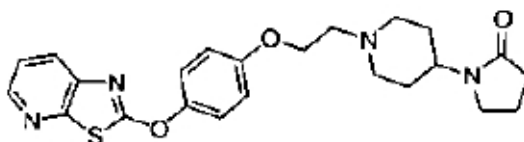
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,39 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,1, 4,8, 1H), 7,2-7,24 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 7,6, 1,5, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,0, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,12 (d, *J* = 3,1, 2H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,30 (dt, *J* = 11,4, 3,1, 2H), 1,90-1,70 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₇N₃O₃S, 461,18, *m/z* encontrada, 462,2 [*M* + H]⁺.

Ejemplo 42: 2 - (4 - [2 - (2 - piridina - 4 - ilpiperidina - 1 - il) etoxi]fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina.



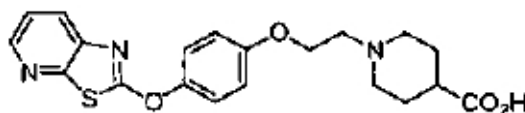
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,51 (dd, *J* = 4,5, 1,6, 2H), 8,39 (dd, *J* = 4,5, 1,5, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,1, 4,7, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 4,6, 1,5, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 4,16 (t, *J* = 5,8, 2H), 3,22-3,5 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,52 (tt, *J* = 11,7, 4,0, 1H), 2,27 (dt, *J* = 11,0, 6,2, 2,7, 2H), 1,91-1,74 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₄N₄O₂S, 432,16, *m/z* encontrada, 433,1 [*M* + H]⁺.

Ejemplo 43: 1 - (1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - il) pirrolidina - 2 - ona.



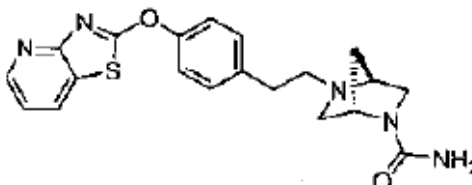
El compuesto del título se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 1, con la adición de yoduro de sodio (1 eq), además de un equivalente extra de *N,N*-diisopropiletilamina y la amina apropiada. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): 8,40 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,1, 4,8, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,12 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,36 (t, *J* = 7,0, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,84 (t, *J* = 5,7, 2H), 2,40 (t, *J* = 8,1, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 0,84-1,73 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₆N₄O₃S, 438,17, *m/z* encontrada, 439,2 [*M* + H]⁺.

Ejemplo 44: 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol [5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] piperidina - 4 - ácido carboxílico.



A una solución agitada de etil 1 - [2 - (4 - hidroxifenoxi) etil] piperidina - 4 - carboxilato (400 mg, 1,37 mmol) y 2 - cloro [1, 3] tiazol [5,4 - b] piridina (231 mg, 1,37 mmol) en DMF (6 mL) se le añadió Cs₂CO₃ (887 mg, 2,73 mmol). La suspensión resultante de color rojo anaranjado oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se volvió a disolver en CH₂Cl₂ (10 mL) y se filtró. A una solución de este material crudo en alcohol isopropílico se añadió 1 N KOH (1 eq). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y después se vertió en agua y se basificó a pH 9. La disolución resultante se extrajo con una solución 1 : 1 de CHCl₃ / alcohol isopropil. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (39 % en dos etapas). ¹H RMN (400 MHz, DMSO - d₆): 8,43 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,2, 1,5, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,2, 4,8, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,10-7,4 (m, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,70 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,15-2,4 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₁N₃O₄S, 399,13, *m/z* encontrada, 400,1 [*M* + H]⁺.

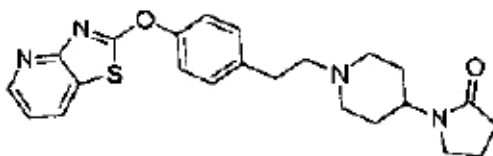
Ejemplo 45: (1S, 4S) - 5 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida.



A una solución de 2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil metanosulfonato (100 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq) y (1S, 4S) - 2 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] heptano (48 mg, 0,34 mmol, 1,2 eq) en CH₃CN (3 mL) se añadió K₂CO₃ (39 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq). La solución se agitó a 80 °C durante 16 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa produjo un sólido blanco (16 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,57 (dd, J = 4,8, 1,7, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,8, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,23 (dd, J = 8,8, 2,1, 1H), 3,02 (dd, J = 9,5, 2,0, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 4H), 2,73 (d, J = 9,4, 1H), 1,92 (d, J = 9,6, 1H), 1,77 (d, J = 9,3, 1H), 1,62 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₁N₅O₂S, 395,14, m / z encontrada, 396,1 [M + H]⁺.

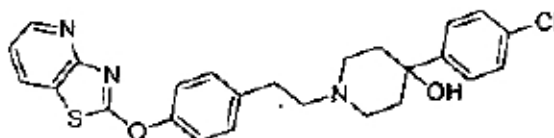
Los ejemplos 46-65 se prepararon utilizando procedimiento análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 45.

Ejemplo 46: 1 - (1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - il) pirrolidina - 2 - ona.



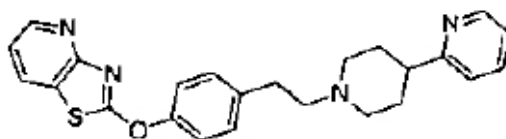
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,7, 1H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,38 (t, J = 7,0, 2H), 3,11 - 3,03 (m, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,41 (t, J = 8,1, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,82 - 1,65 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₆N₄O₂S, 422,18, m / z encontrada, 423,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 47: 4 - (4 - clorofenil) - 1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - ol.



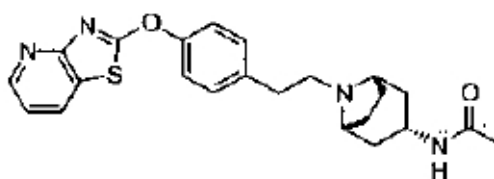
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,6, 1,6, 1H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 7,93, 4,85, 1H), 2,98 - 2,83 (m, 4H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 2H), 2,24 - 2,9 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₄ClN₃O₂S, 465,13, m / z encontrada, 466,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 48: 2 - (4 - [2 - [4 - (piridina - 2 - il)piperidina - 1 - il] etil] fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,60 - 8,53 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,5, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,95 - 1,84 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₄N₄OS, 416,17, m / z encontrada, 417,1 [M + H]⁺.

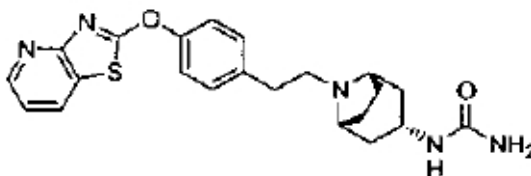
Ejemplo 49: meso - N - [(3 - exo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 4H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1H), 5,19 (d, J = 8,4, 1H), 4,23 - 4,7 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,80 (dd, J = 9,3, 6,6, 2H), 2,61 (dd, J = 9,1,

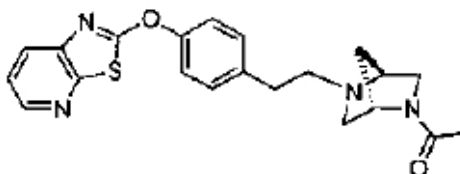
6,5, 2H), 2,03- 1,89 (m, 5H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 7,9$, 2H), 1,47 (dd, $J = 12,7$, 2,1, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18, m / z encontrada, 423,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 50: meso - 1 - [(3 - exo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil) - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea.



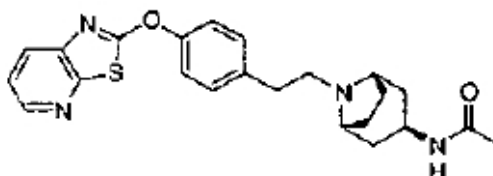
1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, $J = 4,9$, 1,6, 1H), 8,06 (dd, $J = 7,9$, 1,6, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 7,24 (dd, $J = 7,9$, 4,9, 1H), 5,16 (d, $J = 8,0$, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,82 (dd, $J = 9,0$, 6,5, 2H), 2,68 (dd, $J = 9,0$, 6,6, 2H), 2,01 - 1,96 (m, 2H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,72 (q, $J = 6,5$, 2H), 1,53 (t, $J = 11,0$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_2S$, 423,17, m / z encontrada, 424,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 51: 2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] etil] fenoxi i[1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina.



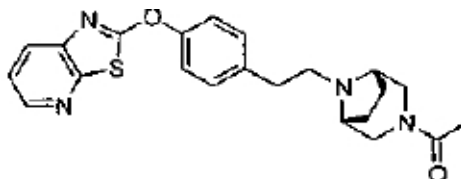
1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (ddd, $J = 4,8$, 1,5, 1,0, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,1$, 1,5, 1H), 7,33 (ddd, $J = 8,1$, 4,8, 1,0, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 4H), 4,77 (s, 0,5H), 4,22 (s, 0,5H), 3,68 (dd, $J = 11,4$, 1,5, 0,5 H), 3,59 (s, 1H), 3,58- 3,53 (m, 0,5H), 3,49 (d, $J = 3,8$, 0,5H), 3,31 (dd, $J = 9,4$, 1,2, 0,5H), 3,26 (dd, $J = 11,4$, 1,9, 0,5H), 3,11 (dd, $J = 9,5$, 2,1, 0,5H), 2,95 (dd, $J = 9,6$, 2,2, 0,5H), 2,89 - 2,75 (m, 4H), 2,73 (dd, $J = 9,6$, 1,0, 0,5H), 2,55 (dd, $J = 9,4$, 1,2, 0,5H), 2,08 (s, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,95 (d, $J = 10,3$, 0,5H), 1,88 (d, $J = 9,9$, 0,5H), 1,79 (d, $J = 9,7$, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15, m / z encontrada, 395,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 52: meso - N - [(3 - endo) - 8 - [- 2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil]] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida.



1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (dd, $J = 4,7$, 1,5, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,1$, 1,5, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 4H), 5,81 (dd, $J = 5,8$, 1, 3, 1H), 4,12 (q, $J = 7,2$, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,83 (dd, $J = 9,4$, 6,6, 2H), 2,62 (dd, $J = 9,3$, 6,7, 2H), 2,24 (ddd, $J = 14,8$, 6,8, 3,6, 2H), 2,13 - 2,7 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 14,3$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18, m / z encontrada, 423,2 $[M + H]^+$.

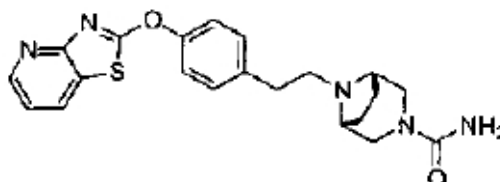
Ejemplo 53: meso - 2 - (4 - [2 - (3- Acetil - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] oct - 8 - il] etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;



1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (dd, $J = 4,8$, 1,5, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,1$, 1,5, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 5H), 4,17 (dd, $J = 12,7$, 2,5, 1H), 3,27 (dd, $J = 18,7$, 3,5, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 3H), 2,64 - 2,59 (m, 2H), 2,06 (s,

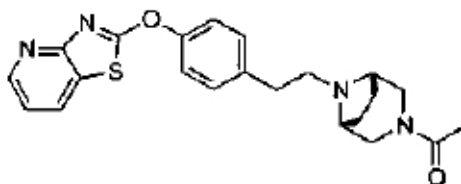
3H), 1,99 - 1,85 (m, 2H), 1,60 (ddd, $J = 17,2, 9,4, 6,5$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16, m / z encontrada, 409,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 54: meso - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil) - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] octano - 3 - carboxamida.



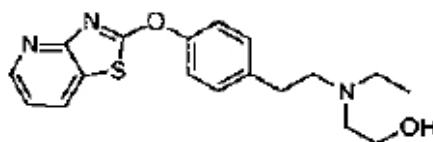
1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (dd, $J = 4,8, 1,7$, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,9, 1,5$, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 4H), 7,22 (dd, $J = 7,9, 4,9$, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,18 (d, $J = 10,0$, 2H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16, m / z encontrada, 410,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 55: meso - 2 - (4 - [2 - [3 - acetil - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] oct - 8 - il]etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



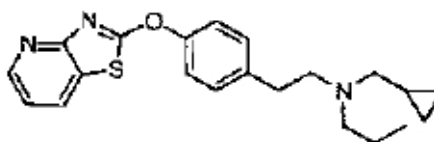
1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, $J = 4,8, 1,6$, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,9, 1,7$, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,22 (dd, $J = 7,9, 4,8$, 1H), 4,19 (dd, $J = 12,8, 1,8$, 1H), 3,41 (dd, $J = 6,6, 1,6$, 2H), 3,29 (d, $J = 23,7$, 2H), 2,91 (d, $J = 11,9, 1$ H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,04 - 1,84 (m, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16, m / z encontrada, 409,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 56: 2 - (etil [2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi)fenil]etil]amino)etanol.



1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,7$, 1H), 8,00 (dd, $J = 7,9, 1,7$, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 7,9, 4,8$, 1H), 3,55 (t, $J = 5,3$, 2H), 2,91 (br s, 1H), 2,82 - 2,76 (m, 4H), 2,71 - 2,64 (m, 4H), 1,07 (t, $J = 7,1$, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{21}N_3O_2S$, 343,14, m / z encontrada, 344,1 $[M + H]^+$.

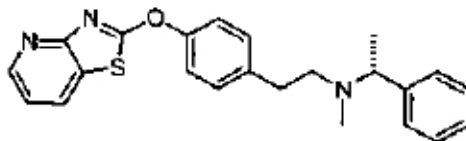
Ejemplo 57: N - (ciclopropilmetil) - N - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi)fenil]etil]propano - 1 - amino.



1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,7$, 1H), 8,00 (dd, $J = 7,9, 1,7$, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 4H), 7,20 (dd, $J = 7,9, 4,8$, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 4H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 2,44 (d, $J = 6,5$, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,8$, 4H), 0,55 - 0,49 (m, 2H), 0,16 - 0,11 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}N_3OS$, 367,17, m / z, 368,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 58: (1R) - N - metil - 1 - fenil - N - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi)fenil]etil] etanamina.

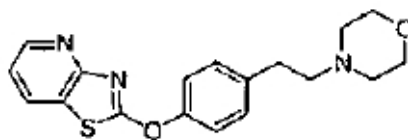
5



10 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J = 4,8, 1,7, 1\text{H}$), 8,02 (dd, $J = 7,9, 1,7, 1\text{H}$), 7,35 - 7,17 (m, 10H), 3,65 (q, $J = 6,7, 1\text{H}$), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 6,7, 3\text{H}$). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$, 389,16, m/z encontrada, 390,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Ejemplo 59: 2 - (4 - [2 - (morfolina - 4 - iletil) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.

15



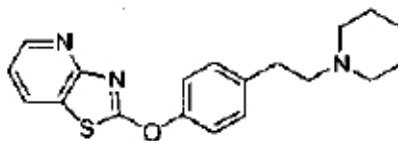
20

25 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,6, 1\text{H}$), 8,00 (dd, $J = 7,9, 1,6, 1\text{H}$), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 7,9, 4,8, 1\text{H}$), 3,77 - 3,73 (m, 4H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,56 - 2,50 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 341,12, m/z encontrada, 342,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25

30 Ejemplo 60: 2 - (4 - [2 - piperidina - 1 - iletil] fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.

30

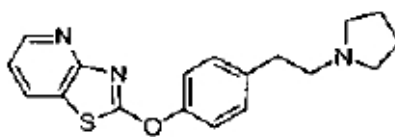


35

35 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,7, 1\text{H}$), 8,00 (dd, $J = 7,9, 1,7, 1\text{H}$), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 7,9, 4,8, 1\text{H}$), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 4H), 1,66 - 1,59 (m, 4H), 1,50-1,43 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$, 339,14, m/z, 340,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

40 Ejemplo 61: 2 - (4 - [2 - pirrolidina - 1 - iletil] fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.

40



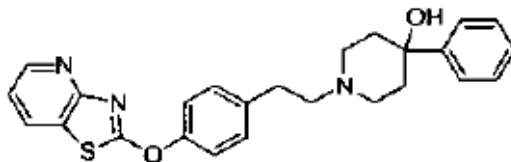
45

50 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 7,9, 4,8, 1\text{H}$), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,69 (s, 4H), 1,85 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$, 325,13, m/z, 326,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

50

55 Ejemplo 62: 4 - fenil - 1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - ol.

55

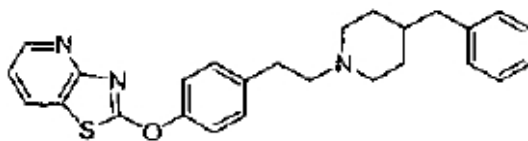


60

65 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J = 4,8, 1,6, 1\text{H}$), 8,03 (dd, $J = 7,9, 1,6, 1\text{H}$), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 7H), 7,22 (dd, $J = 7,9, 4,8, 1\text{H}$), 2,97 - 2,87 (m, 4H), 2,73 (dd, $J = 9,8, 6,5, 2\text{H}$), 2,58 (dt, $J = 11,8, 2,1, 2\text{H}$), 2,23 (dt, $J = 13,1, 4,5, 2\text{H}$), 1,92 - 1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 431,17, m/z encontrada, 432,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

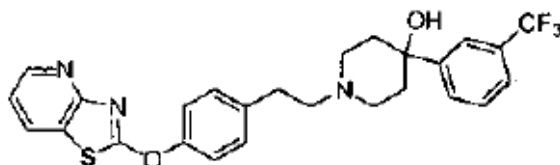
65

Ejemplo 63: 2 - (4 - [2 - [4 - (bencilpiperidina - 1 - il] etil] fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



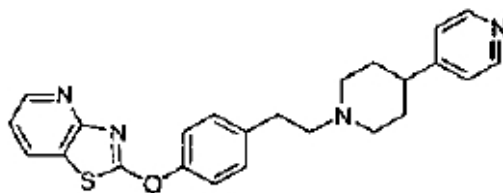
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (ddd, *J* = 4,8, 1,6, 0,5, 1H), 8,02 (ddd, *J* = 7,8, 1,6, 0,5, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 6H), 7,24 - 7,15 (m, 4H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 4H), 1,98 (dt, *J* = 11,7, 1,9, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 1H), 1,36 (dq, *J* = 12,4, 3,8, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₇N₃OS, 429,19, *m/z* encontrada, 430,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 64: 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 4 - [3 - (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 - ol.



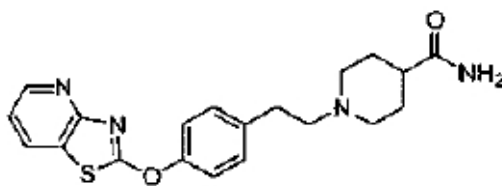
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,01 - 2,86 (m, 4H), 2,74 (dd, *J* = 9,6, 6,5, 2H), 2,57 (dt, *J* = 12,3, 2,3, 2H), 2,23 (dt, *J* = 13,4, 4,7, 2H), 1,81 (dd, *J* = 13,9, 2,4, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₄F₃N₃O₂S, 499,15, *m/z* encontrada, 500,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 65: 2 - (4 - [2 - [4 - (piridina - 4 - il)piperidina - 1 - il] etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,55 - 8,52 (m, 2H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 7,19 - 7,17 (m, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,71 - 2,64 (m, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₄N₄OS, 416,17, *m/z* encontrada, 417,1 [M + H]⁺.

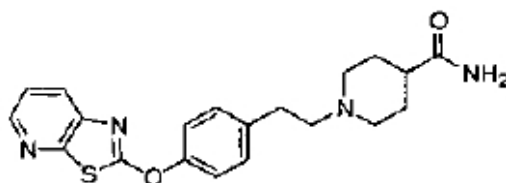
Ejemplo 66: 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - carboxamida.



El compuesto del título se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 45, sustituyendo Cs₂CO₃ por K₂CO₃. ¹H RMN (600 MHz, DMSO - d₆): 8,52 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 7,39 (s, 4H), 7,33 (dd, *J* = 8,0, 4,8, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,55 - 2,51 (m, 2H), 2,10 - 2,1 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₂N₄O₂S, 382,15, *m/z* encontrada, 383,1 [M + H]⁺.

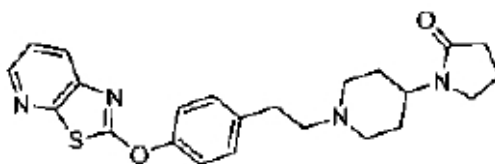
Los ejemplos 67-78 se prepararon utilizando procedimiento análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 45, sustituyendo terc - amil alcohol por CH₃CN.

Ejemplo 67: 1 - (2 - (4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] piperidina - 4 - carboxamida.



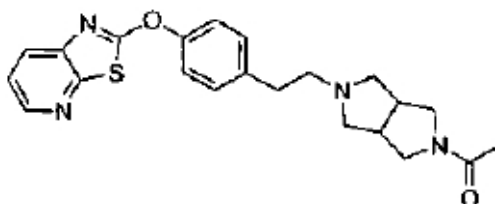
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,40 (dd, $J = 4,8, 1,5$, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,1, 1,5$, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 5H), 5,47 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,10 - 3,2 (m, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 382,15, m/z encontrada, 383,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 68: 1-(1-(2-(4-((1,3)-thiazol[5,4-b]piridina-2-iloxy)fenil)etil)piperidina-4-il)pirrolidina-2-ona.



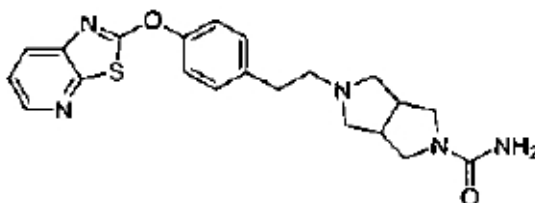
^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,44 (dd, $J = 4,7, 1,5$, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,2, 1,5$, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,2, 4,7$, 1H), 7,37 (s, 4H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,33 - 3,30 (m, 1H), 3,03 - 2,98 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 2,21 (t, $J = 8,1$, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 2H), 1,21 - 1,13 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18, m/z encontrada, 423,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 69: 2-(4-(2-(5-Acetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)fenoxi)((1,3)-thiazol[5,4-b]piridina.



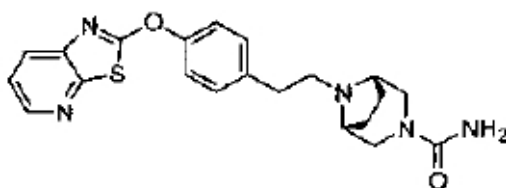
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,41 (dd, $J = 4,8, 1,5$, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,1, 1,5$, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 5H), 3,76 - 3,64 (m, 2H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 3,34 (dd, $J = 10,8, 4,5$, 1H), 3,00 - 2,80 (m, 4H), 2,78 - 2,67 (m, 4H), 2,53 (ddd, $J = 13,6, 9,3, 4,0$, 2H), 2,06 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,16, m/z encontrada, 409,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 70: 5-(2-(4-((1,3)-thiazol[5,4-b]piridina-2-iloxy)fenil)etil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida.



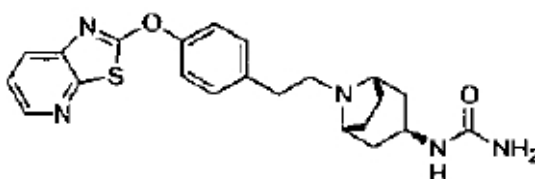
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,42 (dd, $J = 4,8, 1,6$, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,1, 1,5$, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 5H), 4,33 (s, 2H), 3,61 (dd, $J = 10,3, 8,3$, 2H), 3,30 (d, $J = 9,3$, 2H), 2,96 - 2,70 (m, 8H), 2,55 (dd, $J = 9,2, 3,3$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16, m/z encontrada, 410,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 71: meso-8-(2-(4-((1,3)-thiazol[5,4-b]piridina-2-iloxy)fenil)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxamida.



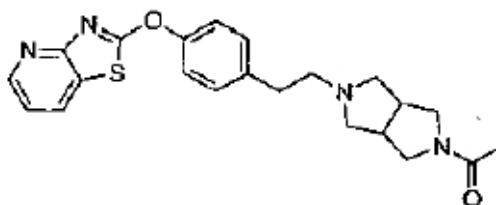
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,42 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 3,19 (d, *J* = 11,4, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,8, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₃N₅O₂S, 409,16, *m/z* encontrada, 410,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 72: meso-1-[(3-endo)-8-(2-[4-([1,3]thiazol[5,4-b]piridina-2-iloxi)fenil]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il] urea.



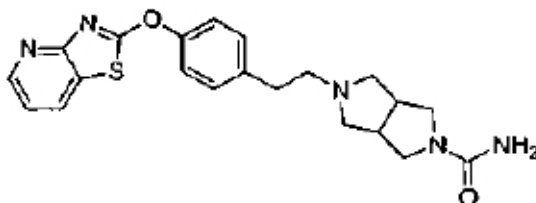
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,42 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 5H), 4,80 (d, *J* = 6,5, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,30 (d, *J* = 0,7, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,12 - 2,2 (m, 2H), 1,81 (d, *J* = 8,3, 2H), 1,67 (d, *J* = 14,5, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₅N₅O₂S, 423,17, *m/z* encontrada, 424,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 73: 2-(4-[2-(5-Acetylhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil]fenoxi)[1,3]thiazol[4,5-b]piridina.



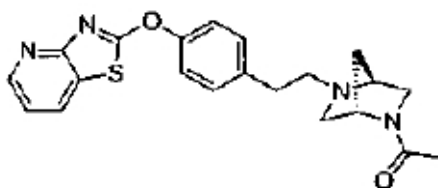
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 3,46 (dd, *J* = 12,4, 4,2, 1H), 3,34 (dd, *J* = 10,8, 4,6, 1H), 3,00 - 2,79 (m, 4H), 2,76 - 2,65 (m, 4H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,06 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₂S, 408,16, *m/z* encontrada, 409,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 74: 5-[2-[4-([1,3]thiazol[4,5-b]piridina-2-iloxi)fenil]etil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida.



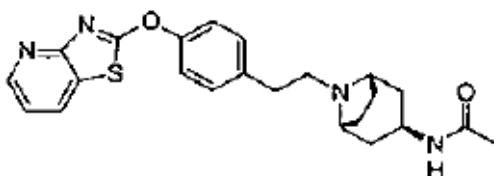
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,57 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,61 (dd, *J* = 10,2, 8,3, 2H), 3,29 (dd, *J* = 10,2, 2,2, 2H), 2,96 - 2,79 (m, 4H), 2,75 - 2,69 (m, 4H), 2,55 (dd, *J* = 9,3, 3,2, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₃N₅O₂S, 409,16, *m/z* encontrada, 410,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 75: 2-(4-[2-[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]etil]fenoxi)[1,3]thiazol[4,5-b]piridina.



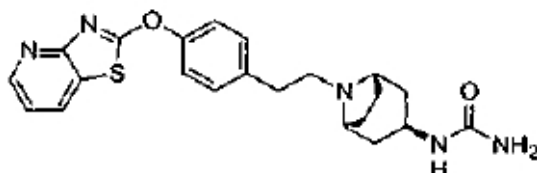
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,58 - 8,56 (m, 1H), 8,5 - 8,1 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 4H), 7,22 (ddd, *J* = 7,9, 4,8, 1, 3, 1H), 4,78 (s, 0,5H), 4,24 (s, 0,5H), 3,69 (dd, *J* = 11,5, 1,5, 0,5H), 3,61 (s, 1H), 3,58 (dd, *J* = 9,5, 1,1, 0,5H), 3,33 (dd, *J* = 9,5, 2,2, 0,5H), 3,27 (dd, *J* = 11,5, 1,9, 0,5H), 3,11 (dd, *J* = 9,5, 2,2, 0,5H), 2,96 (dd, *J* = 9,6, 2,2, 0,5H), 2,89 - 2,75 (m, 4H), 2,73 (dd, *J* = 9,7, 0,80, 0,5H), 2,56 (dd, *J* = 9,5, 1,2, 0,5H), 2,10 (s, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,96 (d, *J* = 9,5, 0,5H), 1,90 (d, *J* = 9,9, 0,5H), 1,81 (d, *J* = 9,8, 0,5H), 1,69 (d, *J* = 9,9, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₂N₄O₂S, 394,15, m / z encontrada, 395,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 76: meso-N-[(3-endo)-8-(2-[4-([1,3]thiazol[4,5-b]piridina-2-iloxi)fenil]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.



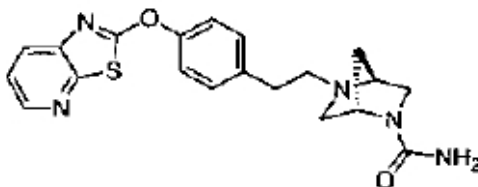
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 5,82 (d, *J* = 6,0, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,1, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,82 (dd, *J* = 9,4, 6,7, 2H), 2,60 (dd, *J* = 9,4, 6,8, 2H), 2,24 (ddd, *J* = 14,7, 6,9, 3,7, 2H), 2,15 - 2,5 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (q, *J* = 6,8, 2H), 1,71 - 1,57 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₆N₄O₂S, 422,18, m / z encontrada, 423,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 77: meso-1-[(3-endo)-8-(2-[4-([1,3]thiazol[4,5-b]piridina-2-iloxi)fenil]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]urea.



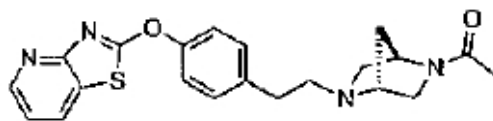
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,57 (dd, *J* = 4,9, 1,6, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,94 - 3,80 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,83 (dd, *J* = 9,2, 6,8, 2H), 2,61 (dd, *J* = 9,3, 6,7, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 8,3, 2H), 1,67 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₅N₅O₂S, 423,13, m / z encontrada, 424,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 78: (1S, 4S)-5-[2-[4-([1,3]thiazol[5,4-b]piridina-2-iloxi)fenil]etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



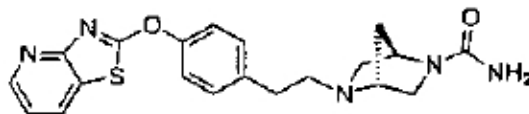
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,42 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,1, 4,8, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 4H), 4,44 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,24 (dd, *J* = 8,8, 2,1, 1H), 3,03 (dd, *J* = 9,5, 1,8, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 4H), 2,73 (d, *J* = 8,9, 1H), 1,92 (d, *J* = 9,3, 1H), 1,78 (d, *J* = 9,4, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₁N₅O₂S, 395,14, m / z, 396,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 79: 2-[4-([1,3]thiazol[4,5-b]piridina-2-iloxi)fenil]etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



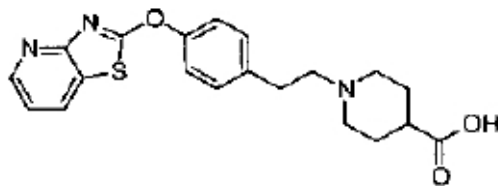
A una solución de 2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etilmetanosulfonato (500 mg, 1,42 mmol, 1 eq) y K_2CO_3 (196 mg, 1,42 mmol, 1 eq) en CH_3CN (14 mL) se añadió a (1*R*, 4*R*) -2,5 - diaza - biciclo [2.2.1] heptano - 2 - éster terc - butil de ácido carboxílico (340 mg, 1,7 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h, se concentró, se diluyó en CH_2Cl_2 (25 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. La purificación utilizando cromatografía en columna (10 % MeOH / CH_2Cl_2) proporcionó un aceite (202 mg, 31 %), que se volvió a disolver en CH_2Cl_2 . A esta solución se le añadió HCl (4 M en dioxano, 1, 3 ml, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró para proporcionar la sal de clorhidrato de amina en forma de un sólido de color rosa (100 %). A una solución de esta sal de clorhidrato de amina (164 mg, 0,42 mmol, 1 eq) y Et_3N (0,23 mL, 1,68 mmol, 4 eq) en CH_2Cl_2 (2,3 mL) se le añadió anhídrido acético (0,14 mL, 0,63 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (15 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. (1 x 20 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. La purificación utilizando cromatografía en columna (30 % MeOH / CH_2Cl_2) proporcionó el producto como un aceite de color rosa claro (37 mg, 22 %). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 - 8,56 (m, 1H), 8,03 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,7, 1H$), 7,36 - 7,28 (m, 4H), 7,21 (ddd, $J = 7,9, 4,9, 1, 3, 1H$), 4,77 (s, 0,5H), 4,24 (s, 0,5H), 3,68 (dd, $J = 11,4, 1,5, 0,5H$), 3,61 (s, 1H), 3,57 (dd, $J = 9,5, 1,1, 0,5H$), 3,33 (dd, $J = 9,4, 2,2, 0,5H$), 3,27 (dd, $J = 11,4, 1,9, 0,5H$), 3,11 (dd, $J = 9,5, 2,2, 0,5H$), 2,96 (dd, $J = 9,6, 2,2, 0,5H$), 2,89 - 2,70 (m, 4,5H), 2,56 (dd, $J = 9,5, 1,2, 0,5H$), 2,03 (s, 3H), 1,96 (d, $J = 10,1, 0,5H$), 1,89 (d, $J = 9,9, 0,5H$), 1,80 (d, $J = 9,7, 0,5H$), 1,69 (d, $J = 9,9, 0,5H$). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m / z encontrada, 395,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 80: [(1*R*, 4*R*) - 5 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 2,5 - diazabicyclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida.



A una solución de 2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etilmetanosulfonato (500 mg, 1,42 mmol, 1 eq) y K_2CO_3 (196 mg, 1,42 mmol, 1 eq) en CH_3CN (14 mL) se añadió (1*R*, 4*R*) -2,5 - diaza - biciclo [2.2.1] - heptano - 2 - éster terc - butil de ácido carboxílico (340 mg, 1,7 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h, se concentró, se diluyó en CH_2Cl_2 (25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. La purificación utilizando cromatografía en columna (10 % MeOH / CH_2Cl_2) proporcionó un aceite (202 mg, 31 %), que se volvió a disolver en CH_2Cl_2 . A esta solución se le añadió HCl (4 M en dioxano, 1, 3 ml, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró para proporcionar la sal de clorhidrato de amina en forma de un sólido de color rosa (100 %). A una solución de esta sal de clorhidrato de amina (164 mg, 0,42 mmol, 1 eq) y Et_3N (0,23 mL, 1,68 mmol, 4 eq) en CH_2Cl_2 (2,3 mL) se añadió trimetilsililisocianato (0,08 mL, 0,63 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (15 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. (1 x 20 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. La purificación utilizando cromatografía en columna (40 % MeOH / CH_2Cl_2) proporcionó el producto como un sólido de color blanco (58 mg, 35 %). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (dd, $J = 4,8, 1,7, 1H$), 8,03 (dd, $J = 7,9, 1,7, 1H$), 7,36 - 7,28 (m, 4H), 7,22 (dd, $J = 7,9, 4,8, 1H$), 4,38 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,23 (dd, $J = 8,9, 2,1, 1H$), 3,03 (dd, $J = 9,6, 1,9, 1H$), 2,88 - 2,77 (m, 4H), 2,73 (d, $J = 9,4, 1H$), 2,03 (s, 1H), 1,92 (d, $J = 9,7, 1H$), 1,77 (d, $J = 9,7, 2H$). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_5O_2S$, 395,14, m / z encontrada, 396,1 $[M + H]^+$.

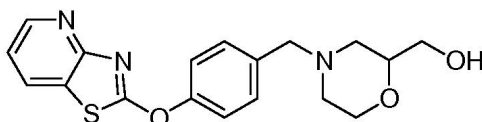
Ejemplo 81: 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - ácido carboxílico.



A una solución de acetato de isonipicoato (0,08 mL, 0,57 mmol, 1 eq) y 2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etilmetanosulfonato (200 mg, 0,57 mmol, 1 eq) en alcohol terc- amilo (5 mL) se añadió K_2CO_3 (78 mg, 0,57 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el intermedio de éster etílico en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 6 %). A una solución de este sólido en isopropanol (0,6 mL) se le añadió agua (0,25 mL) y 1 M de KOH (0,6 mL). Después de

agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la solución se acidificó a pH 6 con 6 N HCl, se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo con 25 % alcohol de isopropilo / CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto como un sólido blanco (1,3 mg, 10 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,57 - 8,50 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,6, 1H), 7,36 (q, J = 8,8, 4H), 7,24 (dd, J = 7,8, 4,9, 1H), 3,44 - 3,41 (m, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 6H), 2,39 - 2,18 (m, 4H), 1,75 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₁N₃O₃S, 383,13, m/z, 384,1 [M + H]⁺.

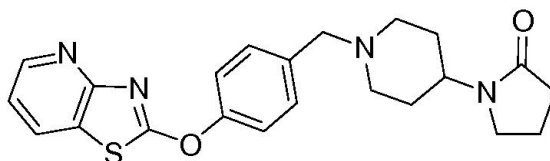
Ejemplo 82: {4 - [4 - ([1, 3] Tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] morfolina - 2 - il} metanol.



A una solución de 4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencilaldehído (150 mg, 0,585 mmol) y morfolina - 2 - il - metanol (82 mg, 0,702 mmol, 1,2 eq.) en DCE (3,1 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (211 mg, 0,995 mmol, 1,7 eq.) en dos porciones durante 5 min. A continuación se removió la mezcla a e b ta durante 4 h. Después, la mezcla se filtró y purificó utilizando HPLC de fase reversa para dar lugar al producto en forma de aceite amarillo (116 mg, 56 %). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 4H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 3,95 - 3,87 (m, 1 H), 3,75 - 3,61 (m, 3H), 3,60 - 3,48 (m, 3H), 2,70 (t, J = 12,8, 2H), 2,22 (dt, J = 11,5, 3,5, 1 H), 2,07 - 1,99 (m, 1 H), 1,93 - 1,86 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉N₃O₃S, 357,12; m/z encontrada, 358,1 [M + H]⁺.

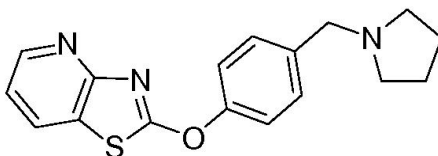
Los ejemplos 83 a 105 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 82.

Ejemplo 83: 1 - {1 - [4 - ([1, 3] Tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - il} pirrolidina - 2 - ona.



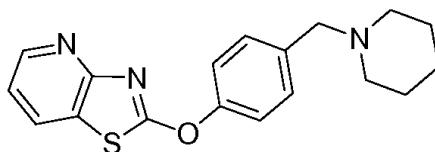
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,44 - 7,35 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 4,07 - 3,98 (m, 1 H), 3,53 (s, 2H), 3,39 (t, J = 7,0, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,44 - 2,39 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,71 - 1,65 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₂S, 408,16; m/z encontrada, 409,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 84: 2 - [4 - (pirrolidina - 1 - ilmetil) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



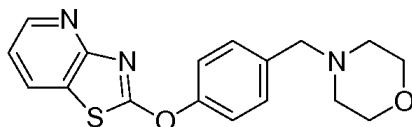
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,57 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,9, 1 H), 3,64 (s, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 4H), 1,85 - 1,76 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₇N₃OS, 311,11; m/z encontrada, 312,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 85: 2 - [4 - (piperidina - 1 - ilmetil) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



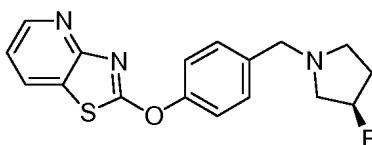
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 3,49 (s, 2H), 2,47 - 2,32 (m, 4H), 1,65 - 1,53 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉N₃OS, 325,13; m/z encontrada, 326,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 86: 2 - [4 - (Morfolina - 4 - ilmetil) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



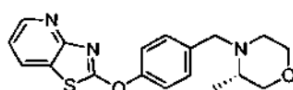
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,9, 1 H), 3,75 - 3,69 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,52 - 2,41 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₇N₃O₂S, 327,14; m / z encontrada, 328,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 87: 2 - (4 - ([3R] - 3 - Fluoropirrolidina - 1 - il) metil) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



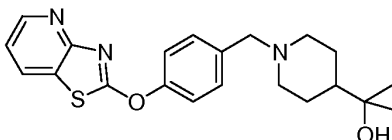
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,57 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 5,28 - 5,10 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 5,3, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 2,81 - 2,69 (m, 1 H), 2,51 - 2,42 (m, 1 H), 2,25 - 2,02 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₆FN₃OS, 329,10; m / z encontrada, 330,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 88: 2 - (4 - {[3S] - 3 - metilmorfolina - 4 - il} metil) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



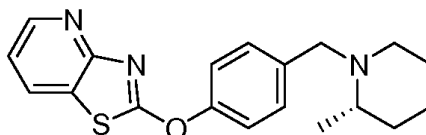
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 4,06 (d, J = 13,4, 1 H), 3,77 - 3,68 (m, 2H), 3,64 - 3,55 (m, 1 H), 3,36 - 3,28 (m, 1 H), 3,17 (d, J = 13,4, 1 H), 2,65 - 2,58 (m, 1 H), 2,55 - 2,47 (m, 1 H), 2,26 - 2,15 (m, 1 H), 1,08 (d, J = 6,3, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉N₃O₂S, 341,12; m / z encontrada, 342,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 89: 2 - {1 - [4 - ([1, 3] Tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidin - 4 - il} propan - 2 - ol.



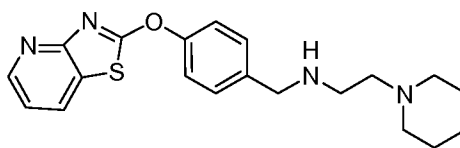
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 3,51 (s, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,33 - 1,28 (m, 1 H), 1,18 (s, 6H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₅N₃O₂S, 383,17; m / z encontrada, 384,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 90: 2 - (4 - {[2S] - 2 - Metilpiperidin - 1 - il} metil) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



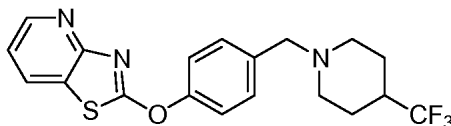
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,00 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 4,05 - 3,95 (m, 1 H), 3,26 - 3,17 (m, 1 H), 2,79 - 2,71 (m, 1 H), 2,41 - 2,30 (m, 1 H), 2,04 - 1,94 (m, 1 H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,52 - 1,23 (m, 4H), 1,21 - 1,13 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₁N₃OS, 339,14; m / z encontrada, 340,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 91: 2 - Piperidin - 1 - il - N - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] etanamina.



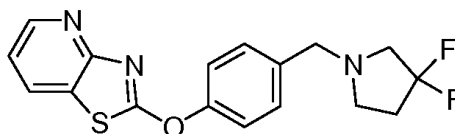
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,45 - 7,36 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 3,86 (s, 2H), 2,74 (t, J = 6,2, 2H), 2,49 (t, J = 6,2, 2H), 2,39 (br s, 4H), 1,82 (br s, 1 H), 1,63 - 1,54 (m, 4H), 1,49 - 1,41 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₄N₄OS, 368,17; m / z encontrada, 369,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 92: 2 - (4 - {4 - (Trifluorometil) piperidina - 1 - il} metil) fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



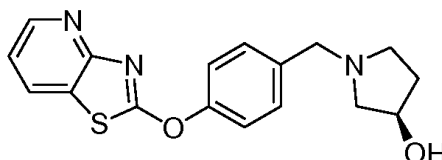
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,42 - 7,34 (m, 4H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 3,53 (s, 2H), 2,99 (d, J = 11,7, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 1 H), 1,97 (dt, J = 12,0, 2,3, 2H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₁₈F₃N₃OS, 393,11; m / z encontrada, 394,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 93: 2 - {4 - [(3, 3 - Difluoropirrolidina - 1 - il) metil] fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



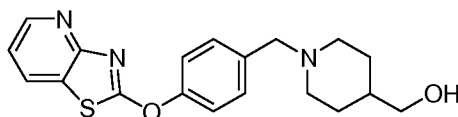
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,57 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,42 - 7,36 (m, 4H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 3,66 (s, 2H), 2,91 (t, J = 13,2, 2H), 2,76 (t, J = 6,9, 2H), 2,34 - 2,26 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₅F₂NOS, 347,09; m / z encontrada, 348,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 94: (3R) - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] pirrolidin - 3 - ol.



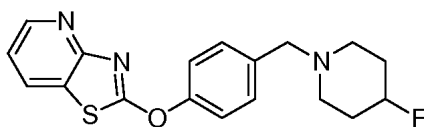
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,82, 1,65, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,41 (d, J = 8,7, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 4,39 - 4,33 (m, 1 H), 3,67 (s, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 1 H), 2,69 (d, J = 9,96, 1 H), 2,58 (dd, J = 10,0, 5,1, 1 H), 2,37 - 2,32 (m, 1 H), 2,25 - 2,15 (m, 1 H), 1,90 - 1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₇N₃O₂S, 327,10; m / z encontrada, 328,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 95: {1 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidin - 4 - il} metanol.



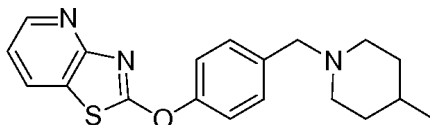
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,39 (d, J = 8,6, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 3,53 - 3,50 (m, 4H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 1,99 (dt, J = 11,7, 2,3, 2H), 1,73 (d, J = 13,0, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H), 1,34 - 1,26 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₁N₃O₂S, 355,14; m / z encontrada, 356,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 96: 2 - {4 - [(4 - Fluoropiperidin - 1 - il)metil] fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



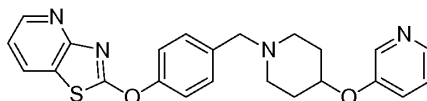
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,40 (d, J = 8,6, 2H), 7,37 - 7,35 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,6, 1 H), 4,76 - 4,61 (m, 1 H), 3,52 (s, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,42 - 2,34 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₈FN₃OS, 343,12; m / z encontrada, 344,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 97: 2 - {4 - [(4 - Metilpiperidin - 1 - il) metil] fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



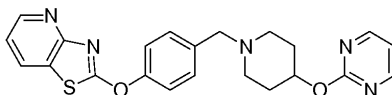
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 3,52 (s, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 3H), 1,33 - 1,21 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,4, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₁N₃OS, 339,14; m / z encontrada, 340,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 98: 2 - (4 - {4 - (Piridin - 3 - iloxi) piperidin - 1 - il} metil) fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



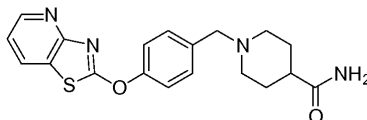
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,55 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,34 - 8,29 (m, 1 H), 8,22 - 8,17 (m, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 3H), 4,45 - 4,31 (m, 1 H), 3,56 (s, 2H), 2,82 - 2,69 (m, 2H), 2,41 - 2,27 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₂N₄O₂S, 418,16; m / z encontrada, 419,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 99: 2 - (4 - {4 - (Pirimidin - 2 - iloxi) piperidin - 1 - il} metil) fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,50 (d, J = 4,8, 2H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 6,90 (t, J = 4,8, 1 H), 5,15 - 5,03 (m, 1 H), 3,56 (s, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₁N₅O₂S, 419,15; m / z encontrada, 420,1 [M + H]⁺.

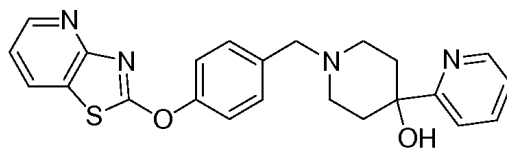
Ejemplo 100: 1 - [4 - ([1,3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - carboxamida.



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,42 - 7,33 (m, 4H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 5,50 - 5,34 (m, 1 H), 5,28 - 5,14 (m, 1 H), 3,52 (s, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 1 H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₀N₄O₂S, 368,13; m / z encontrada, 369,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 101: 4 - Piridin - 2 - il - 1 - [4 - ([1,3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] piperidin - 4 - ol.

5

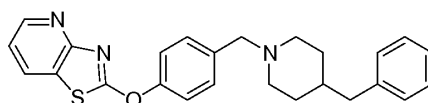


10

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,55 (dd, $J = 4,8, 1,6$, 1 H), 8,53 - 8,49 (m, 1 H), 8,01 (dd, $J = 7,9, 1,6$, 1 H), 7,76 - 7,68 (m, 1 H), 7,47 (d, $J = 8,5$, 2H), 7,43 (d, $J = 8,0$, 1 H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,30 - 1,21 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 418,15; m/z encontrada, 419,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 102: 2 - {4 - [(4 - bencilpiperidin - 1 - il) metil] fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.

15



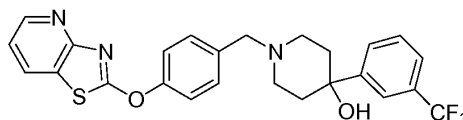
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,6$, 1 H), 8,00 (dd, $J = 7,9, 1,6$, 1 H), 7,41 - 7,31 (m, 4H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,94 - 2,76 (m, 2H), 2,54 (d, $J = 7,0$, 2H), 1,91 (dt, $J = 11,6, 2,2$, 2H), 1,63 - 1,56 (m, 3H), 1,32 (ddd, $J = 15,4, 12,2, 3,8$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$, 415,17; m/z encontrada, 416,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25

Ejemplo 103: 1 - [4 - ([1, 3] Tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 4 - [3 - (trifluorometil) fenil] piperidin - 4 - ol.

30

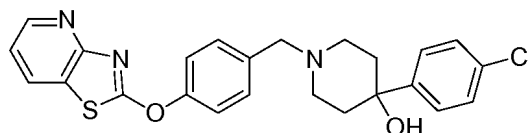


35

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,7$, 1 H), 8,02 (dd, $J = 7,9, 1,7$, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 7,6$, 1 H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,21 (dd, $J = 7,9, 4,8$, 1 H), 3,61 (s, 2H), 2,92 - 2,74 (m, 2H), 2,49 (dt, $J = 12,0, 2,4$, 2H), 2,18 (dt, $J = 13,2, 4,5$, 2H), 1,79 - 1,75 (m, 1 H), 1,75 - 1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 485,14; m/z encontrada, 486,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 104: 4 - (4 - Clorofenil) - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidin - 4 - ol.

40



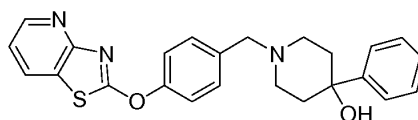
45

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,55 (dd, $J = 4,8, 1,7$, 1 H), 8,03 (dd, $J = 7,9, 1,7$, 1 H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,21 (dd, $J = 7,9, 4,8$, 1 H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,57 - 2,43 (m, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 0,92 - 0,75 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$, 451,11; m/z encontrada, 452,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

50

Ejemplo 105: 4 - fenil - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidin - 4 - ol.

55



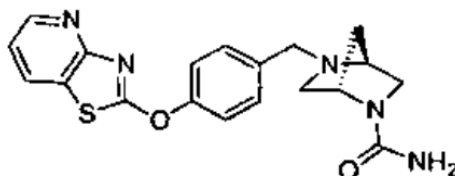
60

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,6$, 1 H), 8,02 (dd, $J = 7,9, 1,6$, 1 H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 4H), 7,30 - 7,26 (m, 1 H), 7,21 (dd, $J = 7,9, 4,8$, 1 H), 3,62 (s, 2H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,59 - 2,47 (m, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 2H), 0,93 - 0,79 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 417,17; m/z encontrada, 418,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Los ejemplos 106 y 107 se prepararon utilizando métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 82, sustituyendo 50 °C por rt.

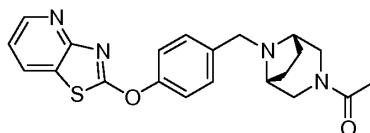
65

Ejemplo 106: (1S,4S) - 5 - [4 - ([1,3] tiazol [4,5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 2,5 - diazabicyclo [2,2,1] heptano - 2 - carboxamida.



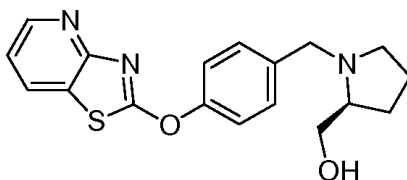
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8,48 (dd, J = 4,9, 1,6, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,0, 1,6, 1 H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,0, 4,9, 1 H), 3,81 (s, 2H), 3,67 - 3,48 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 1 H), 2,78 - 2,65 (m, 1 H), 2,00 - 1,93 (m, 1 H), 1,81 - 1,73 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₁₉N₅O₂S, 381,13; m / z encontrada, 382,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 107: meso - 2 - (4 - ([3 - Acetil - 3,8 - diazabicyclo [3,2,1] oct - 8 - il] metil} fenoxi) [1,3] tiazol [4,5 - b] piridina.



¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 8,48 (dd, J = 4,9, 1,6, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,0, 1,6, 1 H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,0, 4,9, 1 H), 4,11 (d, J = 11,8, 1 H), 3,63 (s, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 1 H), 3,42 - 3,35 (m, 1 H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 2,89 (d, J = 12,8, 1 H), 2,08 (s, 3H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₂N₄O₂S, 394,15; m / z encontrada, 395,1 [M + H]⁺.

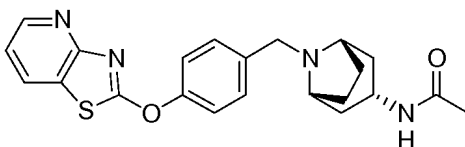
Ejemplo 108: {(2S) - 1 - [4 - ([1,3] tiazol [4,5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] pirrolidina - 2 - il} metanol.



El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 82, sustituyendo las siguientes diferencias de procedimiento: la formación de imina se llevó a cabo durante 8 h a temperatura seguida de recalentamiento a 80 °C durante la noche anterior a la adición de triacetoxiborohidruro de sodio. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,42 - 7,37 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 4,03 (d, J = 13,2, 1 H), 3,71 (dd, J = 10,8, 3,5, 1 H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 1 H), 2,85 - 2,72 (m, 1 H), 2,37 - 2,28 (m, 1 H), 2,03 - 1,92 (m, 1 H), 1,92 - 1,83 (m, 1 H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,69 - 1,52 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉N₃O₂S, 341,12; m / z encontrada, 342,1 [M + H]⁺.

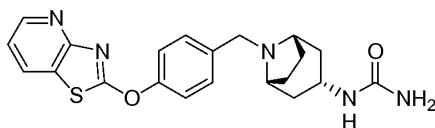
Los ejemplos 109 a 111 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 82, sustituyendo las siguientes diferencias de procedimiento: la formación de imina se llevó a cabo durante 12 h a temperatura antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio.

Ejemplo 109: meso - N - ([3 - exo] - 8 - [4 - ([1,3] tiazol [4,5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3,2,1] oct - 3 - il)acetamida.



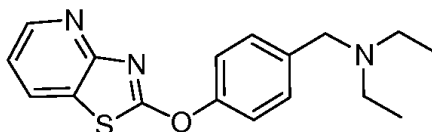
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, J = 4,7, 1,4, 1 H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 5,28 - 5,21 (m, 1 H), 4,23 - 4,11 (m, 1 H), 3,57 (s, 2H), 3,27 - 3,20 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₂S, 408,2; m / z encontrada, 409,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 110: meso - 1 - {(3 - exo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il)urea.



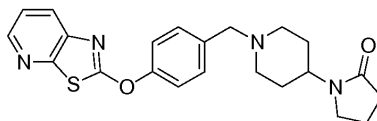
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,59 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 4,49 - 4,40 (m, 1 H), 4,26 (s, 2H), 4,03 - 3,87 (m, 1 H), 3,57 (s, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₃N₅O₂S, 409,16; m/z encontrada, 410,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 111: N - etil - N - [4 - ([1, 3] ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] etanamina.



El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 82, con la adición de ácido acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,00 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,44 - 7,32 (m, 4H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 3,59 (s, 2H), 2,54 (q, J = 7,1, 4H), 1,06 (t, J = 7,1, 6H). MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₉N₃OS, 313,12; m/z encontrada, 314,1 [M + H]⁺.

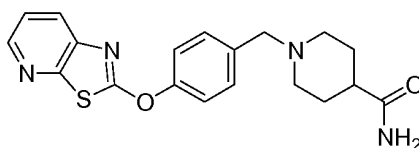
Ejemplo 112: 1 - {1 - [4 - ([1, 3] Tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] piperidin - 4 - il} pirrolidin - 2 - ona.



A una solución de 2 - [4 - (clorometil)fenoxi][1, 3]tiazol[5, 4 - b]piridina hidrocloreto (70 mg, 0,223 mmol) y 1 - piperidin - 4 - il - pirrolidin - 2 - ona (64 mg, 0,379 mmol, 1,7 eq.) in CH₃CN (1, 3 ml.) se añadió Et₃N (110 µl, 0,759 mmol, 3,4 eq.). La reacción se dejó mezclar a 60 °C durante 6 h. La solución fue enfriada a rt, filtrada y purificada utilizando HPLC de fase reversa para dar lugar al producto deseado en forma de sólido de color crema (52 mg, 57 %). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆): 8,45 (dd, J = 4,7, 1,5, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,1, 1,5, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,2, 4,8, 1 H), 7,47 - 7,40 (m, 4H), 3,80 - 3,69 (m, 1 H), 3,52 (s, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 2H), 2,20 (t, J = 8,1, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,54 - 1,48 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₂S, 408,16; m/z encontrada, 409,2 [M + H]⁺.

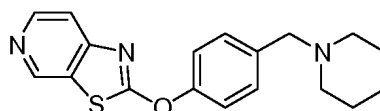
Los ejemplos 113 a 115 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 112.

Ejemplo 113: 1 - [4 - ([1, 3] tiazol [5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - carboxamida.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8,42 - 8,37 (m, 1 H), 7,99 (dd, J = 8,2, 1,5, 1 H), 7,53 - 7,42 (m, 3H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,32 - 2,05 (m, 3H), 1,86 - 1,72 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₀N₄O₂S, 368,13; m/z encontrada, 369,1 [M + H]⁺.

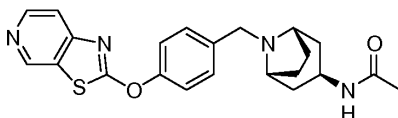
Ejemplo 114: 2 - [4 - (Piperidin - 1 - ilmetil)fenoxi [1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridina.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,92 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 5,6, 1 H), 7,62 (d, J = 5,6, 1 H), 7,43 (d, J = 8,4, 2H),

7,32 - 7,26 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,40 (br s, 4H), 1,62 - 1,57 (m, 4H), 1,48 - 1,44 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3OS$, 325,13; m/z encontrada, 326,1 $[M + H]^+$.

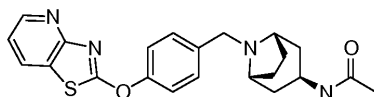
Ejemplo 115: meso - N - {(3 - endo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il) acetamida.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,91 (d, J = 0,8, 1 H), 8,56 (d, J = 5,6, 1 H),

7,62 (dd, J = 5,6, 0,8, 1 H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 5,79 (br d, J = 6,4, 1 H), 4,13 (dd, J = 7,0, 1 H), 3,56 (s, 2H), 3,21 (br s, 2H), 2,26 - 2,20 (m, 2H), 2,17 - 2,14 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,81 - 1,75 (m, 2H), 1,62 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrada, 409,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 116: meso - N - {(3 - endo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [5,4 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il) acetamida.



A una suspensión de 2 - [4 - (clorometil) fenoxi][1, 3] tiazol[4, 5 - b]piridina hidroc্লorida (14,7 g, 1,0 eq.) en CH_3CN (0,2 M), se añadieron secuencialmente K_2CO_3 (13,6 g, polvo, malla 325; 2,1 eq.) y meso - N - [(3 - endo) - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il) acetamida (8,7 g, 51 mmol, 1,1 eq.). Ese último compuesto se sintetizó como se describe en la presente o puede adquirirse comercialmente. La mezcla de la reacción se calentó en reflujo durante 3 h y se enfrió a rt. Algunos de los productos deseados precipitaron a partir de la solución de la reacción, que se disolvió añadiendo CH_2Cl_2 (0,2 M respecto al material inicial). La sal inorgánica insoluble se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 . La solución filtrada se concentró y el residuo se separó entre CH_2Cl_2 y una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (2,0 mol / L). (Las pruebas acuosas se realizaron para eliminar posibles residuos de sal inorgánica, que pueden no ser necesarios). La filtración de K_2CO_3 con calor y recristalización directa puede simplificar el proceso de prueba). La capa orgánica se secó, concentró y recristalizó a partir de N (0,4 M respecto al material inicial) para dar lugar al producto del título. La lejía madre se concentró y recristalizó de nuevo a partir de CH_3CN caliente para dar lugar a otro cultivo. La combinación de ambos cultivos dio lugar al compuesto del título (89 %).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 5,82 (d, J = 6,8, 1 H), 4,12 (q, J = 6,8, 1 H), 3,54 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,30 - 2,10 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,62 - 1,56 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrada, 409,2 $[M + H]^+$.

En algunas realizaciones, el compuesto del título se sintetizó de la siguiente manera:

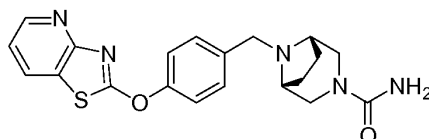
Se añadieron carbonato de potasio (3,096 kg, 22,4 mol) y meso - N - {(3 - endo) - 8 - [4 - hidroxibencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il) acetamida (1,741 kg, 5,60 mol) a acetnitrilo (23,939 kg). La suspensión blanca se calentó a 60 °C y se mezcló durante 90 min. Tras esto, se añadió 2 - clortiazolpiridina hidroc্লorida (1,275 kg, 6,16 mol) en una parte, dando como resultado el cambio en el color a rosa rojizo. Tras 4 h, se elevó la temperatura a 63 °C y la mezcla se mantuvo así durante 16 h y, después, a 70 °C durante 3 h. Las sales se eliminaron por filtración (a 70 °C) y la torta de filtrado se lavó con acetnitrilo caliente (5,0 kg). El filtrado se concentró por destilación (a 50 °C al vacío) o 8,1 kg de disolvente. La suspensión resultante se enfrió a 20 °C en 90 min y, a continuación, a 0 °C en 2 h. Tras 2 h a 0 °C, el producto se aisló por centrifugación, se lavó con acetnitrilo (5,66 kg) y se secó al vacío a 60 °C. Proporcionó: 1,696 kg de sólido rosa oscuro (74 %).

En algunas realización, las sales de succinato se prepararon de la siguiente manera: se disolvió meso - N - {(3 - endo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [5,4 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il) acetamida (950 g, 2,08 mol) en acetona (22,20 kg) a reflujo. La solución roja se filtró y mezcló a 50 - 55 °C. El ácido succínico (261 g, 2,2 mol) se disolvió en acetona (3,905 kg) a 50 °C. La solución clara resultante se añadió a la solución de meso - N - {(3 - endo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [5,4 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il) acetamida en 10 min. Tras la mezcla durante 10 min a 50 °C, se añadió la siembra de cristales de meso - N - {(3 - endo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [5,4 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il) acetamida, dando como resultado el inicio de la cristalización. La mezcla se mantuvo a 50 °C durante 2 h y, después, se enfrió a 0 °C a una velocidad de 12 °C / h y se mantuvo a 0 °C toda la noche. La sal de succinato del compuesto del título se aisló por

centrifugación, se lavó con acetona (5,0 kg, enfriada a 0 °C) y se secó al vacío a 50 °C. Proporcionó: 1047 g de un sólido blanco roto (95 %).

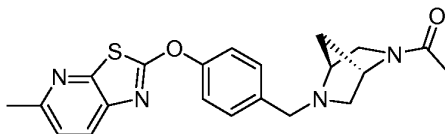
En algunas realizaciones, las sales del compuesto del título anterior se prepararon añadiendo ácido malónico (1 eq.) al compuesto en metanol / metil / etil acetona; añadiendo ácido benzoico (1 eq) al compuesto en acetona para conseguir sal de malonato, benzoato o succinato, respectivamente. Algunas realizaciones de compuestos de la presente invención se prepararon en forma de hidroclocloridos, fosfatos y sulfatos, que se identificaron como sales solvatadas. Se prepararon otras realizaciones en forma de fumaratos.

Ejemplo 117: meso - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] octano - 3 - carboxamida.



El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 116. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8,48 (dd, J = 4,9, 1,6, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,0, 1,6, 1 H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,0, 4,9, 1 H), 3,72 - 3,47 (m, 4H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,12 - 3,04 (m, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₁N₅O₂S: 395,14; m / z encontrada, 396,1 [M + H]⁺.

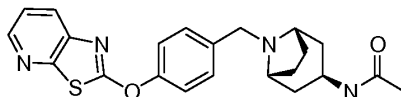
Ejemplo 118: 2 - (4 - ([1S, 4S] - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il] metil) fenoxi) - 5 - metil [1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridina.



Se añadieron 2 - cloro - 5 - metil [1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridina (117 mg, 0,63 mmol) y DMF (6,3 ml) a 4 - {[1S, 4S] - 5 - acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il] metil} fenolato (170 mg, 0,63 mmol). La solución se mezcló durante 16 h, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar lugar al producto deseado (140 mg, 56 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,81 (d, J = 8,2, 1 H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,3, 1 H), 4,79 (s, 0,5H), 4,24 (s, 0,5H), 3,82 - 3,72 (m, 2,5H), 3,60 - 3,53 (m, 1,5H), 3,30 (ddd, J = 13,3, 10,3, 2,1, 1 H), 3,02 (dd, J = 9,5, 2,1, 0,5H), 2,85 (dd, J = 9,7, 2,2, 0,5H), 2,78 (d, J = 9,7, 0,5H), 2,61 (s, 3H), 2,57 (dd, J = 9,5, 1,2, 0,5H), 2,08 (s, 1,5H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,91 (d, J = 9,8, 0,5H), 1,81 (d, J = 9,7, 0,5H), 1,67 (d, J = 10,0, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₂N₄O₂S, 394,15; m / z encontrada, 395,1 [M + H]⁺.

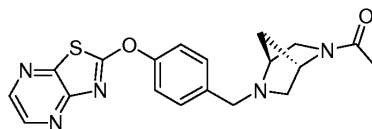
Los ejemplos 119 a 128 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 118.

Ejemplo 119: meso - N - {(3 - endo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il} acetamida.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,42 (dd, J = 4,8, 1,5, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,5, 1 H), 7,48 (d, J = 8,6, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 8,6, 2H), 5,84 (br s, 1 H), 4,16 - 4,12 (m, 1 H), 3,57 (s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 2,25 - 2,21 (m, 2H), 2,18 - 2,16 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,81 - 1,77 (m, 2H), 1,63 - 1,61 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₂S, 408,16; m / z encontrada, 409,2 [M + H]⁺.

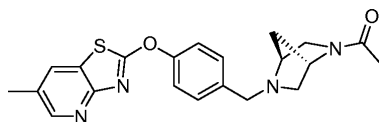
Ejemplo 120: 2 - (4 - ([1S, 4S] - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il] metil) fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazina.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,55 - 8,51 (m, 1 H), 8,38 - 8,34 (m, 1 H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 4,81 (s, 0,5H), 4,27 (s, 0,5H), 3,83 - 3,75 (m, 2,5H), 3,62 - 3,56 (m, 1,5H), 3,35 (dd, J = 9,3, 2,2, 0,5H), 3,30 (dd, J =

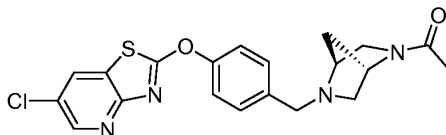
1,5, 1,8, 0,5H), 3,03 (dd, J = 9,5, 1,9, 0,5H), 2,87 (dd, J = 9,7, 2,0, 0,5H), 2,81 (d, J = 9,6, 0,5H), 2,58 (d, J = 9,4, 0,5H), 2,1 1 (s, 1,5H), 2,04 - 2,00 (m, 2H), 1,93 (d, J = 10,2, 0,5H), 1,84 (d, J = 10,0, 0,5H), 1,70 (d, J = 9,8, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₁₉N₅O₂S, 381,13; m / z encontrada, 382,2 [M + H]⁺.

- 5 Ejemplo 121: 2 - (4 - ([1S, 4S] - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il) metil) fenoxi) - 6 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazina.



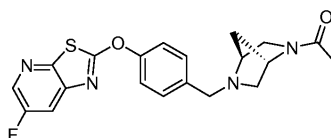
- 10 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,40 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,45 - 7,35 (m, 4H), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,81 - 3,73 (m, 2,5H), 3,61 - 3,54 (m, 1,5H), 3,34 (dd, J = 9,4, 2,3, 0,5H), 3,29 (dd, J = 1 1,4, 1,9, 0,5H), 3,03 (dd, J = 9,5, 2,1, 0,5H), 2,86 (dd, J = 9,7, 2,1, 0,5H), 2,80 (d, J = 9,7, 0,5H), 2,57 (d, J = 9,7, 0,5H), 2,45 (s, 3H), 2,1 1 (s, 1,5H), 2,04 - 1,99 (m, 2H), 1,93 (d, J = 9,9, 0,5H), 1,83 (d, J = 9,4, 0,5H), 1,68 (d, J = 9,9, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₂N₄O₂S, 394,15; m / z encontrada, 395,1 [M + H]⁺.

- 15 Ejemplo 122: 2 - (4 - ([1S, 4S] - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il) metil) fenoxi) - 6 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



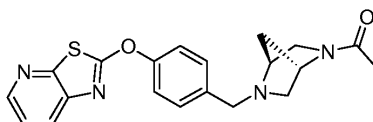
- 20 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,53 - 8,51 (m, 1 H), 8,02 (t, J = 2,02, 1 H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,82 - 3,74 (m, 2,5H), 3,62 - 3,54 (m, 1,5H), 3,35 (dd, J = 9,3, 2,1, 0,5H), 3,29 (dd, J = 1 1,4, 1,6, 0,5H), 3,03 (dd, J = 9,6, 2,0, 0,5H), 2,86 (dd, J = 9,7, 2,0, 0,5H), 2,80 (d, J = 9,7, 0,5H), 2,57 (d, J = 9,6, 0,5H), 2,1 1 (s, 1,5H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,93 (d, J = 9,7, 0,5H), 1,83 (d, J = 9,7, 0,5H), 1,69 (d, J = 9,9, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₁₉ClN₄O₂S, 414,09; m / z encontrada, 415,1 [M + H]⁺.

- 25 Ejemplo 123: 2 - (4 - ([1S, 4S] - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il) - 6 - fluoro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



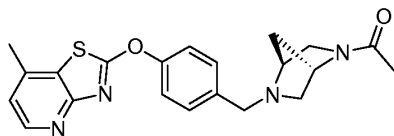
- 30 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,33 (d, J = 2,5, 1 H), 7,69 (dd, J = 9,1, 2,6, 1 H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,83 - 3,75 (m, 2,5H), 3,63 - 3,56 (m, 1,5H), 3,33 (ddd, J = 13,2, 10,3, 2,0, 1 H), 3,04 (dd, J = 9,5, 2,0, 0,5H), 2,86 (dd, J = 9,7, 2,1, 0,5H), 2,79 (d, J = 9,7, 0,5H), 2,58 (d, J = 9,0, 0,5H), 2,12 - 2,07 (m, 1,75H), 2,04 - 1,99 (m, 2,25H), 1,94 (d, J = 9,9, 0,5H), 1,83 (d, J = 9,7, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₁₉FN₄O₂S, 398,12; m / z encontrada, 399,1 [M + H]⁺.

- 35 Ejemplo 124: 2 - (4 - ([1S, 4S] - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il) metil) fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



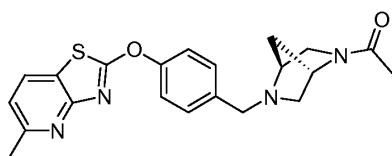
- 40 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,45 - 8,41 (m, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,6, 1 H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,83 - 3,75 (m, 2,5H), 3,62 - 3,56 (m, 1,5H), 3,35 (dd, J = 9,3, 2,3, 0,5H), 3,30 (dd, J = 1 1,4, 2,0, 0,5H), 3,04 (dd, J = 9,6, 2,1, 0,5H), 2,87 (dd, J = 9,7, 2,2, 0,5H), 2,80 (d, J = 9,7, 0,5H), 2,58 (dd, J = 9,5, 1,2, 0,5H), 2,1 1 (s, 1,5H), 2,05 - 2,00 (m, 2H), 1,93 (d, J = 10,0, 0,5H), 1,83 (d, J = 9,7, 0,5H), 1,69 (d, J = 9,9, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₀N₄O₂S, 380,13; m / z encontrada, 381,10 [M + H]⁺.

Ejemplo 125: 2 - (4 - ([1S, 4S] - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il) - 7 - metil) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



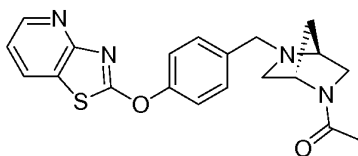
5 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,46 (dd, $J = 5,0, 1,0, 1\text{ H}$), 7,46 - 7,36 (m, 4H), 7,06 - 7,03 (m, 1 H), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,82 - 3,75 (m, 2,5H), 3,61 - 3,55 (m, 1,5H), 3,35 (dd, $J = 9,3, 2,3, 0,5\text{H}$), 3,30 (dd, $J = 1\text{ H}, 1,4, 2,0, 0,5\text{H}$), 3,03 (dd, $J = 9,6, 2,1, 0,5\text{H}$), 2,86 (dd, $J = 9,7, 2,2, 0,5\text{H}$), 2,81 (d, $J = 9,9, 0,5\text{H}$), 2,58 (dd, $J = 9,5, 1,2, 0,5\text{H}$), 2,52 (s, 3H), 2,11 (s, 1,5H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,93 (d, $J = 10,0, 0,5\text{H}$), 1,83 (d, $J = 9,9, 0,5\text{H}$), 1,69 (d, $J = 10,0, 0,5\text{H}$). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z encontrada, 395,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 Ejemplo 126: 2 - (4 - ([1S, 4S] - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il) - 5 - metil) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



15 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,91 (dd, $J = 8,1, 1,9, 1\text{ H}$), 7,44 - 7,36 (m, 4H), 7,10 (dd, $J = 8,1, 1,7, 1\text{ H}$), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,77 (d, $J = 15,5, 2,5\text{H}$), 3,60 - 3,54 (m, 1,5H), 3,34 (dd, $J = 9,3, 2,3, 0,5\text{H}$), 3,29 (dd, $J = 1\text{ H}, 1,5, 2,0, 0,5\text{H}$), 3,02 (dd, $J = 9,6, 2,1, 0,5\text{H}$), 2,86 (dd, $J = 9,7, 2,2, 0,5\text{H}$), 2,81 (d, $J = 9,7, 0,5\text{H}$), 2,64 (s, 3H), 2,57 (dd, $J = 9,6, 1,2, 0,5\text{H}$), 2,11 (s, 1,5H), 2,04 - 1,99 (m, 2H), 1,92 (d, $J = 9,9, 0,5\text{H}$), 1,82 (d, $J = 9,7, 0,5\text{H}$), 1,68 (d, $J = 9,8, 0,5\text{H}$). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z encontrada, 395,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 Ejemplo 127: 1 - (4 - ([1S, 4S] - 5 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il) etanona.



25 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8,49 (d, $J = 4,9, 1,6, 1\text{ H}$), 8,29 (d, $J = 8,0, 1,6, 1\text{ H}$), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,0, 4,9, 1\text{ H}$), 4,63 (s, 0,5H), 4,48 (s, 0,5H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,71 (dd, $J = 9,8, 2,3, 1\text{ H}$), 3,67 - 3,58 (m, 1,5H), 3,44 (dd, $J = 9,8, 2,3, 0,5\text{H}$), 3,26 (dd, $J = 1\text{ H}, 1,4, 2,0, 0,5\text{H}$), 2,97 (dd, $J = 9,9, 2,2, 0,5\text{H}$), 2,88 (dd, $J = 9,8, 2,2, 0,5\text{H}$), 2,74 - 2,63 (m, 1 H), 2,11 (s, 1,5H), 2,03 (s, 1,5H), 1,98 (d, $J = 10,1, 0,5\text{H}$), 1,84 (d, $J = 10,1, 0,5\text{H}$), 1,75 (d, $J = 10,1, 0,5\text{H}$). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 380,13; m/z encontrada, 381,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

En algunos métodos, el compuesto del título se sintetizó utilizando el siguiente procedimiento:

30 Paso A: 4 - (tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) - benzaldehído.

35 A un matraz de 3 bocas y base redonda de 1 L equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y una sonda de termómetro se añadieron 2 - clorotiazol [4, 5 - b] piridina (51,41 g, 0,248 mol), K_2CO_3 (38,0 g, 0,275 mol) y CH_3CN (400 ml). El gel resultante se envejeció a ta durante 1h. A continuación, se añadió 4 - hidroxibenzaldehído (30,4 g, 0,248 mol) a la mezcla de reacción seguida de K_2CO_3 (38,0 g, 0,275 mol). El gel resultante se diluyó con CH_3CN adicional (100 ml), calentado a reflujo y se envejeció durante 3 h y media. La solución se enfrió a 50 °C y se filtró. La torta inorgánica se lavó con CH_3CN (2 x 100 ml). Los lavados se añadieron al filtrado. El filtrado se concentró hasta que se observó nucleación (fue necesario eliminar 350 ml de CH_3CN). El gel resultante se calentó a reflujo y se enfrió lentamente a ta durante toda la noche. El gel resultante se enfrió a 2 °C y se filtró. La torta se transfirió a un horno de vacío y se secó a 55 °C durante 16 h para dar lugar a 4 - (tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) - benzaldehído (51,6 g, 0,201 mol) en forma de polvo naranja / rojo. La lejía madre se concentró y se obtuvo una muestra de 4 - tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) - benzaldehído (6,2 g, 0,024) de la recristalización a partir de CH_3CN . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 10,03 (s, 1 H), 8,60 (dd, $J = 4,8, 1,6\text{ Hz}, 1\text{ H}$), 8,09 (dd, $J = 8,0, 1,6\text{ Hz}, 1\text{ H}$), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 256,03; m/z encontrada, 257,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso B: 1 - ([1S, 4S] - 5 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il) etanona.

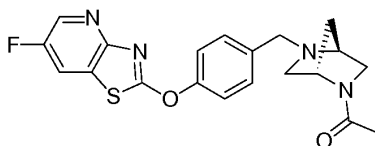
A un matraz de 3 bocas y base redonda de 1 L equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y una sonda de termómetro se añadieron 1 – [(1S, 4S) – 2, 5 – diazabicyclo [2, 2, 1] hept – 2 – il] etanona hidrocliclorido (53,3 g, 0,302 mol), DCE (250 ml) y Et₃N (100 ml, 1,006 mol). El matraz se calentó a 50 °C y se envejeció durante 20 min. Se añadieron 100 ml adicionales de DCE para facilitar la mezcla. La solución se enfrió a 40 °C y, a continuación, se añadió la solución a través de una cánula a un matraz de 3 bocas y base redonda de 2 L equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y una sonda de termómetro con 4 – (tiazol [4, 5 – b] piridin – 2 – iloxi) – benzalheído (51,6 g, 0,201 mol) disueltos en DCE (100 ml). El matraz de base redonda de 1 L se aclaró con DCE (100 ml). El enjuague se añadió a la mezcla de la reacción. La solución morada oscura resultante se envejeció a ta durante 2h y media. Tras este tiempo, el triacetoxiborohidruro de sodio (72,5 g, 0,342) se añadió en 4 partes iguales en un período de 4 horas. Una vez que se completó la adición, la solución resultante se envejeció a ta durante toda la noche. La reacción se templó por la adición lenta de agua (1 L) en un período de 10 minutos. Tras 30 min adicionales de mezcla, la solución se filtró para eliminar una fina capa fragmentada de precipitado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCE (1 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua salada, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar lugar al producto crudo en forma de aceite denso marrón. El producto crudo se suspendió en EtOAc (500 ml), se calentó a 70 °C y se enfrió lentamente a ta. El gel resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar lugar a 1 – {5 – [4 – (tiazol [4, 5 – b] piridin – 2 – iloxi)encil] – 2, 5 – diazabicyclo [2, 2, 1] hept – 2 – il] etanona (67,2 g, 0,177 mol) en forma de cristal marrón. MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₀N₄O₂S, 380,13; m / z encontrada, 381,1 [M + H]⁺.

Paso C: 1 – {(1S, 4S) – 5 – [4 – ([1, 3] tiazol [4, 5 – b] piridin – 2 – iloxi)encil] – 2, 5 – diazabicyclo [2, 2, 1] hept – 2 – il] etanona hidrocliclorido.

Se añadieron 1 – {(1S, 4S) – 5 – [4 – ([1, 3] tiazol [4, 5 – b] piridin – 2 – iloxi)encil] – 2, 5 – diazabicyclo [2, 2, 1] hept – 2 – il] etanona crudo (35,1 g, 0,092 mol) y Hcl 1,25 M en EtOH (73,8 ml, 0,092 mol) a un matraz de base redonda y 500 ml equipado con un agitador magnético. La solución resultante se diluyó con EtOH (25 ml). La solución se calentó a 50 °C durante 20 min y, a continuación, se enfrió lentamente hasta que se obtuvo un gel que ya no se podía mezclar. El gel se diluyó con EtOH (100 ml) y se calentó a 50 °C. El gel se envejeció durante 30 min, se enfrió lentamente a ta y se filtró. La torta de color crema se transfirió a un horno de vacío a 60 °C en el que se secó durante 16 h. Tras el secado, se obtuvo 1 – {(1S, 4S) – 5 – [4 – ([1, 3] tiazol [4, 5 – b] piridin – 2 – iloxi)encil] – 2, 5 – diazabicyclo [2, 2, 1] hept – 2 – il] etanona hidrocliclorido (29,2 g, 0,700 mol) en forma de sólido marrón claro / rojo. El sólido secó se añadió a matraz de base redonda y 1 L equipado con un agitador magnético y se diluyó con acetona (300 ml). La solución se calentó a 55 °C y se envejeció durante 30 min. A continuación, el gel se enfrió lentamente a 2 °C y se filtró. La torta se transfirió a un horno de vacío a 70 °C en el que se secó durante 18 h. El 1 – {(1S, 4S) – 5 – [4 – ([1, 3] tiazol [4, 5 – b] piridin – 2 – iloxi)encil] – 2, 5 – diazabicyclo [2, 2, 1] hept – 2 – il] etanona hidrocliclorido (26,1 g, 0,0625 mol) se obtuvo en forma de polvo fluido de color crema. ¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆): 1 1,82 – 10,55 (m, 1 H), 8,55 – 8,49 (m, 1 H), 8,47 – 8,41 (m, 1 H), 7,94 – 7,84 (m, 2H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,40 – 7,33 (m, 1 H), 4,77 – 4,25 (m, 3H), 4,19 – 3,99 (m, 0,5H), 3,88 – 3,78 (m, 0,5H), 3,62 – 3,17 (m, 4H), 2,57 – 2,35 (m, 2H), 2,13 – 1,83 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₀N₄O₂S, 380,13; m / z encontrada, 381,1 [M + H]⁺. Anál. calculada para C₂₀H₂₁ClN₄O₂S: C, 57,62; H, 5,08; N, 13,44; Cl, 8,50; S, 7,69. encontrada: C, 54,97; H, 5,25; N, 12,78; Cl, 8,28; S, 7,43 (C₂₀H₂₁ClN₄O₂S · 1,05 H₂O).

En algunas realizaciones, el compuesto del título se preparó en forma de sal, como hidroclicloridos, incluyendo hidroclicloridos hidratados, como el monohidrato.

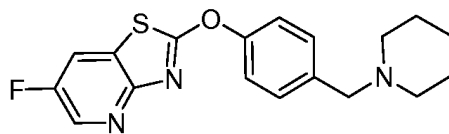
Ejemplo 128: 2 – (4 – {(1S, 4S) – 5 – acetil – 2, 5 – diazabicyclo r [2, 2, 1] hept – 2 – il] metil) fenoxi) – 6 – fluoro [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,46 – 8,43 (m, 1 H), 7,81 – 7,76 (m, 1 H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,82 – 3,75 (m, 2,5H), 3,61 – 3,55 (m, 1,5H), 3,34 (dd, J = 9,3, 2,3, 0,5H), 3,29 (dd, J = 1 1,4, 2,0, 0,5H), 3,03 (dd, J = 9,6, 2,1 , 0,5H), 2,86 (dd, J = 9,7, 2,1 , 0,5H), 2,80 (d, J = 9,8, 0,5H), 2,57 (dd, J = 9,5, 1,1 , 0,5H), 2,1 1 (s, 1,5H), 2,05 – 1,99 (m, 2H), 1,93 (d, J = 9,8, 0,5H), 1,83 (d, J = 9,9, 0,5H), 1,69 (d, J = 9,9, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₁₉FN₄O₂S, 398,12; m / z encontrada, 399,10 [M + H]⁺.

Los ejemplos 129 y 130 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 118, sustituyendo el Cs₂CO₃ y el fenol apropiado por el material inicial de fenolato de sodio.

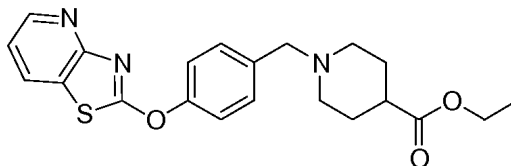
Ejemplo 129: 6 – Fluoro – 2 – [4 – (piperidin – 1 – ilmetil) fenoxil] [1, 3] tiazol [4, 5 – b] piridina.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,44 (dd, J = 2,8, 1,1, 1 H), 7,77 (dd, J = 7,4, 2,8, 1 H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,41 (s, 4H), 1,66 - 1,57 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₈FN₃O₃S, 343,12; m/z encontrada, 344,10 [M + H]⁺.

5

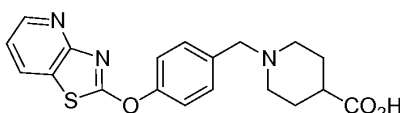
Ejemplo 130: Etil 1 - [4 - ([1, 3]tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi)encil] piperidina - 4 - carboxilado.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8,48 (dd, J = 4,9, 1,6, 1 H), 8,30 (dd, J = 8,0, 1,6, 1 H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,0, 4,9, 1 H), 4,19 - 4,05 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,96 - 2,79 (m, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 1 H), 2,19 - 2,06 (m, 2H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,1, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₃N₃O₃S, 397,15; m/z encontrada, 398,2 [M + H]⁺.

10

Ejemplo 131: 1 - [4 - ([1, 3] Tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi)encil] piperidina - 4 - ácido carboxílico.

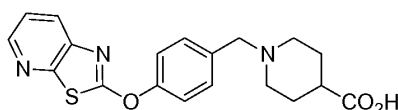


15

A una solución de etil 1 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi)encil] piperidina - 4 - carboxilado (97 mg, 0,24 mmol) en alcohol isopropil (750 µl) se añadió KOH 1 N (240 µl). La mezcla se mezcló a ta durante 2 h. La mezcla de la reacción se purificó a continuación en agua (20 ml) y se basificó a pH 9. La solución resultante se extrajo con una solución 1 : 1 de CHCl₃ / alcohol isopropil (2 x 30 ml). Los extractos combinados orgánicos se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar al compuesto del título (38 mg, 43 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8,49 (d, J = 4,8, 1 H), 8,32 (dd, J = 8,0, 1,6, 1 H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,0, 4,9, 1 H), 3,95 (s, 2H), 3,22 - 3,09 (m, 2H), 2,65 - 2,46 (m, 1 H), 2,38 - 2,22 (m, 1 H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 0,98 - 0,79 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₁₉N₃O₃S, 369,12; m/z encontrada, 370,2 [M + H]⁺.

25

Ejemplo 132: 1 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - iloxi)encil] piperidina - 4 - ácido carboxílico.

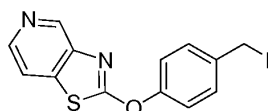


El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 131. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 8,45 (dd, J = 4,8, 1,5, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,2, 1,5, 1 H), 7,51 (dd, J = 8,2, 4,8, 1 H), 7,47 - 7,38 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,85 - 2,66 (m, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 1 H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,86 - 1,69 (m, 2H), 1,63 - 1,45 (m, 2H). MS (ESI): mass calcd for C₁₉H₁₉N₃O₃S, 369,12; m/z encontrada, 370,2 [M + H]⁺.

30

Ejemplo 133: 2 - [4 - (piperidin - 1 - ilmetil)fenoxi] [1, 3] tiazol[4,5 - c] piridina.

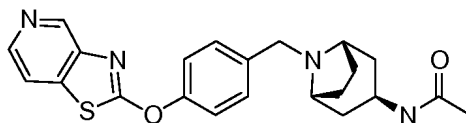
35



El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 112. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 9,02 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 5,0, 1 H), 7,65 (d, J = 5,0, 1 H), 7,45 (d, J = 10,0, 2H), 7,33 (d, J = 10,0, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,43 (br s, 4H), 1,63 - 1,61 (m, 4H), 1,47 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉N₃O₃S, 325,44; m/z encontrada, 326,1 [M + H]⁺.

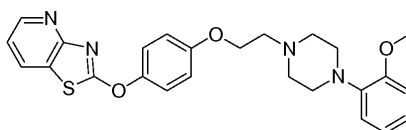
40

Ejemplo 134: meso - N - {(3 - endo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [4,5 - c] piridina - 2 - iloxi)bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il)acetamida.



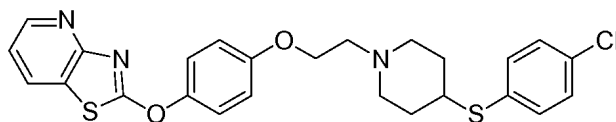
El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 112. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 9,02 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 5,0, 1 H), 7,65 (d, J = 5,0, 1 H), 7,50 - 7,49 (m, 2H), 7,34 - 7,33 (m, 2H), 5,82 (br d, J = 6,5, 1 H), 4,15 (dd, J = 7,1, 1 H), 3,57 (s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 2,27 - 2,22 (m, 2H), 2,18 - 2,16 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,82 - 1,78 (m, 2H), 1,64 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₂S, 408,53; m/z encontrada, 409,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 135: 2 - (4 - {2 - [4 - (2 - metoxifenil)piperazina - 1 - il] etoxi} fenoxi)[1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina.



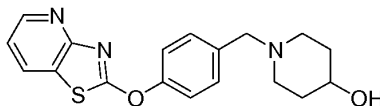
El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 8,49 (dd, J = 4,9, 1,6, 1 H), 8,30 (dd, J = 8,0, 1,6, 1 H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,0, 4,9, 1 H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 7,08 - 6,96 (m, 3H), 6,95 - 6,91 (m, 1 H), 4,32 (t, J = 5,3, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,27 - 3,14 (m, 6H), 3,12 - 3,02 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₆N₄O₃S, 462,17; m/z encontrada, 463,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 136: 2 - [4 - (2 - {4 - [(4 - clorofenil) sulfanil] piperidin - 1 - il] etoxi} fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



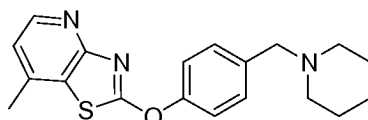
El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1, utilizando más N,N - diisopropiletilamina (3,5 eq.) y más amina apropiada (3,2 eq.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,9, 1,7, 1 H), 8,00 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,41 - 7,27 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,9, 1 H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 4,15 (t, J = 5,6, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 3H), 2,91 (t, J = 5,6, 2H), 2,46 - 2,33 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄ClN₃O₂S₂, 497,1; m/z encontrada, 498,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 137: 1 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] piperidin - 4 - ol.



El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 82, utilizando más triacetoxiborohidruro de sodio (3,2 eq.) y más amina apropiada (1,7 eq.), así como ajustando la temperatura de la reacción a 50 °C durante 16 h tras mezclar a ta durante 5 h. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 3,77 - 3,68 (m, 1 H), 3,52 (s, 2H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 2H), 1,37 - 1,30 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉N₃O₂S, 341,1; m/z encontrada, 342,1 [M + H]⁺.

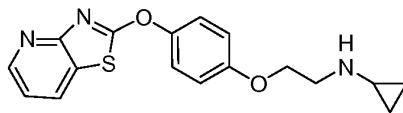
Ejemplo 138: 7 - Metil - 2 - [4 - (piperidin - 1 - ilmetil) fenoxi][1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 130. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,46 (d, J = 5,0, 1 H), 7,44 - 7,34 (m, 4H), 7,03 (dd, J = 5,0, 0,7, 1 H), 3,51 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,41 (s, 4H), 1,64 - 1,57 (m, 4H), 1,50 - 1,43 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₁N₃OS, 339,14; m / z encontrada, 340,10 [M + H]⁺.

5

Ejemplo 139: N - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenoxi] etil}ciclopropanamina.

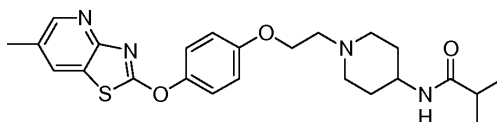


El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 8,48 (dd, J = 4,9, 1,6, 1 H), 8,28 (dd, J = 8,0, 1,6, 1 H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 4,15 (t, J = 5,4, 2H), 3,09 (t, J = 5,4, 2H), 2,26 (tt, J = 7,2, 3,7, 1 H), 0,55 - 0,51 (m, 2H), 0,45 - 0,39 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₇H₁₇N₃O₂S, 327,1; m / z encontrada, 328,1 [M + H]⁺.

15

Los ejemplos 140 - 254 se prepararon utilizando métodos análogos a los ejemplos anteriores.

Ejemplo 140: 2 - Metil - N - [1 - (2 - {4 - r[6 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il]oxi) fenoxi] etil] piperidin - 4 - il] propanamida.

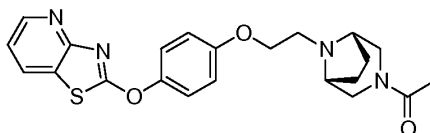


20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,38 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 8,4, 2H), 6,94 (d, J = 8,1, 2H), 5,28 (br s, 1 H), 4,10 (t, J = 5,7, 2H), 3,81 (br s, 1 H), 2,93 (d, J = 1,1, 2H), 2,81 (t, J = 5,7, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 - 2,23 (m, 3H), 1,91 d, J = 12,0, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,9, 6H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₃₀N₄O₃S, 454,20; m / z encontrada, 455,2 [M + H]⁺.

25

Ejemplo 141: meso - 2 - (4 - [2 - (3 - Acetil - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] oct - 8 - il) etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.

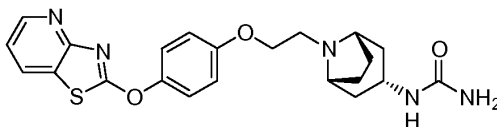


30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,54 (d, J = 3,6, 1 H), 7,98 (d, J = 7,8, 1 H), 7,30 (d, J = 8,7, 2H), 7,19 - 7,15 (m, 1 H), 6,93 (d, J = 8,7, 2H), 4,18 - 4,14 (m, 3H), 3,40 (br s, 4H), 2,91 (br s, 1 H), 2,79 (br s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (br s, 2H), 1,62 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₃S, 424,16; m / z encontrada, 425,1 [M + H]⁺.

35

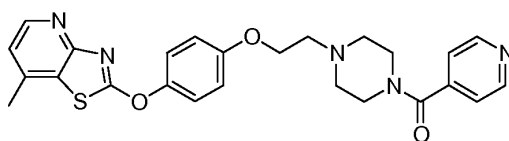
Ejemplo 142: meso - 1 - [(3 - exo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxil) fenoxi] etil) - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il] urea hidrocórido.



40

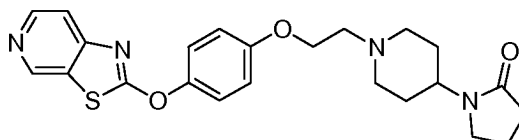
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 9,06 (d, J = 8,1, 1 H), 8,77 (d, J = 5,4, 1 H), 7,90 - 7,88 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7, 2H), 7,28 (d, J = 8,4, 2H), 4,55 (br s, 2H), 4,25 (br s, 2H), 3,98 (br s, 1 H), 3,61 (br s, 2H), 2,62 - 2,06 (m, 8H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₅N₅O₃S, 439,17; m / z encontrada, 440,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 143: 7 - Metil - 2 - (4 - {2 - [4 - (piridin - 4 - ilcarbonil) piperazin - 1 - il] etoxi) fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina.



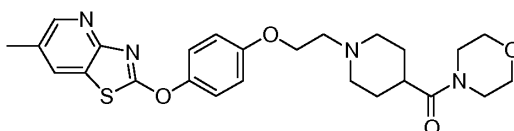
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,71 (d, J = 5,4, 2H), 8,44 (d, J = 5,4, 1 H), 7,34 - 7,28 (m, 4H), 7,01 (d, J = 4,8, 1 H), 6,94 (d, J = 6,0, 2H), 4,15 - 4,10 (m, 2H), 3,84 (br s, 2H), 3,43 (br s, 2H), 2,90 (br s, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 4H), 2,49 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₅N₅O₃S, 475,17; m / z encontrada, 476,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 144: 1 - (1 - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridin - 2 - iloxi) fenoxi] etil} piperidin - 4 - il) pirrolidin - 2 - ona.



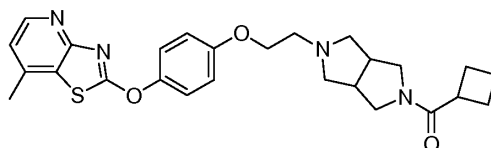
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,93 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 5,4, 1 H), 7,64 (d, J = 5,4, 1 H), 7,30 (d, J = 5,7, 2H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 4,16 - 4,01 (m, 3H), 3,36 (t, J = 4,2, 2H), 3,14 - 3,10 (m, 2H), 2,88 (br s, 2H), 2,43 (t, J = 4,2, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,69 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₆N₄O₃S, 438,17; m / z encontrada, 439,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 145: 6 - Metil - 2 - (4 - {2 - [4 - (morfolin - 4 - ilcarbonil) piperidin - 1 - il] etoxi) fenoxi][1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



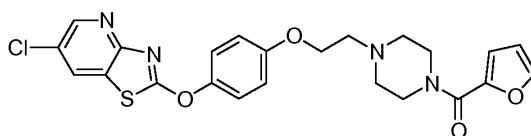
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,38 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 8,7, 2H), 6,94 (d, J = 8,4, 2H), 4,29 (br s, 2H), 3,68 - 3,53 (m, 7H), 3,24 - 3,08 (m, 5H), 2,68 (br s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,97 (br s, 3H), 1,42 (t, J = 7,50, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₃₀N₄O₄S, 482,20; m / z encontrada, 483,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 146: 2 - (4 - {2 - [5 - (ciclobutilcarbonil) hexahidropirrol [3, 4 - c] pirrol - 2(1H) - il] etoxi) fenoxi) - 7 - metil[1, 3] tiazol[4,5 - b] piridina.



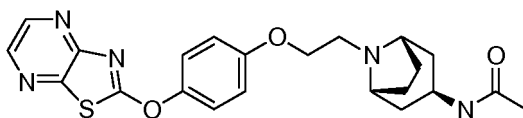
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,44 (d, J = 5,1, 1 H), 7,32 (d, J = 9,0, 2H), 7,01 (d, J = 5,1, 1 H), 6,95 (d, J = 9,0, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 3H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 2,90 (br s, 6H), 2,48 (s, 5H), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 2,18 - 2,12 (m, 2H), 2,04 - 1,87 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₃₀N₄O₃S, 478,20; m / z encontrada, 479,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 147: 6 - cloro - 2 - (4 - {2 - [4 - (furan - 2 - ilcarbonil) piperazin - 1 - il] etoxi) fenoxi) [1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina.



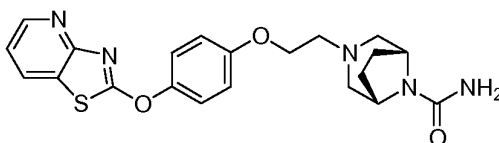
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,50 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 8,7, 2H), 7,01 - 6,95 (m, 3H), 6,48 (s, 1 H), 4,16 (br s, 2H), 3,87 (br s, 4H), 2,89 (br s, 2H), 2,68 (br s, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₁Cl N₄O₄S, 484,10; m / z encontrada, 485,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 148: meso - N - [(3 - endo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazin - 2 - iloxi) fenoxi] etil) - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il] acetamida.



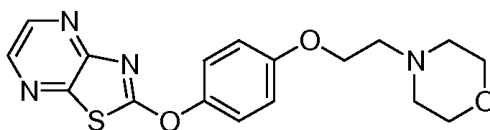
5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,51 (br s, 1 H), 8,34 (d, $J = 1,8$, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,7$, 2H), 6,98 (d, $J = 8,7$, 2H), 5,37 (br s, 1 H), 4,26 (br s, 3H), 3,56 (br s, 2H), 2,96 (br s, 2H), 2,09 (br s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,94 - 1,87 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 439,17; m/z encontrada, 440,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 Ejemplo 149: meso - 3 - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenoxi] etil) - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] octano - 8 - carboxamida.



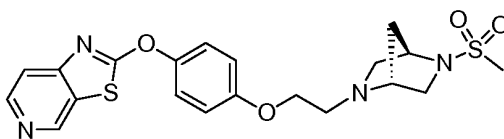
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,55 (d, $J = 4,2$, 1 H), 7,99 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,30 (d, $J = 8,7$, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 1 H), 6,92 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,08 (m, 4H), 2,78 - 2,70 (m, 4H), 2,51 (d, $J = 10,2$, 2H), 1,90 (s, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 425,152160644531 ; m/z encontrada, 426,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Ejemplo 150: 2 - [4 - (2 - Morfolin - 4 - iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazina.



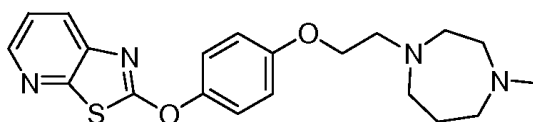
20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,51 (br s, 1 H), 8,34 (d, $J = 1,5$, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,7$, 2H), 6,98 (d, $J = 8,7$, 2H), 4,14 (t, $J = 5,7$, 2H), 3,75 (t, $J = 5,2$, 4H), 2,83 (t, $J = 5,7$, 2H), 2,60 (br s, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 358,11 ; m/z encontrada, 359,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25 Ejemplo 151 : 2 - (4 - (2 - [(1R, 4R) - 5 - (Metilsulfonil) - 2, 5 - diazabicyclo - [2, 2, 1] hept - 2 - il] etoxi) fenoxi)[1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridina.



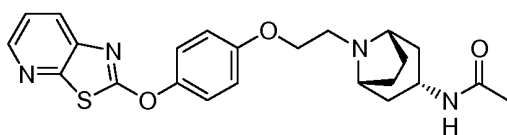
30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,90 (s, 1 H), 8,54 (d, $J = 4,5$, 1 H), 7,60 (d, $J = 1,8$, 1 H), 7,25 (d, $J = 8,1$, 2H), 6,55 (d, $J = 8,4$, 2H), 4,30 (s, 1 H), 4,09 (s, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 3,26 (d, $J = 9,3$, 1 H), 3,08 (br s, 3H), 2,87 (s, 4H), 1,78 - 1,24 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$, 446,11 ; m/z encontrada, 447,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 152: 2 - {4 - [2 - (4 - Metil - 1, 4 - diazepan - 1 - il) etoxi] fenoxi} [1, 3] tiazol [5,4 - b] piridina.



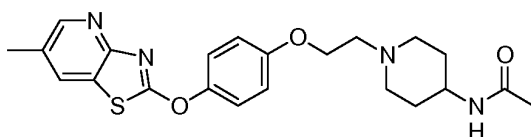
35 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,40 (d, $J = 4,5$, 1 H), 7,94 (d, $J = 8,1$, 1 H), 7,35 - 7,30 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 8,7$, 2H), 4,09 (t, $J = 6,0$, 2H), 2,99 (t, $J = 6,0$, 2H), 2,90 (br s, 4H), 2,67 (br s, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,86 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 384,16; m/z encontrada, 385,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 153: meso - N - (3 - exo) - 8 - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - iloxi) fenoxi] etil) - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il] acetamida.



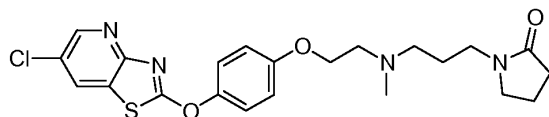
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,40 (br s, 1 H), 7,94 (d, J = 7,5, 1 H), 7,33 - 7,27 (m, 3H), 6,97 (d, J = 6,6, 2H), 5,83 (br s, 1 H), 4,18 - 4,12 (m, 3H), 3,43 (br s, 2H), 2,88 (br s, 2H), 2,33 - 2,17 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,85 (br s, 2H), 1,71 - 1,66 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₆N₄O₃S, 438,17; m / z encontrada, 439,1 [M + H]⁺.

5 Ejemplo 154: N - [1 - (2 - {4 - [(6 - Metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil fenoxil} etil) piperidin - 4 - il] acetamida.



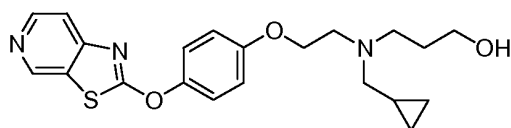
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,38 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 8,7, 2H), 6,94 (d, J = 8,7, 2H), 5,47 (br s, 1 H), 4,14 (t, J = 5,7, 2H), 3,84 - 3,82 (m, 1 H), 3,01 - 2,84 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (t, J = 6,6, 2H), 1,97 - 1,94 (m, 5H), 1,28 - 1,25 - 1,66 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₆N₄O₃S, 426,17; m / z encontrada, 427,1 [M + H]⁺.

10 Ejemplo 155: 1 - {3 - [(2 - {4 - [(6 - Cloro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil fenoxil} etil) (metil) amino] propil] pirrolidin - 2 - ona.



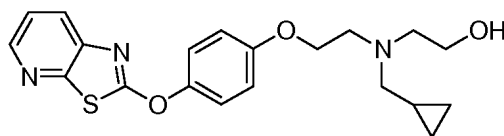
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,49 (d, J = 1,8, 1 H), 7,97 (d, J = 1,8, 1 H), 7,30 (d, J = 9,0, 2H), 6,95 (d, J = 9,0, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,42 - 3,30 (m, 4H), 2,85 (br s, 2H), 2,52 (br s, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 5H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,77 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₅ClN₄O₃S, 460,13; m / z encontrada, 461,1 [M + H]⁺.

15 Ejemplo 156: 3 - [(ciclopropilmetil) {2 - [4 - [(1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridin - 2 - iloxil fenoxil} etil] amino] propan - 1 - ol.



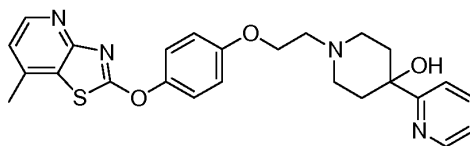
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,90 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 5,4, 1 H), 7,61 (d, J = 5,4, 1 H), 7,27 (d, J = 9,0, 2H), 6,99 (d, J = 9,0, 2H), 4,13 (t, J = 5,7, 2H), 3,84 (t, J = 5,1, 2H), 3,03 (t, J = 5,7, 2H), 2,89 (t, J = 5,4, 2H), 2,50 (d, J = 6,0, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 0,96 - 0,91 (m, 1 H), 0,59 - 0,53 (m, 2H), 0,20 - 0,15 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₅N₃O₃S, 399,16; m / z encontrada, 400,1 [M + H]⁺.

25 Ejemplo 157: 2 - [(ciclopropilmetil) (2 - [4 - [(1, 3] tiazol [5,4 - b] piridin - 2 - iloxil fenoxil} etil] amino] etanol.



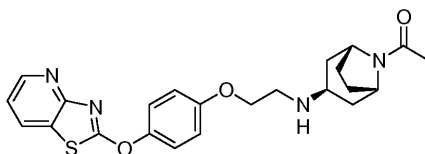
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,38 (d, J = 3,9, 1 H), 7,92 (d, J = 4,8, 1 H), 7,34 - 7,21 (m, 3H), 6,97 (d, J = 9,0, 2H), 4,10 (t, J = 5,7, 2H), 3,61 (t, J = 5,1, 2H), 3,05 (t, J = 5,7, 2H), 2,83 (t, J = 5,4, 2H), 2,53 (d, J = 6,0, 2H), 0,93 - 0,87 (m, 1 H), 0,57 - 0,51 (m, 2H), 0,17 - 0,12 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₃N₃O₃S, 385,15; m / z encontrada, 386,1 [M + H]⁺.

30 Ejemplo 158: 1 - (2 - {4 - [(7 - Methil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil fenoxil} etil) - 4 - piridin - 2 - ilpiperidin - 4 - ol.



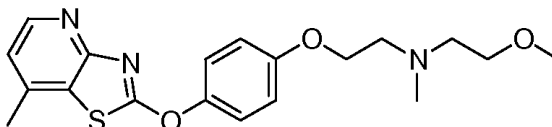
- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,53 (d, $J = 4,2$, 1 H), 8,44 (d, $J = 4,8$, 1 H), 7,73 (t, $J = 7,5$, 1 H), 7,42 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,7$, 2H), 7,23 - 7,20 (m, 1 H), 6,99 (d, $J = 9,0$, 3H), 5,37 (br s, 1 H), 4,22 (br s, 2H), 2,99 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,19 (br s, 2H), 1,68 (d, $J = 13,2$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 462,17; m/z encontrada, 463,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 159: meso - (3 - endo) - 8 - acetil - N - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenil] etil} - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] octan - 3 - amina.



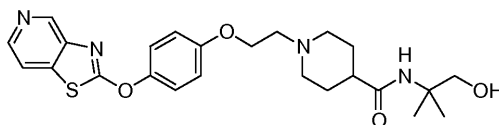
- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,56 (d, $J = 4,8$, 1 H), 8,00 (d, $J = 8,1$, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,1$, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,4$, 2H), 4,62 (br s, 1 H), 4,14 - 4,04 (m, 3H), 3,01 - 3,98 (m, 2H), 2,22 - 1,54 (m, 12H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 438,17; m/z encontrada, 439,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Ejemplo 160: N - Metil - 2 - (metiloxi) - N - [2 - ({4 - [(7 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il)oxil] fenil} oxi) etil] etanamina.



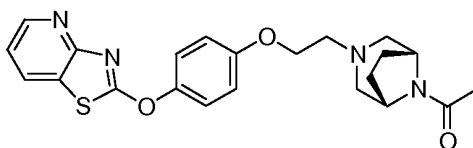
- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,44 (d, $J = 4,8$, 1 H), 7,31 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,00 (d, $J = 4,8$, 1 H), 6,95 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,11 (t, $J = 6,0$, 2H), 3,52 (t, $J = 5,4$, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,89 (t, $J = 6,0$, 2H), 2,72 (t, $J = 5,4$, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 373,15; m/z encontrada, 374,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 161: N - (2 - hidroxil - 1,1 - dimetiletil) - 1 - (2 - ([4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - c] piridin - 2 - iloxi) fenil] oxi) etil] piperidina - 4 - carboxamida.



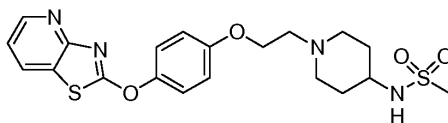
- 25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,99 (s, 1 H), 8,43 (d, $J = 5,1$, 1 H), 7,63 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,28 (d, $J = 9,0$, 2H), 6,98 (d, $J = 9,0$, 2H), 5,52 (br s, 1 H), 4,80 (br s, 1 H), 4,13 (br s, 2H), 3,58 (d, $J = 4,2$, 2H), 3,08 (d, $J = 1,1$, 2H), 2,84 (br s, 2H), 2,30 - 1,60 (m, 7H), 1,29 (s, 6H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 470,20; m/z encontrada, 471,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30 Ejemplo 162: meso - 2 - ([4 - ({2 - [8 - Acetil - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il] etil} oxi) fenil] oxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



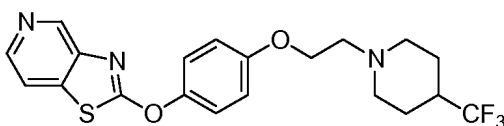
- 35 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,53 (d, $J = 3,9$, 1 H), 7,97 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,7$, 2H), 7,16 (d, $J = 5,1$, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,7$, 2H), 4,61 (br s, 1 H), 4,12 - 4,10 (m, 3H), 2,83 - 2,70 (m, 4H), 2,46 - 2,04 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,01 - 1,76 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 424,16; m/z encontrada, 425,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 163: N - [1 - (2 - ([4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenil] oxi) etil] piperidin - 4 - il] metanosulfonamida.



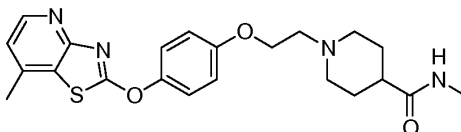
- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,58 (d, $J = 3,6$, 1 H), 8,00 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,28 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1 H), 6,96 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,93 (br s, 1 H), 4,13 (t, $J = 4,8$, 2H), 3,35 - 3,32 (m, 1 H), 2,98 (s, 3H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,79 (t, $J = 5,4$, 2H), 2,24 (t, $J = 1,4$, 2H), 1,98 (d, $J = 1,7$, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$, 448,12; m/z encontrada, 449,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 Ejemplo 164: 2 - {[4 - (2 - [4 - (Trifluorometil) piperidin - 1 - il] etil] oxi) fenil] oxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - c] piridine.



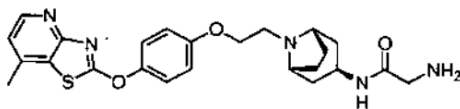
- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,99 (s, 1 H), 8,43 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,63 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,28 (d, $J = 9,0$, 2H), 6,98 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,13 (t, $J = 5,7$, 2H), 3,11 (d, $J = 1,4$, 2H), 2,84 (t, $J = 5,7$, 2H), 2,17 - 1,63 (m, 7H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 423,12; m/z encontrada, 424,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 165: N - metil - 1 - [2 - ({4 - ((4 - [(7 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il] oxi) fenil] oxi) etil] piperidina - 4 - carboxamida.



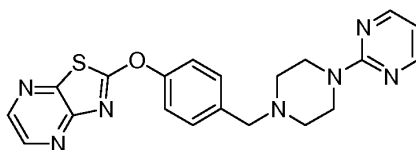
- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,44 (d, $J = 5,1$, 1 H), 7,31 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,01 (d, $J = 4,8$, 1 H), 6,95 (d, $J = 9,0$, 2H), 5,57 (br s, 1 H), 4,14 (t, $J = 5,7$, 2H), 3,08 (d, $J = 1,1$, 2H), 2,84 - 2,80 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 3H), 1,88 - 1,78 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 426,17; m/z encontrada, 427,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25 Ejemplo 166: meso - N - {(3 - endo) - 8 - [2 - ({4 - [(7 - Metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il] oxi) fenil] oxi) etil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il} glicinamida hidrocólido.



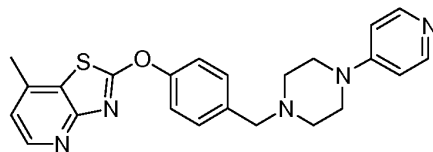
- 30 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,36 (d, $J = 5,1$, 1 H), 7,41 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,20 (d, $J = 5,1$, 1 H), 7,15 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,46 (br s, 2H), 4,16 (br s, 2H), 4,06 (t, $J = 6,0$, 1 H), 3,76 (s, 2H), 3,59 (br s, 2H), 2,58 - 2,40 (m, 9H), 2,20 (d, $J = 16,2$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 467,20; m/z encontrada, 468,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 167: 2 - ({4 - [(4 - pirimidin - 2 - il]piperazin - 1 - il] metil] fenil] oxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazina.



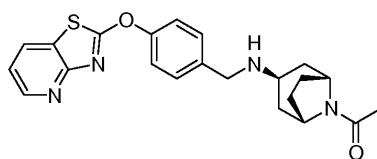
- 35 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,53 (s, 1 H), 8,33 (d, $J = 13,2$, 3H), 7,47 (br s, 2H), 7,39 (br s, 2H), 6,49 (br s, 1 H), 3,87 (br s, 4H), 3,59 (br s, 2H), 2,54 (br s, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$, 405,14; m/z encontrada, 406,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 168: 7 - Metil - 2 - ({4 - [(4 - piridin - 4 - ilpiperazin - 1 - il) metil] fenil} oxi) [1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina.



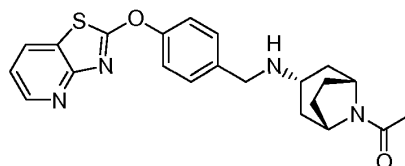
5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,45 (d, $J = 4,8$, 1 H), 8,27 (d, $J = 5,1$, 2H), 7,42 (dd, $J = 13,2$, 5,1, 4H), 7,03 (d, $J = 4,5$, 1 H), 6,67 (d, $J = 5,4$, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,53 (br s, 4H), 2,59 (br s, 4H), 2,51 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$, 417,16; m/z encontrada, 418,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 Ejemplo 169: meso - (3 - endo) - 8 - Acetil - N - {(4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenil) metil} - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] octan - 3 - amina.



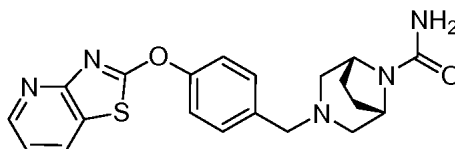
15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,53 (d, $J = 4,5$, 1 H), 8,00 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 7,21 - 7,15 (m, 1 H), 4,61 (br s, 1 H), 4,10 (br s, 1 H), 3,77 (s, 2H), 3,04 (t, $J = 5,1$, 1 H), 2,32 - 1,85 (m, 9H), 1,77 - 1,62 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,16; m/z encontrada, 409,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 170: meso - (3 - exo) - 8 - Acetil - N - {(4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenil) metil} - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] octan - 3 - amina.



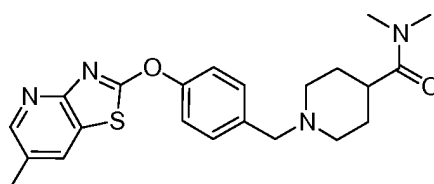
20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,55 (d, $J = 4,5$, 1 H), 8,03 (d, $J = 8,1$, 1 H), 7,42 - 7,34 (m, 4H), 7,23 - 7,18 (m, 1 H), 4,71 (br s, 1 H), 4,16 (br s, 1 H), 3,82 (s, 2H), 3,14 - 3,10 (m, 1 H), 2,07 - 1,88 (m, 7H), 1,79 - 1,38 (m, 5H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,16; m/z encontrada, 409,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25 Ejemplo 171 : meso - 3 - ([4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenil] metil} - 3,8 - diazabicyclo[3, 2, 1] octan - 8 - carboxamida.



30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,55 (d, $J = 4,5$, 1 H), 8,02 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,40 - 7,33 (m, 4H), 7,24 - 7,18 (m, 1 H), 4,44 (br s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,65 (d, $J = 10,5$, 2H), 2,37 (d, $J = 10,8$, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 395,14; m/z encontrada, 396,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

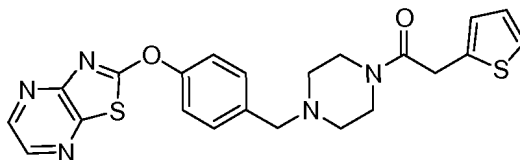
Ejemplo 172: N, N - Dimetil - 1 - ({4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxi] fenil} metil) piperidina - 4 - carboxamida.



35

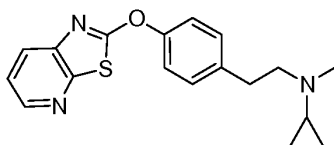
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,39 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,38 (br s, 4H), 3,55 (br s, 2H), 3,06 - 2,90 (m, 7H), 2,55 - 2,40 (m, 4H), 2,04 - 1,88 (m, 4H), 1,72 - 1,60 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₆N₄O₂S, 410,18; m/z encontrada, 411,2 [M + H]⁺

5 Ejemplo 173: 2 - [(4 - {4 - (2 - Tienilacetil) piperazina - 1 - il} metil} fenil) oxil] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazina.



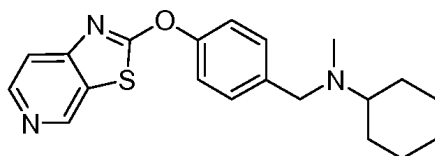
10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,52 (d, J = 2,4, 1 H), 8,36 (d, J = 2,4, 1 H), 7,44 - 7,34 (m, 4H), 7,22 - 7,20 (m, 1 H), 6,98 - 6,94 (m, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 3,92 (s, 2H), 3,69 (br s, 2H), 3,54 (br s, 4H), 2,50 - 2,35 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₁N₅O₂S₂, 451,11; m/z encontrada, 452,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 174: N - Etil - N - [2 - [4 - [1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - iloxi] fenil] etil] ciclopropanamina.



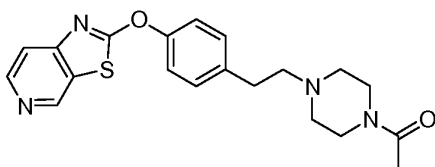
15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,40 (d, J = 4,5, 1 H), 7,94 (d, J = 8,1, 1 H), 7,35 - 7,25 (m, 5H), 2,92 - 2,70 (m, 6H), 1,56 (br s, 2H), 1,25 (s, 1 H), 1,12 (br s, 2H), 0,53 - 0,44 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₁N₃OS, 339,14; m/z encontrada, 340,5 [M + H]⁺.

Ejemplo 175: N - Metil - N - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridin - 2 - iloxi) bencil] ciclohexanamina.



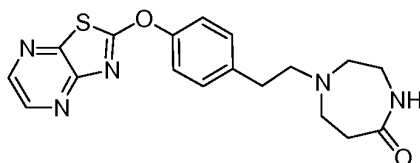
20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,92 (s, 1 H), 8,56 (br s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (br s, 1 H), 2,22 (s, 3H), 2,00 - 1,79 (m, 4H), 1,77 - 1,55 (m, 2H), 1,40 - 1,15 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₃N₃OS, 353,16; m/z encontrada, 354,2 [M + H]⁺.

25 Ejemplo 176: 2 - {4 - [2 - (4 - Acetilpiperazina - 1 - il) etil] fenoxi} [1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridine.



30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,93 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 4,8, 1 H), 7,40 - 7,28 (m, 4H), 3,66 (br s, 2H), 3,51 (br s, 2H), 2,87 (br s, 2H), 2,70 - 2,50 (m, 6H), 2,11 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₂N₄O₂S, 382,15; m/z encontrada, 405,1 [M + Na]⁺.

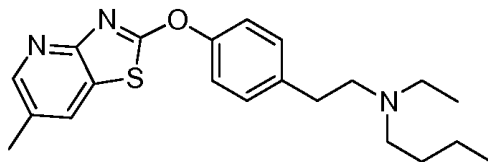
Ejemplo 177: 1 - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazin - 2 - iloxi) fenil] etil} - 1, 4 - diazepan - 5 - ona.



¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,55 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,44 - 7,28 (m, 4H), 3,11 - 2,67 (m, 12H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉N₅O₂S, 369,13; m/z encontrada, 370,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 178: N - Etil - N - (2 - {4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] fenil} etil) butan - 1 - amina.

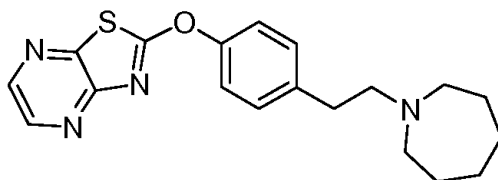
5



¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,35 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,42 - 7,37 (m, 4H), 2,86 - 2,69 (m, 6H), 2,69 (t, J = 7,8, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,56 - 1,53 (m, 2H), 1,41 - 1,36 (m, 2H), 1,15 (t, J = 6,9, 3H), 1,01 (t, J = 7,2, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₇N₃OS, 369,19; m/z encontrada, 370,1 [M + H]⁺.

10

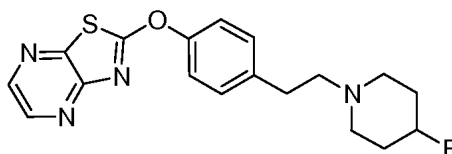
Ejemplo 179: 2 - {[4 - (2 - Azepan - 1 - iletil) fenil] oxil} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazina.



¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,56 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,46 - 7,38 (m, 4H), 2,94 - 2,82 (m, 8H), 1,77 - 1,71 (m, 8H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₂N₄OS, 354,15; m/z encontrada, 355,1 [M + H]⁺.

15

Ejemplo 180: 2 - {[4 - [2 - (4 - Fluoropiperidin - 1 - il) etil] fenil] oxil} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazina.

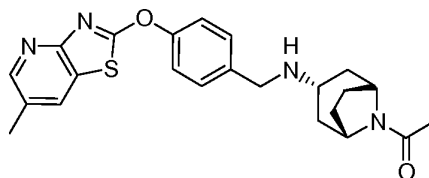


20

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,55 (d, J = 2,4, 1 H), 8,44 (d, J = 2,4, 1 H), 7,43 - 7,40 (m, 4H), 4,85 - 4,65 (m, 1 H), 2,94 - 2,90 (m, 2H), 2,72 - 2,68 (m, 4H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,09 - 1,85 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉FN₄OS, 358,13; m/z encontrada, 359,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 181: meso - (3 - exo) - 8 - Acetil - N - ([4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] fenil] metil) - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] octan - 3 - amina.

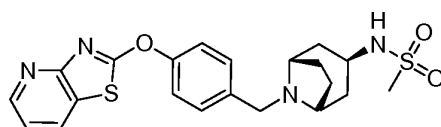
25



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,37 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,36 (br s, 4H), 4,69 (br s, 1 H), 4,14 (br s, 1 H), 3,81 (s, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1 H), 2,42 (s, 3H), 2,06 - 1,87 (m, 7H), 1,77 - 1,37 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₆N₄O₂S, 422,18; m/z encontrada, 423,0 [M + H]⁺.

30

Ejemplo 182: meso - N - [(3 - endo) - 8 - {[4 - [(1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il] oxil] fenil] metil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il] metanosulfonamida.

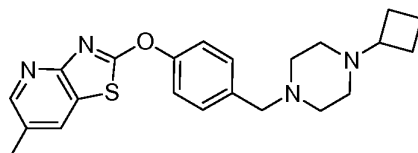


35

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,60 (d, J = 4,8, 1 H), 8,06 (d, J = 7,8, 1 H), 7,51 (d, J = 8,1, 2H), 7,40 (d, J = 8,1, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 1 H), 4,67 (br s, 1 H), 3,78 - 3,75 (m, 1 H), 3,60 (br s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 3,00 (br s, 3H), 2,35 - 2,16 (m, 4H), 1,97 - 1,77 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₄N₄O₃S₂, 444,13; m / z encontrada, 445,0 [M + H]⁺.

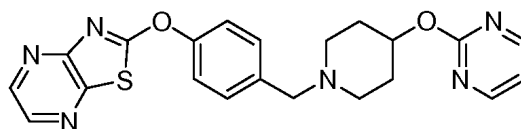
5

Ejemplo 183: 2 - ({4 - [(4 - ciclobutylpiperazina - 1 - il) metil] fenil} oxi) - 6 - metil[1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina.



10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,38 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,37 (br s, 4H), 3,59 (br s, 2H), 3,05 (br s, 2H), 2,75 (br s, 7H), 2,43 - 2,35 (m, 5H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,91 - 1,67 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₆N₄OS, 394,18; m / z encontrada, 395,0 [M + H]⁺.

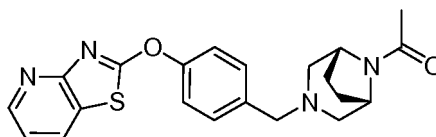
Ejemplo 184: 2 - [(4 - {[4 - (pirimidin - 2 - iloxi) piperidin - 1 - il] metil} fenil) oxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazina.



15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,52 - 8,50 (m, 3H), 8,35 (d, J = 2,1, 1 H), 7,47 (br s, 2H), 7,37 (d, J = 8,1, 2H), 6,92 (t, J = 4,5, 1 H), 5,12 (br s, 1 H), 3,61 (br s, 2H), 2,84 (br s, 2H), 2,41 (br s, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₀N₆O₂S, 420,14; m / z encontrada, 421,1 [M + H]⁺.

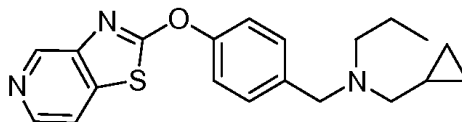
20 Ejemplo 185: meso - 2 - [(4 - {[8 - Acetil - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il] metil} fenil) oxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,56 (d, J = 3,9, 1 H), 8,12 - 8,03 (m, 1 H), 7,50 (d, J = 7,8, 2H), 7,40 (d, J = 8,4, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 1 H), 4,71 (br s, 1 H), 4,12 (br s, 1 H), 3,75 - 3,71 (m, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,55 (d, J = 9,9, 1 H), 2,42 (d, J = 10,2, 1 H), 2,25 - 1,85 (m, 7H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁ H₂₂N₄O₂S, 394,15; m / z encontrada, 395,1 [M + H]⁺.

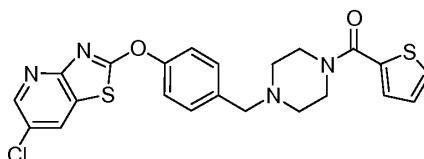
Ejemplo 186: N - (ciclopropilmetil) - N - {[4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - c] piridin - 2 - iloxi) fenil] metil} propan - 1 - amina.

30



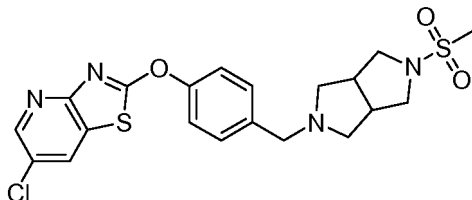
35 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,86 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 4,8, 1 H), 7,96 (d, J = 5,1, 1 H), 7,57 (d, J = 8,4, 2H), 7,44 (d, J = 8,4, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,70 - 2,45 (m, 4H), 1,67 - 1,59 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,2, 4H), 0,60 (d, J = 7,8, 2H), 0,19 (d, J = 4,5, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₃N₃OS, 353,16; m / z encontrada, 354,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 187: 6 - cloro - 2 - [(4 - {[4 - (2 - tienilcarbonil) piperazin - 1 - il] metil} fenil) oxi] [1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina.



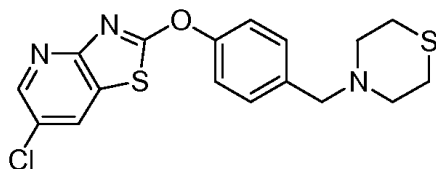
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,51 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,45 - 7,28 (m, 6H), 7,07 - 7,04 (m, 1 H), 3,80 (br s, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,54 (br s, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$, 470,06; m / z encontrada, 471,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- 5 Ejemplo 188: 6 - cloro - 2 - [(4 - {5 - (metilsulfonyl) hexahidropirrol [3, 4 - c] pirrol - 2 (1H) - il} metil} fenil) oxil] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



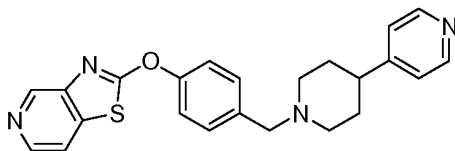
- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,51 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 2H), 3,12 (d, J = 9,9, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 5H), 2,69 (s, 2H), 2,48 (d, J = 9,0, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$, 464,07; m / z encontrada, 465,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 189: 6 - cloro - 2 - {4 - (tiomorfolin - 4 - ilmetil) fenil} oxil] [1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina.



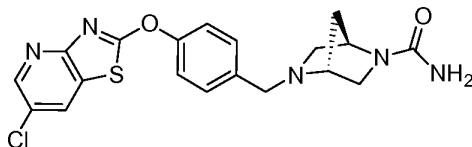
- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,48 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,40 - 7,31 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,92 - 2,69 (m, 8H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OS}_2$, 377,04; m / z encontrada, 378,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 190: 2 - ({4 - [(4 - piridin - 4 - ilpiperidin - 1 - il) metil] fenil} oxil] [1, 3] tiazol [4,5 - c] piridine.



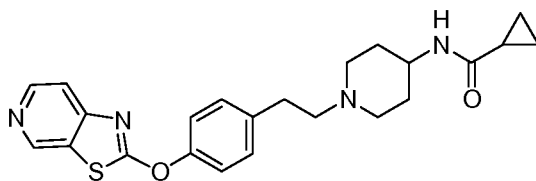
- 20 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 9,00 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 3,6, 2H), 8,45 (d, J = 5,1, 1 H), 7,66 (d, J = 5,4, 1 H), 7,48 (d, J = 8,1, 2H), 7,36 (d, J = 8,4, 2H), 7,17 (d, J = 5,1, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,12 (d, J = 1,1, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 1 H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 1,88 - 1,86 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$, 402,15; m / z encontrada, 403,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- 25 Ejemplo 191: (1R, 4R) - 5 - ({4 - [(6 - cloro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] fenil} metil) - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] heptano - 2 - carboxamida.



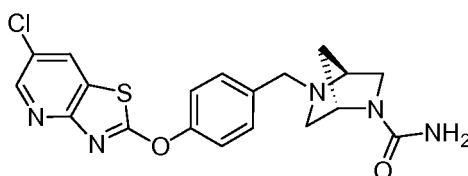
- 30 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,45 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,4, 2H), 7,41 (d, J = 8,4, 2H), 4,42 (s, 1 H), 3,92 (s, 2H), 3,72 (s, 1 H), 3,57 (d, J = 10,2, 1 H), 2,97 (d, J = 10,2, 1 H), 2,83 (d, J = 10,2, 1 H), 2,02 (d, J = 9,0, 1 H), 1,84 (d, J = 9,9, 1 H), 1,28 (br s, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$, 415,09; m / z encontrada, 416,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- 35 Ejemplo 192: N - (1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridin - 2 - iloxil) fenil] etil} piperidin - 4 - il) ciclopropanocarboxamida.



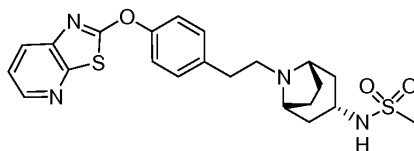
5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,97 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,39 - 7,33 (m, 4H), 3,90 - 3,70 (m, 1 H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,91 - 2,86 (m, 2H), 2,68 (br s, 2H), 2,26 (br s, 2H), 1,96 (d, $J = 11,7$, 2H), 1,80 - 1,50 (m, 2H), 1,30 - 1,10 (m, 1 H), 0,83 - 0,72 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z encontrada, 423,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 Ejemplo 193: (1S, 4S) - 5 - ({4 - [(6 - cloro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] fenil} metil) - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] heptano - 2 - carboxamida.



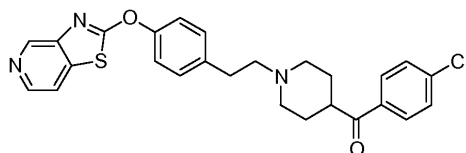
15 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,51 (d, $J = 1,8$, 1 H), 8,42 (d, $J = 1,8$, 1 H), 7,63 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,49 (d, $J = 8,1$, 2H), 4,53 (s, 1 H), 4,20 - 4,00 (m, 2H), 3,92 (s, 1 H), 3,66 (d, $J = 10,2$, 1 H), 3,41 (s, 1 H), 3,15 - 2,95 (m, 2H), 2,15 (d, $J = 7,6$, 1 H), 1,96 (d, $J = 9,9$, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$, 415,09; m/z encontrada, 416,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 194: meso - N - [(3 - exo) - 8 - {2 - [4 - [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] fenil} metil) - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il] metanosulfonamida.



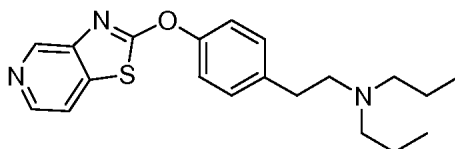
20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,40 (s, 1 H), 7,93 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,35 - 7,25 (m, 5H), 4,16 (br s, 1 H), 3,65 (br s, 1 H), 3,36 (br s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,84 - 2,81 (m, 2H), 2,66 - 2,61 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 4H), 1,73 - 1,65 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, 458,14; m/z encontrada, 459,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25 Ejemplo 195: (4 - clorofenil) (1 - {2 - [4 - [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxil] fenil} metil) piperidin - 4 - il) metanona.



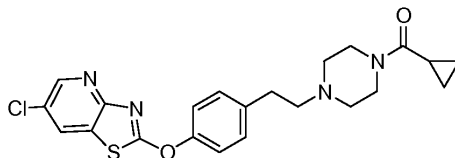
30 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,85 (s, 1 H), 8,39 (d, $J = 4,5$, 1 H), 8,0 (d, $J = 7,5$, 2H), 7,94 (d, $J = 4,5$, 1 H), 7,54 (d, $J = 7,8$, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 4H), 3,44 (s, 1 H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 2,92 (d, $J = 7,5$, 2H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 1,95 - 1,79 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$, 477,13; m/z encontrada, 478,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 196: N - Propil - N - {2 - [4 - [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxil] fenil} metil} propan - 1 - amina.



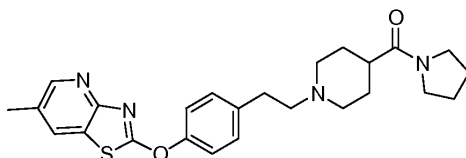
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,97 (s, 1 H), 8,49 (d, $J = 5,7$, 1 H), 7,65 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,41 - 7,32 (m, 4H), 2,86 - 2,74 (m, 4H), 2,54 (t, $J = 7,8$, 4H), 1,59 - 1,51 (m, 4H), 0,96 - 0,91 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$, 355,17; m/z encontrada, 356,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

5 Ejemplo 197: 6 - cloro - 2 - [(4 - {2 - [4 - (ciclopropilcarbonil) piperazin - 1 - il] etil} fenil) oxil] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



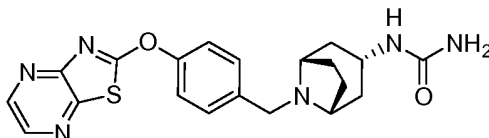
10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,49 (d, $J = 2,4$, 1 H), 7,99 (d, $J = 2$, 1 H), 7,34 - 7,24 (m, 4H), 3,69 (br s, 4H), 2,85 (br s, 2H), 2,64 (br s, 2H), 2,56 (br s, 4H), 1,76 - 1,72 (m, 1 H), 1,01 - 0,99 (m, 2H), 0,78 - 0,76 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$, 442,12; m/z encontrada, 443,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 198: 6 - Metil - 2 - [(4 - {2 - [4 - (pirrolidin - 1 - ilcarbonil) piperidin - 1 - il] etil} fenil) oxil] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



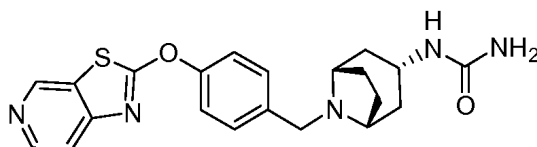
15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,38 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,30 - 7,24 (m, 4H), 3,49 - 3,44 (m, 5H), 3,08 (br s, 2H), 2,84 (br s, 2H), 2,60 (br s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,97 - 1,76 (m, 10H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 450,21; m/z encontrada, 451,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 Ejemplo 199: meso - 1 - {(3 - exo) - 8 - [4 - [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi] bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il} urea.



25 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,51 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,57 (d, $J = 7,8$, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$, 2H), 3,83 - 3,79 (m, 1 H), 3,62 (s, 2H), 3,19 (br s, 2H), 2,16 (br s, 4H), 1,96 (d, $J = 7,5$, 2H), 1,65 (d, $J = 14,4$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 410,15; m/z encontrada, 411,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

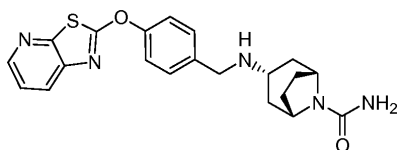
Ejemplo 200: meso - 1 - {(3 - exo) - 8 - [4 - [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi] bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il} urea.



30 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,97 (s, 1 H), 8,48 (d, $J = 5,7$, 1 H), 7,66 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,1$, 2H), 7,38 (d, $J = 8,1$, 2H), 3,81 (br s, 1 H), 3,62 (br s, 2H), 3,20 (br s, 2H), 2,14 (br s, 4H), 1,96 (d, $J = 7,5$, 2H), 1,65 (d, $J = 14,4$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z encontrada, 410,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

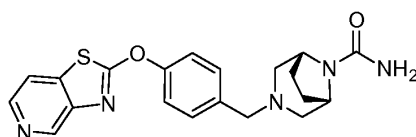
35 Ejemplo 201: meso - (3 - exo) - 3 - {[4 - [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi] bencil] amino} - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] octano - 8 - carboxamida.

40



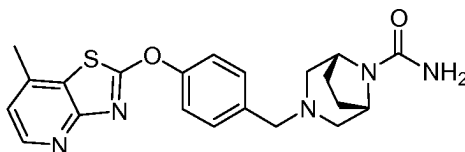
5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,43 (d, $J = 4,8$, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,1$, 1 H), 7,56 - 7,49 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 8,4$, 2H), 4,30 (br s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,22 - 3,05 (m, 1 H), 1,98 (d, $J = 7,5$, 4H), 3,46 (d, $J = 7,5$, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z encontrada, 410,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 202: meso - 3 - [4 - [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi]encil - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] octano - 8 - carboxamida.



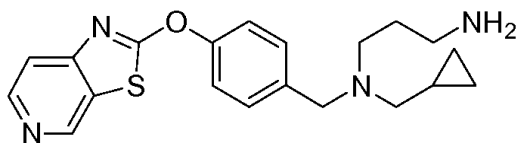
10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 9,00 (s, 1 H), 8,45 (d, $J = 5,1$, 1 H), 7,65 (d, $J = 5,1$, 1 H), 7,42 (d, $J = 7,8$, 2H), 7,33 (d, $J = 7,8$, 2H), 4,41 (br s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,67 (d, $J = 10,2$, 2H), 2,40 (d, $J = 10,2$, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 395,14; m/z encontrada, 396,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Ejemplo 203: meso - 3 - [4 - [7 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il]oxi]encil - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] octano - 8 - carboxamida.



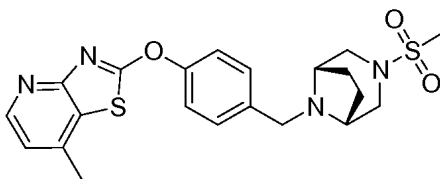
20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,43 (d, $J = 4,8$, 1 H), 7,36 (br s, 3H), 7,25 (br s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 4,39 (br s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 1 H), 3,50 (br s, 2H), 2,65 (d, $J = 10,5$, 1 H), 2,50 (br s, 3H), 2,37 (d, $J = 10,5$, 1 H), 2,04 - 1,91 (m, 3H), 1,26 - 1,21 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z encontrada, 410,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25 Ejemplo 204: N - (ciclopropilmetil) - N - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi)encil]propane - 1,3 - diamina hidrocólido.



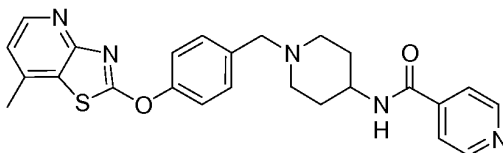
30 ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 9,46 (s, 1 H), 8,82 (br s, 1 H), 8,21 (br s, 1 H), 7,86 (br s, 2H), 7,75 (br s, 2H), 4,73 (br s, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,33 - 3,23 (m, 4H), 2,37 (br s, 2H), 1,39 - 1,31 (m, 1 H), 0,95 (br s, 2H), 0,54 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$, 368,17; m/z encontrada, 369,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 205: meso - 7 - Metil - 2 - (4 - ([3 - (metilsulfonil) - 3,8 - diazabicyclo [3, 2, 1] oct - 8 - il] metil} fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



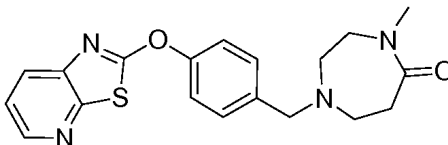
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,44 (d, J = 5,1, 1 H), 7,55 - 7,38 (m, 4H), 7,02 (br s, 1 H), 3,53 (br s, 2H), 3,43 (d, J = 9,6, 2H), 3,27 (br s, 2H), 2,96 (d, J = 10,2, 2H), 2,78 (br s, 3H), 2,51 (br s, 3H), 2,01 (br s, 2H), 1,90 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₄N₄O₃S₂, 444,13; m/z encontrada, 445,1 [M + H]⁺.

5 Ejemplo 206: N - (1 - {4 - [(7 - Metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] bencil} piperidin - 4 - il) piridina - 4 - carboxamida.



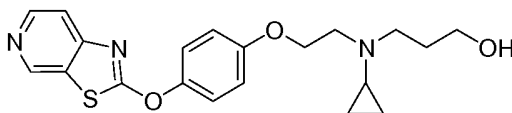
10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,77 (d, J = 5,7, 2H), 8,46 (d, J = 4,8, 1 H), 7,65 (d, J = 6,0, 2H), 7,56 (br s, 2H), 7,44 (d, J = 8,4, 2H), 7,06 (d, J = 4,8, 1 H), 6,38 (br s, 1 H), 4,13 (br s, 1 H), 3,81 (br s, 2H), 3,52 - 3,48 (m, 1 H), 3,15 (br s, 2H), 2,54 (s, 4H), 2,12 - 1,97 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₅N₅O₂S, 459,17; m/z encontrada, 460,1 [M + H]⁺.

15 Ejemplo 207: 4 - Metil - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 1, 4 - diazepam - 5 - ona.



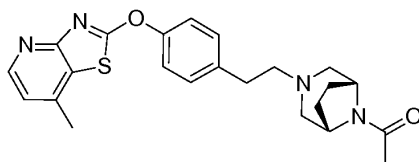
20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,40 (d, J = 3,9, 1 H), 7,92 (d, J = 8,1, 1 H), 7,42 (d, J = 8,1, 2H), 7,32 (d, J = 7,8, 3H), 3,61 (br s, 2H), 3,45 (br s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,68 - 2,62 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₀N₄O₂S, 368,13; m/z encontrada, 369,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 208: 3 - (ciclopropil {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - iloxi) fenoxil] etil} amino) propan - 1 - ol.



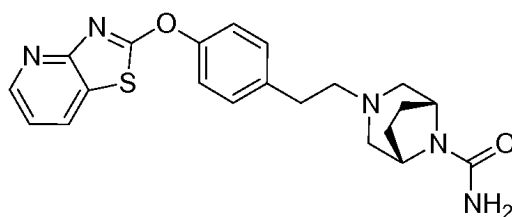
25 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,99 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 5,7, 1 H), 7,69 (d, J = 5,7, 1 H), 7,37 (d, J = 9,0, 2H), 7,10 (d, J = 9,0, 2H), 4,25 (t, J = 5,7, 2H), 3,67 (t, J = 6,3, 2H), 3,11 (t, J = 5,7, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 2H), 1,97 - 1,87 (m, 1 H), 1,85 - 1,80 (m, 2H), 0,63 - 0,50 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₃N₃O₃S, 385,15; m/z encontrada, 386,1 [M + H]⁺.

30 Ejemplo 209: meso - 2 - (4 - (2 - [8 - Acetil - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il] etil} fenoxi) - 7 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



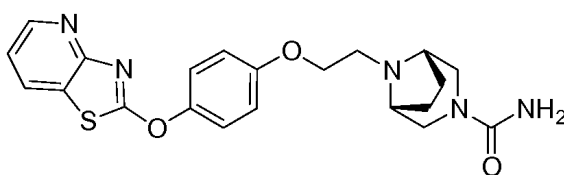
35 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,26 (d, J = 5,1, 1 H), 7,30 (d, J = 8,7, 2H), 7,24 (d, J = 8,7, 2H), 7,09 (d, J = 5,1, 1 H), 4,42 (br s, 1 H), 4,10 (br s, 1 H), 2,76 (d, J = 6,9, 2H), 2,70 (d, J = 11,1, 2H), 2,59 (d, J = 5,1, 1 H), 2,54 (d, J = 6,9, 1 H), 2,42 (s, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,98 - 1,70 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₆N₄O₂S, 422,18; m/z encontrada, 423,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 210: meso - 3 - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenil] etil} - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] octano - 8 - carboxamida hidrocólido.



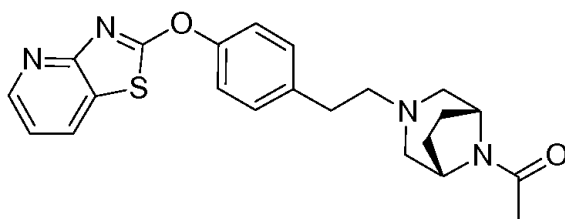
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,44 (d, J = 4,8, 1 H), 8,28 (d, J = 9,0, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 3,78 (d, J = 14,4, 4H), 3,19 (s, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,10 (br s, 2H), 1,82 (d, J = 8,1, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₃N₅O₂S, 409,16; m/z encontrada, 410,1 [M + H]⁺.

5 Ejemplo 211: meso-8-(2-(4-((1,3) tiazol [4, 5 – b] piridin - 2 – iloxi) fenox] etil) - 3,8 - diazabicyclo [3, 2, 1] octano - 3 - carboxamida.



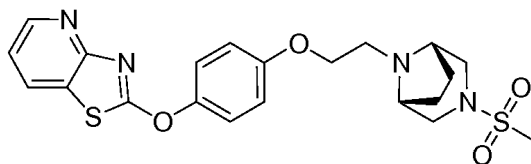
10 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,52 (d, J = 5,1, 1 H), 8,32 (d, J = 7,8, 1 H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 7,12 (d, J = 9,3, 2H), 4,24 (d, J = 5,4, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,46 (br s, 1 H), 3,18 - 3,11 (m, 3H), 2,89 (d, J = 5,4, 2H), 2,07 (d, J = 9,6, 2H), 1,73 (d, J = 7,8, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₃N₅O₃S, 425,15; m/z encontrada, 426,1 [M + H]⁺.

15 Ejemplo 212: meso-2-(4-(2-(8-Acetil - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 – il) etil) fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



20 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,38 (d, J = 4,2, 1 H), 8,19 (d, J = 6,9, 1 H), 7,31 - 7,21 (m, 5H), 4,44 (br s, 1 H), 4,11 (br s, 1 H), 2,78 - 2,68 (m, 4H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,21 - 2,15 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,80 - 1,69 (m, 4H).. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₂S, 408,16; m/z encontrada, 409,2 [M + H]⁺.

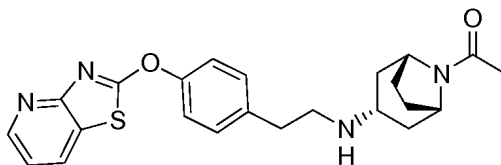
Ejemplo 213: meso-2-(4-(2-(3-(Metilsulfonil) - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] oct - 8 - il) etoxi) fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,56 - 8,54 (m, 1 H), 8,02 - 7,99 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 9,0, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 9,3, 2H), 4,13 - 4,08 (m, 2H), 3,44 - 3,40 (m, 4H), 2,99 (d, J = 9,3, 2H), 2,69 (br s, 5H), 2,04 - 1,86 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₄N₄O₄S₂, 460,12; m/z encontrada, 461,1 [M + H]⁺.

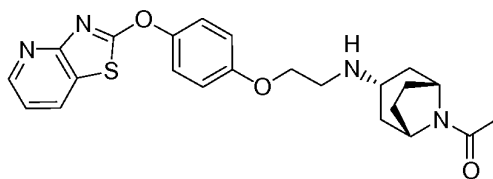
30 Ejemplo 214: meso-(3-exo)-8-Acetil - N-(2-(4-((1,3) tiazol [5, 4 – b] piridin - 2 – iloxi) fenil) etil) - 8 – azabicyclo [3, 2, 1] octan - 3 - amina.

35



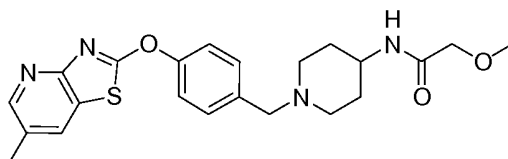
5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,47 (d, $J = 3,9$, 1 H), 8,29 (d, $J = 7,8$, 1 H), 7,36 - 7,30 (m, 5H), 4,60 (br s, 1 H), 4,30 (br s, 1 H), 3,23 - 3,05 (m, 1 H), 2,85 - 2,69 (m, 4H), 2,28 (s, 1 H), 2,28 - 1,56 (m, 9H), 1,47 - 1,27 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z encontrada, 423,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 215: meso - (3 - exo) - 8 - Acetil - N - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - iloxi) fenil] etil} - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] octan - 3 - amino hidrocloreto.



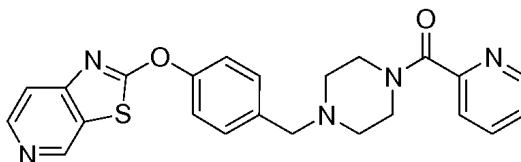
10 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 9,05 (dd, $J = 8,1$, 1,5, 1 H), 8,76 (dd, $J = 6,0$, 1,5, 1 H), 7,90 - 7,85 (m, 1 H), 7,53 (d, $J = 9,3$, 2H), 7,26 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,78 (br s, 1 H), 4,53 (br s, 1 H), 4,43 - 4,39 (m, 2H), 3,92 (br s, 1 H), 3,60 - 3,58 (m, 2H), 2,23 - 2,20 (m, 6H), 2,07 - 1,82 (m, 5H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 438,17; m/z encontrada, 439,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Ejemplo 216: 2 - metoxi - N - (1 - {4 - [(6 - methyl [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] bencil} piperidin - 4 - il) acetamida.



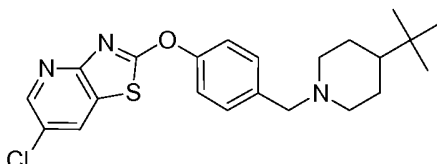
20 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,30 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,47 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,37 (d, $J = 8,4$, 2H), 3,86 (s, 1 H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,90 (d, $J = 11,7$, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,63 - 1,57 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 426,17; m/z encontrada, 427,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25 Ejemplo 217: 2 - (4 - {4 - (piridin - 2 - ilcarbonil) piperazin - 1 - il} metil} fenoxi) [1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridina.



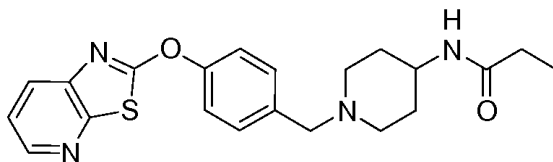
30 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,99 (s, 1 H), 8,61 (d, $J = 4,5$, 1 H), 8,50 (d, $J = 5,7$, 1 H), 7,98 (t, $J = 7,8$, 1 H), 7,68 - 7,49 (m, 5H), 7,41 (d, $J = 8,4$, 2H), 3,84 (br s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,51 (br s, 2H), 2,63 (br s, 2H), 2,51 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 431,14; m/z encontrada, 432,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 218: 2 - {4 - [(4 - tert - Butilpiperidin - 1 - il) metil] fenoxi} - 6 - cloro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



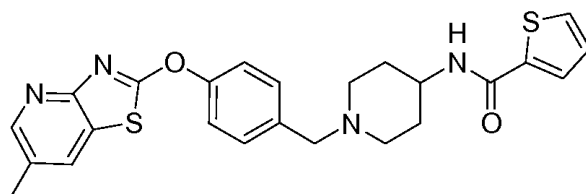
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,50 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,40 (br s, 2H), 7,34 (d, J = 8,1, 2H), 3,51 (br s, 2H), 2,95 (br s, 2H), 1,91 (br s, 2H), 1,65 (d, J = 12,6, 2H), 1,32 (br s, 2H), 0,99 (br s, 1 H), 0,86 (s, 9H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₆ClN₃OS, 415,15; m/z encontrada, 416,2 [M + H]⁺.

5 Ejemplo 219: N - {1 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] piperidin - 4 - il} propanamida.



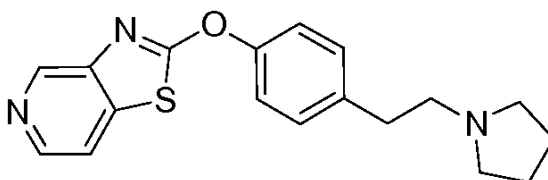
10 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,39 (br s, 1 H), 7,98 (br s, 1 H), 7,51 - 7,35 (m, 5H), 3,58 - 3,45 (m, 3H), 2,89 (br s, 2H), 2,18 - 2,12 (m, 4H), 1,83 (br s, 2H), 1,52 (d, J = 11,4, 2H), 1,13 - 1,07 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₄N₄O₂S, 396,16; m/z encontrada, 397,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 220: N - (1 - {4 - {(6 - Methyl [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil} bencil] piperidin - 4 - il} tiofeno - 2 - carboxamida.



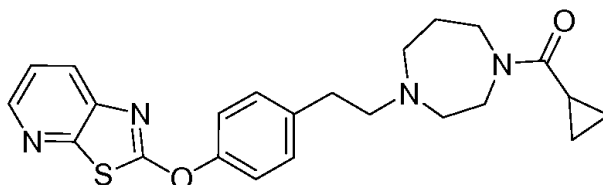
15 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,27 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 3,3, 1 H), 7,59 (d, J = 4,8, 1 H), 7,46 (d, J = 9,0, 2H), 7,36 (d, J = 7,8, 2H), 7,07 (t, J = 3,9, 1 H), 3,86 - 3,79 (m, 1 H), 3,56 (s, 2H), 2,93 (d, J = 11,4, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 1,89 (d, J = 11,4, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₄N₄O₂S₂, 464,13; m/z encontrada, 465,1 [M + H]⁺.

20 Ejemplo 221 : 2 - [4 - (2 - pirrolidin - 1 - iletil) fenoxil] [1, 3] tiazol [4, 5 - c] piridina.



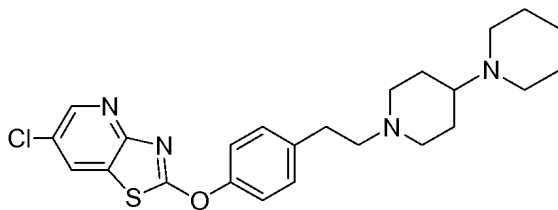
25 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,81 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7, 1 H), 7,93 (d, J = 5,7, 1 H), 7,45 - 7,36 (m, 4H), 3,23 - 3,01 (m, 8H), 1,97 (br s, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉N₃OS, 325,12; m/z encontrada, 326,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 222: 2 - (4 - {2 - [4 - (ciclopropilcarbonil) - 1, 4 - diazepan - 1 - il] etil} fenoxil) [1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridina.



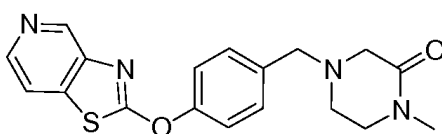
30 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,41 (d, J = 4,5, 1 H), 8,01 (d, J = 6,9, 1 H), 7,50 - 7,45 (m, 1 H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 2,96 - 2,75 (m, 8H), 2,01 - 1,86 (m, 3H), 0,89 - 0,80 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₆N₄O₂S, 422,18; m/z encontrada, 423,2 [M + H]⁺.

35 Ejemplo 223: 1' - (2 - {4 - [(6 - cloro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] fenil} etil) - 1,4' - bipiperidina.



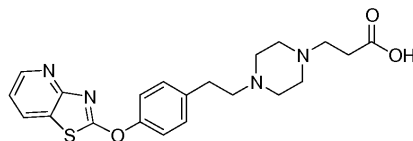
5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,50 (d, $J = 2,4$, 1 H), 7,99 (d, $J = 2,4$, 1 H), 7,32 - 7,27 (m, 4H), 3,08 (d, $J = 11,4$, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 7H), 2,06 - 1,46 (m, 12H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{OS}$, 456,18; m/z encontrada, 457,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 224: 1 - Metil - 4 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - c] piridin - 2 - iloxi) bencil] piperazin - 2 - ona.



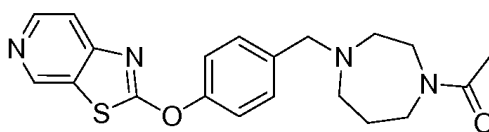
10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,97 (br s, 1 H), 8,41 (d, $J = 3,3$, 1 H), 7,62 (d, $J = 5,1$, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,31 (d, $J = 8,4$, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,31 (t, $J = 5,4$, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,69 (t, $J = 5,4$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 354,12; m/z encontrada, 355,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Ejemplo 225: 3 - (4 - {2 - [4 - [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi] fenil} etil} piperazin - 1 - il) ácido propanoico hidróclorido.



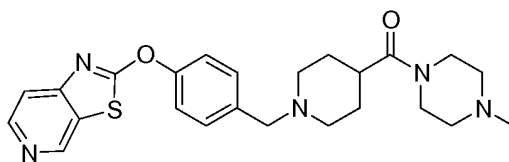
20 ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 8,34 - 8,29 (m, 1 H), 8,18 - 8,11 (m, 1 H), 7,35 - 7,22 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 7,8$, 3H), 3,18 - 3,07 (m, 12H), 2,95 (d, $J = 8,1$, 2H), 2,53 - 2,49 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 412,16; m/z encontrada, 413,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 226: 2 - {4 - [(4 - Acetil - 1, 4 - diazepan - 1 - il) metil] fenoxi} [1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridina.



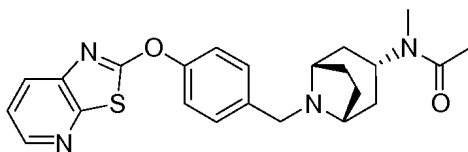
25 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,99 (s, 1 H), 8,50 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,66 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4$, 2H), 3,73 (d, $J = 6,0$, 2H), 3,65 - 3,60 (m, 4H), 2,79 (d, $J = 4,8$, 2H), 2,71 (d, $J = 4,8$, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 382,15; m/z encontrada, 383,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30 Ejemplo 227: 2 - [4 - ({4 - [(4 - Metilpiperazin - 1 - il) carbonil] piperidin - 1 - il} metil) fenoxi] [1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridina.



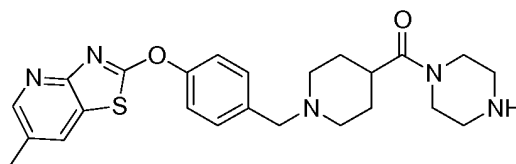
35 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,98 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,51 - 8,48 (m, 1 H), 7,68 - 7,65 (m, 1 H), 7,51 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$, 2H), 3,60 (s, 6H), 2,98 (d, $J = 9,9$, 2H), 2,69 (br s, 1 H), 2,44 (d, $J = 13,8$, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (t, $J = 11,4$, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 451,20; m/z encontrada, 452,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 228: meso - N - Metil - N - {(3 - exo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il} acetamida.



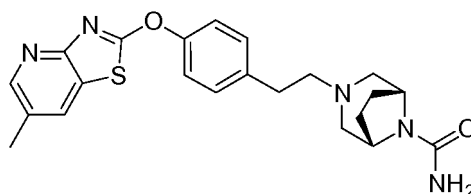
5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,40 (d, $J = 3,3$, 1 H), 7,94 (d, $J = 8,1$, 1 H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 3H), 3,49 - 3,45 (m, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,76 (d, $J = 17,7$, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 5H), 2,03 (d, $J = 15,3$, 2H), 1,57 - 1,51 (m, 3H), 1,36 - 1,15 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z encontrada, 423,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 Ejemplo 229: 6 - Metil - 2 - (4 - {[4 - (piperazin - 1 - ilcarbonil) piperidin - 1 - il] metil} fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina hidrocólido.



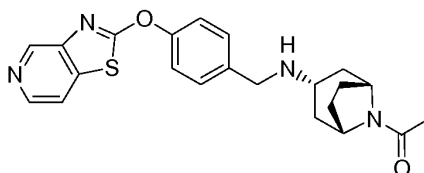
15 ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 8,48 (d, $J = 3,0$, 2H), 7,80 (d, $J = 8,7$, 2H), 7,67 (d, $J = 8,7$, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,05 (d, $J = 5,1$, 2H), 3,97 (d, $J = 4,8$, 2H), 3,78 (d, $J = 12,3$, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 5H), 3,31 - 3,22 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,19 (d, $J = 10,2$, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 451,20; m/z encontrada, 452,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 Ejemplo 230: meso - 3 - (2 - {4 - [(6 - Metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] fenil} etil) - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] octano - 8 - carboxamida.



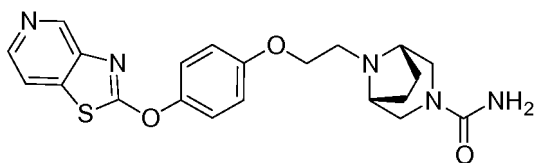
25 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,34 (d, $J = 2,1$, 1 H), 8,13 (d, $J = 1,8$, 1 H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 4,21 (br s, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 4H), 2,67 - 2,62 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,34 (d, $J = 10,5$, 2H), 1,85 (d, $J = 1,8$, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 423,17; m/z encontrada, 424,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 231: meso - (3 - exo) - 8 - Acetil - N - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - c] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] octano - 3 - amina.



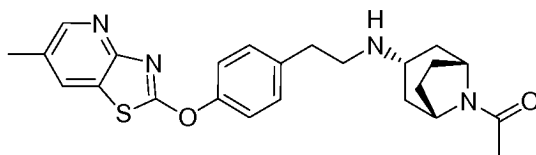
30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,96 (s, 1 H), 8,41 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,62 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,30 (d, $J = 8,4$, 2H), 4,69 (br s, 1 H), 4,14 (br s, 1 H), 3,85 (s, 2H), 3,81 - 3,04 (m, 1 H), 2,10 - 1,22 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,16; m/z encontrada, 409,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

35 Ejemplo 232: meso - 8 - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - c] piridin - 2 - iloxi) fenoxi] etil} - 3,8 - diazabicyclo [3, 2, 1] octano - 3 - carboxamida.



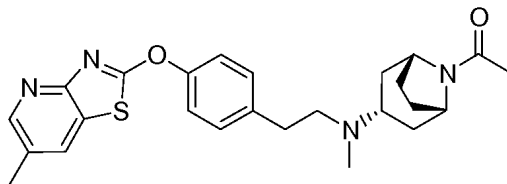
5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 9,18 (br s, 1 H), 8,75 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,22 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,55 - 4,51 (m, 2H), 4,31 (br s, 2H), 4,05 (d, $J = 13,8$, 2H), 3,68 (br s, 2H), 3,55 (d, $J = 13,8$, 2H), 2,55 - 2,35 (m, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 425,15; m/z encontrada, 426,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 233: meso-(3-exo)-8-Acetil-N-(2-{4-[(6-metil [1,3] tiazol [4,5-b] piridin-2-il) oxil] fenil} etil)-8-azabicyclo [3,2,1] octan-3-amina.



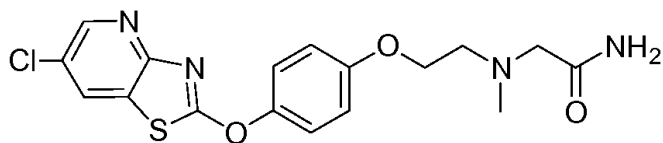
10 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,36 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,44 (br s, 4H), 4,70 - 4,68 (m, 1 H), 4,43 - 4,39 (m, 1 H), 3,55 - 3,46 (m, 1 H), 3,18 - 3,13 (m, 2H), 3,01 - 2,96 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,14 - 1,50 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 436,19; m/z encontrada, 437,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Ejemplo 234: meso-(3-exo)-8-Acetil-N-metil-N-(2-{4-[(6-metil [1,3] tiazol [4,5-b] piridin-2-il) oxil] fenil} etil)-8-azabicyclo [3,2,1] octan-3-amina.



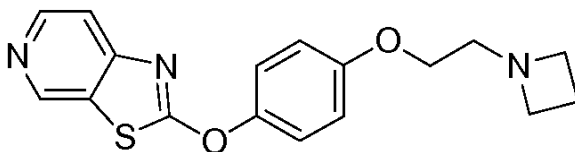
20 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,35 (d, $J = 1,8$, 1 H), 8,15 (d, $J = 1,2$, 1 H), 7,43 - 7,35 (m, 4H), 4,68 - 4,66 (m, 1 H), 4,37 - 4,34 (m, 1 H), 3,16 - 3,12 (m, 1 H), 2,90 - 2,84 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 - 1,61 (m, 8H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 450,21; m/z encontrada, 451,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 235: N²-(2-{4-[(6-cloro [1,3] tiazol [4,5-b] piridin-2-il) oxil] fenoxil} etil)-N²-metilglicinamida.



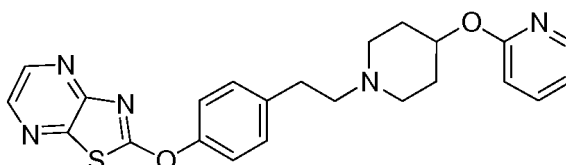
25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,51 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,00 (d, $J = 1,8$, 1 H), 7,33 (d, $J = 9,0$, 2H), 6,96 (d, $J = 8,7$, 2H), 5,47 (br s, 1 H), 4,12 (br s, 2H), 3,22 (br s, 2H), 2,96 (br s, 2H), 2,49 (br s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$, 392,07; m/z encontrada, 393,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30 Ejemplo 236: 2-[4-(2-Azetidin-1-iletoxi) fenoxil] [1,3] tiazol [5,4-c] piridina.



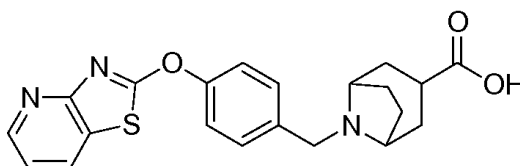
35 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,95 (s, 1 H), 8,47 (d, $J = 5,7$, 1 H), 7,64 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,7$, 2H), 7,04 (d, $J = 8,7$, 2H), 4,05 - 4,01 (m, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 4H), 2,91 (t, $J = 5,1$, 2H), 2,21 - 2,10 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 327,11; m/z encontrada, 328,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 237: 2 - (4 - {2 - [4 - (piridin - 2 - iloxi) piperidin - 1 - il] etil} fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazina.



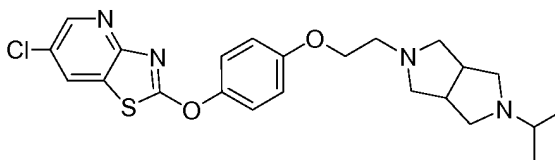
5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,50 (d, $J = 2,1$, 1 H), 8,39 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,08 (d, $J = 3,9$, 1 H), 7,67 - 7,62 (m, 1 H), 7,42 - 7,34 (m, 4H), 6,92 - 6,87 (m, 1 H), 6,75 (d, $J = 8,1$, 1 H), 5,13 - 5,02 (m, 1 H), 2,94 - 2,88 (m, 4H), 2,70 - 2,64 (m, 2H), 2,50 - 2,44 (m, 2H), 2,18 - 2,05 (m, 2H), 1,87 - 1,81 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 433,16; m/z encontrada, 434,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 Ejemplo 238: meso - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] octano - 3 - ácido carboxílico hidrocloreto.



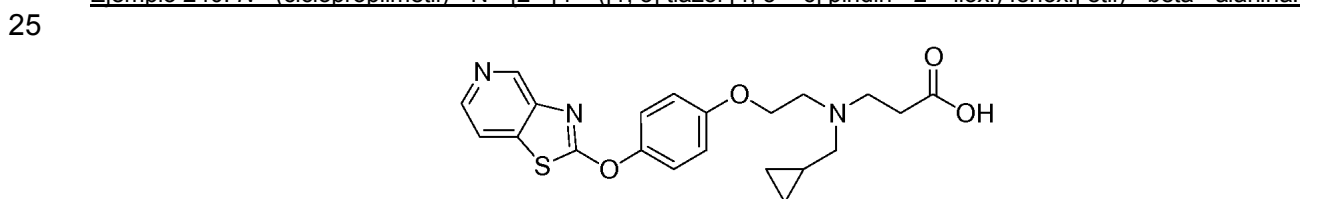
15 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,49 (d, $J = 3,9$, 1 H), 8,34 (d, $J = 7,2$, 1 H), 7,74 (d, $J = 7,2$, 2H), 7,58 (d, $J = 7,2$, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 1 H), 4,31 (s, 2H), 4,01 (br s, 2H), 2,93 (br s, 1 H), 2,46 (br s, 2H), 2,22 - 1,95 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 395,13; m/z encontrada, 396,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 239: 6 - cloro - 2 - (4 - {2 - [5 - (1 - metiletil) hexahidropirrolor [3, 4 - c] pirrol - 2(1H) - il] etoxi} fenoxi) [1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina.



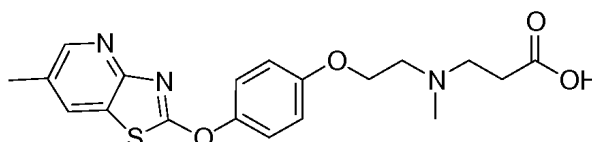
20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,50 (d, $J = 2,1$, 1 H), 7,98 (d, $J = 1,8$, 1 H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,11 (t, $J = 5,7$, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 4H), 2,71 - 2,66 (m, 4H), 2,53 - 2,45 (m, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 3H), 1,09 (d, $J = 6,3$, 6H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$, 458,15; m/z encontrada, 459,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 240: N - (ciclopropilmetil) - N - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - c] piridin - 2 - iloxi) fenoxi] etil} - beta - alanina.



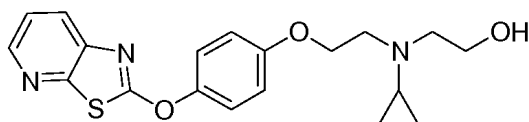
30 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,85 (s, 1 H), 8,39 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,94 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,41 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,20 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,46 (t, $J = 4,8$, 2H), 3,72 (t, $J = 4,8$, 2H), 3,51 (t, $J = 6,3$, 2H), 3,20 (d, $J = 7,5$, 2H), 2,65 (t, $J = 6,3$, 2H), 1,31 - 1,26 (m, 1 H), 0,83 - 0,75 (m, 2H), 0,58 - 0,45 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 413,14; m/z encontrada, 414,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 241: N - Metil - N - (2 - {4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] fenoxi} etil) - beta - alanina.



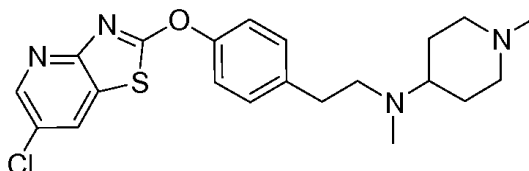
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 10,27 (br s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 5,7, 2H), 6,94 (d, J = 8,4, 2H), 4,28 (br s, 2H), 3,35 (br s, 2H), 3,21 (br s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,65 (br s, 2H), 2,41 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₁N₃O₄S, 387,13; m / z encontrada, 388,1 [M + H]⁺.

5 Ejemplo 242: 2 - (ciclopropil {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - iloxi) fenoxi] etil} amino) etanol.



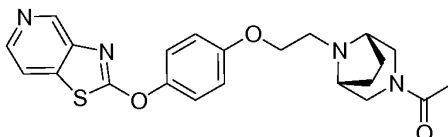
10 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,38 (d, J = 3,3, 1 H), 7,99 (d, J = 6,9, 1 H), 7,48 - 7,43 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 9,0, 2H), 7,06 (d, J = 9,0, 2H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,72 (t, J = 6,3, 2H), 3,11 (t, J = 5,7, 2H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 2,02 - 1,98 (m, 1 H), 0,57 - 0,47 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₁N₃O₃S, 371,13; m / z encontrada, 372,1 [M + H]⁺.

15 Ejemplo 243: N - (2 - {4 - [(6 - cloro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] fenil} etil) - N, 1 - dimetilpiperidin - 4 - amina.



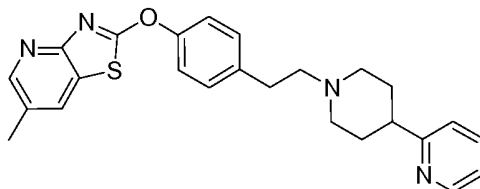
20 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,51 (d, J = 2,4, 1 H), 8,46 (d, J = 2,4, 1 H), 7,45 - 7,37 (m, 4H), 3,02 - 2,83 (m, 7H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,20 - 2,00 (m, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,67 - 1,62 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₅ClN₄OS, 416,14; m / z encontrada, 417,2 [M + H]⁺.

25 Ejemplo 244: meso - 2 - (4 - {2 - [3 - Acetil - 3, 8 - diazabicyclo [3, 2, 1] oct - 8 - il] etoxi} fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - c] piridina.



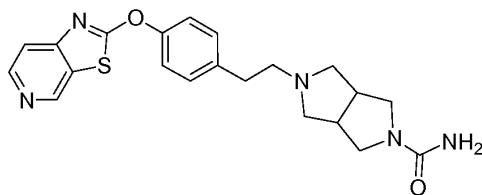
30 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,85 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 5,4, 1 H), 7,93 (d, J = 5,7, 1 H), 7,36 (d, J = 8,7, 2H), 7,10 (d, J = 9,3, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 4,11 (d, J = 12,9, 1 H), 3,65 - 3,55 (m, 1 H), 3,50 - 3,40 (m, 3H), 2,96 - 2,85 (m, 3H), 2,20 - 1,95 (m, 5H), 1,69 - 1,59 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₃S, 424,16; m / z encontrada, 425,2 [M + H]⁺.

35 Ejemplo 245: 6 - Metil - 2 - {4 - [2 - (4 - piridin - 2 - il)piperidin - 1 - il] etil} fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



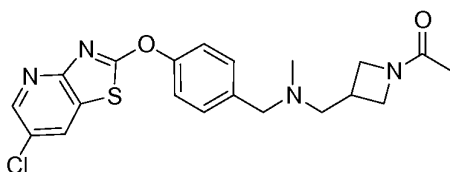
40 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,45 (d, J = 4,5, 1 H), 8,31 (br s, 1 H), 8,11 (br s, 1 H), 7,81 - 7,76 (m, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 5H), 7,28 - 7,23 (m, 1 H), 3,40 - 3,20 (m, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 2,75 - 2,71 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₆N₄OS, 430,18; m / z encontrada, 431,1 [M + H]⁺.

45 Ejemplo 246: 5 - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridin - 2 - iloxi) fenil] etil} hexahidropirrol [3, 4 - c] pirrolo - 2(1H) - carboxamida.



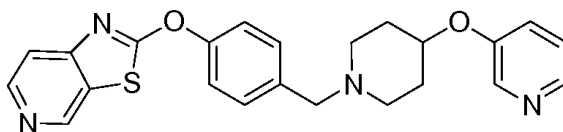
5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,99 (s, 1 H), 8,50 (d, $J = 5,7$, 1 H), 7,67 (d, $J = 5,7$, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,34 (d, $J = 8,7$, 2H), 3,57 - 3,51 (m, 2H), 3,36 - 3,15 (m, 2H), 2,91 - 2,87 (m, 6H), 2,76 - 2,71 (m, 2H), 2,49 (d, $J = 6,0$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z encontrada, 410,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 247: 1 - (1 - Acetilazetidina - 3 - il) - N - (4 - [(6 - cloro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] bencil) - N - metilmetanamina.



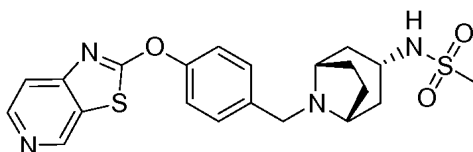
10 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,50 (d, $J = 2,1$, 1 H), 8,43 (d, $J = 2,4$, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,62 (d, $J = 8,7$, 2H), 4,48 - 4,42 (m, 3H), 4,25 - 4,04 (m, 2H), 3,83 - 3,78 (m, 1 H), 3,60 (br s, 2H), 3,38 - 3,26 (m, 1 H), 2,86 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$, 416,11; m/z encontrada, 417,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Ejemplo 248: 2 - (4 - {[4 - (piridin - 3 - iloxi) piperidin - 1 - il] metil} fenoxil) [1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridina.



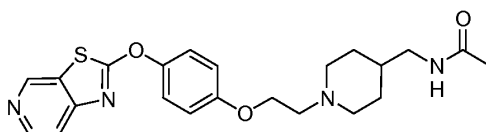
20 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,99 (s, 1 H), 8,51 (d, $J = 5,4$, 1 H), 8,24 (d, $J = 2,7$, 1 H), 8,12 (d, $J = 4,2$, 1 H), 7,68 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,54 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,48 - 7,34 (m, 4H), 4,56 - 4,53 (m, 1 H), 3,65 (s, 2H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,06 - 2,05 (m, 2H), 1,89 - 1,83 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 418,15; m/z encontrada, 419,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 249: meso - N - {(3 - exo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il} metanosulfonamida.



25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,93 (s, 1 H), 8,56 (d, $J = 5,4$, 1 H), 7,61 (d, $J = 5,7$, 1 H), 7,50 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,32 (d, $J = 8,4$, 2H), 4,25 (br s, 1 H), 3,67 - 3,58 (m, 3H), 3,28 (br s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,10 - 2,06 (m, 2H), 1,94 - 1,89 (m, 2H), 1,90 - 1,68 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, 444,13; m/z encontrada, 445,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

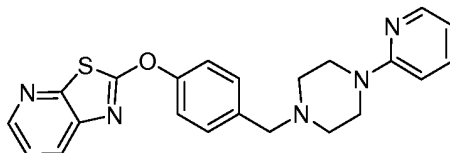
30 Ejemplo 250: N - [(1 - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [5, 4 - c] piridin - 2 - iloxi) fenoxil] etil} piperidin - 4 - il) metil] acetamida.



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,97 (s, 1 H), 8,50 (d, $J = 5,7$, 1 H), 7,67 (d, $J = 5,7$, 1 H), 7,36 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,10 (d, $J = 9,3$, 2H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 4H), 2,95 (br s, 2H), 2,29 (br s, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,78 (d, $J = 12,6$,

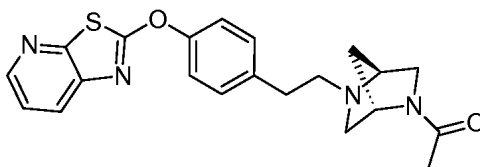
2H), 1,58 (br s, 1 H), 1,39 - 1,32 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₆N₄O₃S, 426,17; m/z encontrada, 427,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 251: 2 - {4 - [(4 - Piridin - 2 - il)piperazina - 1 - il] metil} fenoxi} [1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridina.



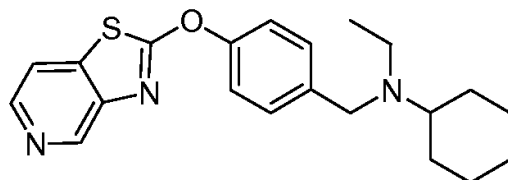
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,42 (d, J = 5,1, 1 H), 8,09 (d, J = 3,3, 1 H), 8,02 (d, J = 6,9, 1 H), 7,60 - 7,48 (m, 4H), 7,44 (d, J = 12,6, 2H), 6,84 (d, J = 8,7, 1 H), 6,71 - 6,67 (m, 1 H), 3,66 (s, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 5H), 2,65 - 2,62 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₁N₅OS, 403,15; m/z encontrada, 404,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 252: 2 - (4 - {2 - [(1R, 4R) - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il] etil} fenoxi) [1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridina.



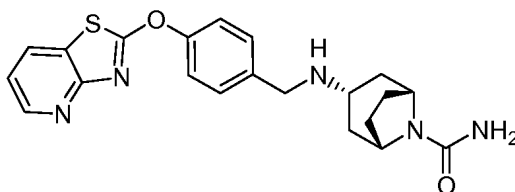
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,44 (d, J = 4,5, 1 H), 8,04 (d, J = 8,1, 1 H), 7,53 - 7,49 (m, 1 H), 7,44 (d, J = 8,4, 2H), 7,36 (d, J = 8,7, 2H), 4,71 (s, 0,5H), 4,50 (s, 0,5H), 3,76 - 3,62 (m, 3H), 3,48 - 3,26 (m, 2H), 3,09 - 2,95 (m, 1 H), 2,89 (s, 3H), 2,77 - 2,71 (m, 1 H), 2,14 (s, 1 H), 2,04 (s, 2H), 2,01 - 1,78 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₂N₄O₂S, 394,15; m/z encontrada, 395,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 253: N - Etil - N - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - c] piridin - 2 - iloxi) bencil] ciclohexanamina.



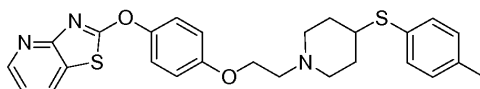
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9,00 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 4,8, 1 H), 7,62 (d, J = 5,1, 1 H), 7,46 (d, J = 7,5, 2H), 7,27 (d, J = 8,4, 2H), 3,64 (br s, 2H), 2,54 (t, J = 6,6, 3H), 1,81 (br s, 4H), 1,63 (d, J = 1,4, 1 H), 1,27 - 1,06 (m, 5H), 1,01 - 0,96 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₅N₃OS, 367,18; m/z encontrada, 368,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 254: meso - (3 - exo) - 3 - {4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil} amino} - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] octano - 8 - carboxamida.



¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,52 (d, J = 3,6, 1 H), 8,33 (d, J = 6,3, 1 H), 7,54 (d, J = 8,4, 2H), 7,44 (d, J = 8,7, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 1 H), 4,30 (br s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 1 H), 2,01 - 1,97 (m, 4H), 1,73 (d, J = 7,5, 2H), 1,60 (t, J = 10,8, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₃N₅O₂S, 409,16; m/z encontrada, 410,1 [M + H]⁺.

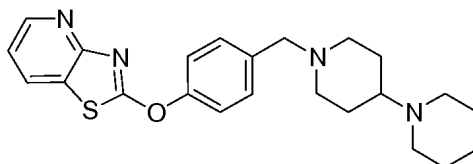
Ejemplo 255: 2 - [4 - (2 - {4 - [(4 - Metilfenil) sulfanil] piperidin - 1 - il} etoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina.



El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,9, 1,7, 1\text{ H}$), 8,00 (dd, $J = 7,9, 1,7, 1\text{ H}$), 7,36 - 7,28 (m, 4H), 7,19 (dd, $J = 7,9, 4,9, 1\text{ H}$), 7,11 (m, 2H), 6,96 - 6,91 (m, 2H), 4,15 (t, $J = 5,7, 2\text{H}$), 3,12 - 2,99 (m, 3H), 2,90 (t, $J = 5,6, 2\text{H}$), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, 477,2; m/z encontrada, 478,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

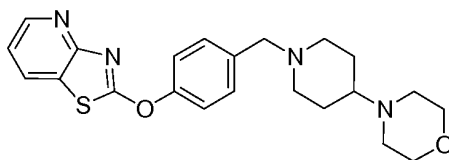
Los ejemplos 256 a 264 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 82.

Ejemplo 256: 1' - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 1, 4' - bipiperidina.



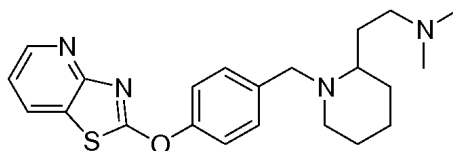
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,7, 1\text{ H}$), 8,01 (dd, $J = 7,9, 1,7, 1\text{ H}$), 7,41 - 7,32 (m, 4H), 7,19 (dd, $J = 7,9, 4,8, 1\text{ H}$), 3,50 (s, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 2H), 2,55 - 2,48 (m, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 8H), 1,47 - 1,39 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$, 408,2; m/z encontrada, 409,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 257: 2 - {4 - [(4 - Morfolin - 4 - ilpiperidin - 1 - il) metil] fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



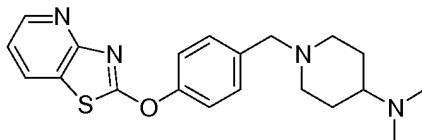
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,6, 1\text{ H}$), 8,01 (dd, $J = 7,9, 1,6, 1\text{ H}$), 7,41 - 7,33 (m, 4H), 7,20 (dd, $J = 7,9, 4,8, 1\text{ H}$), 3,74 - 3,69 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 4H), 2,25 - 2,15 (m, 1 H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,59 - 1,55 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 410,2; m/z encontrada, 411,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 258: *N,N* - Dimetil - 2 - (1 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] piperidin - 2 - il) etanamina.



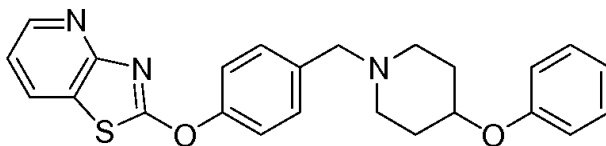
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,7, 1\text{ H}$), 8,00 (dd, $J = 7,9, 1,7, 1\text{ H}$), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 7,9, 4,8, 1\text{ H}$), 4,02 - 3,93 (m, 1 H), 3,32 - 3,25 (m, 1 H), 2,77 - 2,69 (m, 1 H), 2,45 - 2,38 (m, 1 H), 2,38 - 2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,14 - 2,02 (m, 1 H), 1,86 - 1,64 (m, 5H), 1,52 - 1,43 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$, 396,2; m/z encontrada, 397,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 259: *N,N* - Dimetil - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] piperidin - 4 - amina.



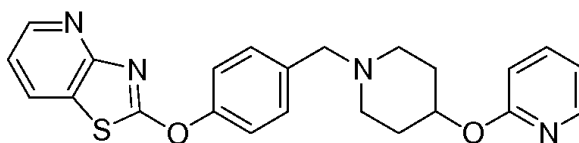
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,7, 1\text{ H}$), 8,01 (dd, $J = 7,9, 1,7, 1\text{ H}$), 7,41 - 7,32 (m, 4H), 7,19 (dd, $J = 7,9, 4,8, 1\text{ H}$), 3,51 (s, 2H), 2,98 - 2,87 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,19 - 2,09 (m, 1 H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,75 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$, 368,2; m/z encontrada, 369,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 260: 2 - {4 - [(4 - fenoxipiperidin - 1 - il) metil] fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



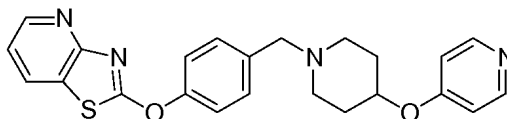
5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,58 - 8,53 (m, 1 H), 8,03 - 7,97 (m, 1 H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 7,9, 4,9$, 1 H), 6,96 - 6,89 (m, 3H), 4,39 - 4,28 (m, 1 H), 3,55 (s, 2H), 2,83 - 2,71 (m, 2H), 2,38 - 2,25 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 417,2; m/z encontrada, 418,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 261: 2 - (4 - {4 - (piridin - 2 - iloxi) piperidin - 1 - il} metil) fenoxi} [1, 3] tiazol [4,5 - b] piridina.



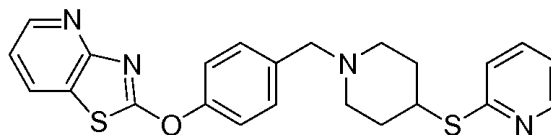
10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,60 - 8,53 (m, 1 H), 8,16 - 8,10 (m, 1 H), 8,05 - 7,99 (m, 1 H), 7,60 - 7,51 (m, 1 H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 1 H), 6,87 - 6,78 (m, 1 H), 6,75 - 6,69 (m, 1 H), 5,18 - 5,02 (m, 1 H), 3,56 (s, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 2H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 418,1; m/z encontrada, 419,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Ejemplo 262: 2 - (4 - {4 - (piridin - 4 - iloxi) piperidin - 1 - il} metil) fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



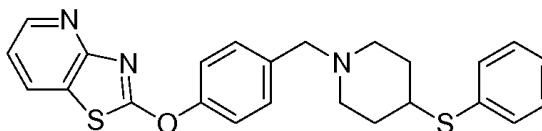
20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,59 - 8,54 (m, 1 H), 8,45 - 8,38 (m, 2H), 8,06 - 7,99 (m, 1 H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 7,24 - 7,17 (m, 1 H), 6,82 - 6,77 (m, 2H), 4,50 - 4,38 (m, 1 H), 3,56 (s, 2H), 2,82 - 2,68 (m, 2H), 2,42 - 2,29 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 418,1; m/z encontrada, 419,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25 Ejemplo 263: 2 - (4 - {4 - (Piridin - 2 - ilsulfanil) piperidin - 1 - il} metil} fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,57 (dd, $J = 4,8, 1,7$, 1 H), 8,44 - 8,40 (m, 1 H), 8,39 - 8,37 (m, 1 H), 8,04 (dd, $J = 7,9, 1,7$, 1 H), 7,46 - 7,39 (m, 4H), 7,22 (dd, $J = 7,9, 4,9$, 1 H), 7,19 - 7,13 (m, 1 H), 7,01 - 6,95 (m, 1 H), 4,03 - 3,91 (m, 1 H), 3,81 (s, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}_2$, 434,1; m/z encontrada, 435,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

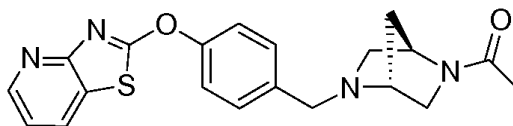
Ejemplo 264: 2 - (4 - {4 - (fenilsulfanil) piperidin - 1 - il} metil} fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



35 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,6$, 1 H), 8,04 (dd, $J = 8,0, 1,6$, 1 H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (dd, $J = 7,9, 4,8$, 1 H), 4,10 - 3,84 (m, 2H), 3,49 - 3,26 (m, 1 H), 3,20 - 3,02 (m, 2H), 2,58 - 2,17 (m, 3H), 2,02 - 1,84 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}_2$, 433,1; m/z encontrada, 434,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

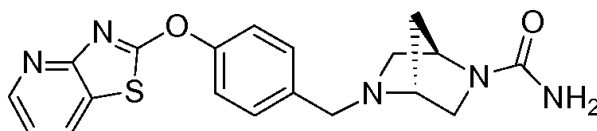
Los ejemplos 265 a 266 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 109.

Ejemplo 265: 2 - (4 - {(1R, 4R) - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il} metil} fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,58 - 8,54 (m, 1 H), 8,04 - 7,99 (m, 1 H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 1 H), 4,81 - 4,77 (m, 0,5H), 4,26 - 4,21 (m, 0,5H), 3,80 - 3,77 (m, 1 H), 3,76 - 3,73 (m, 1 H), 3,61 - 3,52 (m, 2H), 3,35 - 3,24 (m, 1 H), 3,04 - 2,98 (m, 0,5H), 2,88 - 2,75 (m, 1 H), 2,60 - 2,53 (m, 0,5H), 2,09 (s, 1,5H), 2,01 (s, 2H), 1,93 - 1,88 (m, 0,5H), 1,84 - 1,77 (m, 0,5H), 1,70 - 1,63 (m, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 380,1; m / z encontrada, 381,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

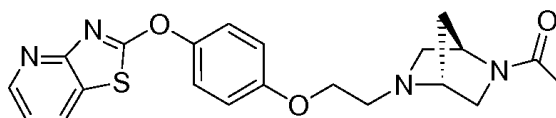
Ejemplo 266: (1R, 4R) - 5 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] heptano - 2 - carboxamida.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 4,33 - 4,26 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,59 - 3,55 (m, 1 H), 3,29 - 3,22 (m, 1 H), 2,97 - 2,89 (m, 1 H), 2,82 - 2,74 (m, 1 H), 1,99 - 1,92 (m, 1 H), 1,82 - 1,72 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 381,1; m / z encontrada, 382,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

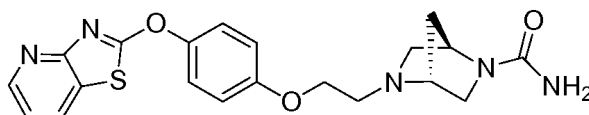
Los ejemplos 267 a 268 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 43.

Ejemplo 267: 2 - (4 - {2 - [(1R, 4R) - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] hept - 2 - il} etoxi} fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



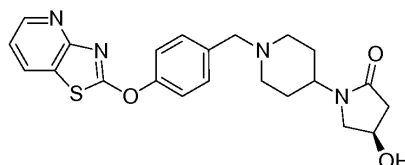
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,53 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,01 - 7,96 (m, 1 H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 1 H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 4,78 - 4,70 (m, 0,5H), 4,25 - 4,19 (m, 0,5H), 4,08 - 4,02 (m, 2H), 3,74 - 3,55 (m, 2H), 3,36 - 3,22 (m, 1 H), 3,21 - 3,14 (m, 0,5H), 3,05 - 2,92 (m, 3H), 2,83 - 2,74 (m, 0,5H), 2,68 - 2,59 (m, 0,5H), 2,07 (s, 1 H), 1,99 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 0,5H), 1,81 - 1,76 (m, 0,5H), 1,70 - 1,65 (m, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 410,1; m / z encontrada, 411,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 268: (1R, 4R) - 5 - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenoxi] etil} - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] heptano - 2 - carboxamida.



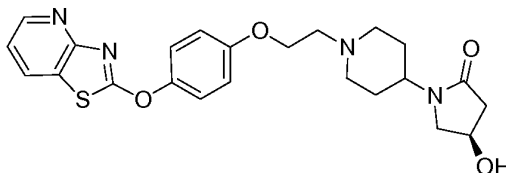
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,47 - 4,37 (m, 1 H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 1 H), 3,59 - 3,50 (m, 1 H), 3,29 - 3,22 (m, 1 H), 3,11 - 3,06 (m, 1 H), 3,06 - 2,97 (m, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 1 H), 1,95 - 1,89 (m, 1 H), 1,80 - 1,74 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 411,1; m / z encontrada, 412,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 269: (4R) - 4 - hidroxí - 1 - {1 - [4 - (1, 3) tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi] bencil] piperidin - 4 - il} pirrolidin - 2 - ona.



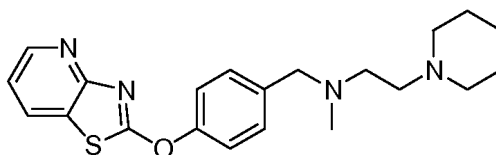
5 A una solución de acetato de (4R) - {[*tert* - butil (dimetil) sili] oxi} - 1 - (piperidin - 4 - il) pirrolidin - 2 - ona (252 mg, 0,70 mmol, 1,2 eq.) en DCE (3,1 ml) se añadió Et₃N (98 µl, 0,70 mmol, 1,2 eq.) y se mezcló a ta durante 30 min a la amina libre de base. A esta solución se añadieron benzaldehído 4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) (150 mg, 0,585 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (211 mg, 0,995 mmol, 1,7 eq.). La solución se mezcló a ta durante 17 h. La mezcla de la reacción se dividió, a continuación, entre NaHCO₃ sat. ac. (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). La
10 capa orgánica se lavó con agua salada (20 ml), se secó, se filtró y se concentró en forma de aceite naranja. A una solución de este aceite (158 mg, 0,293 mmol) en CH₂Cl₂ (2,9 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 1,62 ml, 22,0 eq.). La reacción se mezcló a ta durante 2 h y media y, a continuación, se concentró. El residuo se disolvió en agua (20 ml), y el pH se ajustó a ~ pH 7 con NaOH ac. 1 M. La mezcla se extrajo a continuación con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml) seguido de EtOAc (2 x 15 ml) y las capas orgánicas (CH₂Cl₂ y EtOAc) se lavaron individualmente con agua (30 ml
15 cada una). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un producto crudo en forma de sólido blanco. El producto crudo se purificó utilizando HPLC de fase reversa para dar lugar al producto deseado en forma de sólido blanco (51 mg, 41 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,37 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 4,38 - 4,30 (m, 1 H), 4,06 - 3,95 (m, 1 H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,45 - 3,38 (m, 1 H), 3,31 - 3,22 (m, 1 H), 3,03 - 2,94 (m, 2H), 2,82 - 2,77 (m, 1 H),
20 2,52 - 2,43 (m, 1 H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 1 H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,66 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₃S, 424,2; m / z encontrada, 425,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 270: (4R) - 4 - hidroxí - 1 - {1 - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenoxi] etil} piperidin - 4 - il} pirrolidin - 2 - ona.



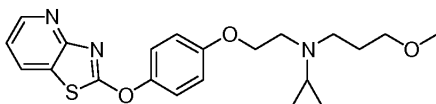
25 A una solución de acetato de (4R) - {[*tert* - butil (dimetil) sili] oxi} - 1 - (piperidin - 4 - il) pirrolidin - 2 - ona (159 mg, 0,44 mmol, 1,2 eq.) en MeOH se añadió resina Dowex (intercambio iónico 550A) a la amina sin base. La resina se filtró y el filtrado se concentró en forma de aceite. A una solución de este aceite en CH₂CN (1,9 ml) se añadió 2 - [4 - (2 - bromoetoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina (130 mg, 0,37 mmol) y *N,N* - diisopropiletilamina (97 µl, 0,56 mmol, 1,5 eq.). La solución resultante se mezcló a 70 °C durante 20 h. A
30 continuación, la solución se enfrió a ta y se dividió entre NaHCO₃ sat. ac. (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua salada (20 ml), se secó, se filtró y se concentró para dar lugar al producto crudo en forma de sólido naranja oscuro. A una solución de este aceite (185 mg, 0,325 mmol) en CH₂Cl₂ (3,3 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 1,79 ml, 22,0 eq.). La reacción se mezcló a ta durante 2 h y media y, a continuación, se concentró. El
35 residuo se disolvió en agua (20 ml), y el pH se ajustó a ~ pH 7 con NaOH ac. 1 M. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml) seguido de EtOAc (2 x 15 ml) y las capas orgánicas (CH₂Cl₂ y EtOAc) se lavaron individualmente con agua (30 ml cada una). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar al producto crudo en forma de sólido blanco. El producto crudo se purificó utilizando HPLC de fase reversa para dar
40 lugar al producto deseado en forma de sólido blanco (39 mg, 26 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,00 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,9, 1 H), 6,97 - 6,93 (m, 2H), 4,36 - 4,27 (m, 1 H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 1 H), 3,44 - 3,35 (m, 1 H), 3,28 - 3,19 (m, 1 H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 1 H), 2,70 - 2,64 (m, 1 H), 2,51 - 2,40 (m, 1 H), 2,32 - 2,20 (m, 2H), 1,97 - 1,75 (m, 3H), 1,74 - 1,69 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₆N₄O₄S, 454,2; m / z encontrada, 455,1 [M + H]⁺.

45 Ejemplo 271 : *N* - Metil - 2 - piperidin - 1 - il - *N* - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] etanamina.



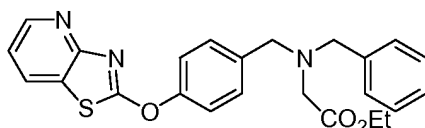
A una solución de 2 - piperidin - 1 - il - N - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] etanamina en DMF (1 ml) a 0 °C, se añadió hidruro de sodio (60 %) (6 mg, 0,158 mmol, 1,1 eq.). Tras 30 min, se añadió yodometano (11 µl, 0,173 mmol, 1,2 eq.). Tras la mezcla durante 1 h, la reacción se diluyó con agua (5 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó utilizando HPLC de fase reversa para dar lugar al producto en forma de sólido amarillo (25 mg, 45 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8,26 (dd, J = 5,0, 1,6, 1 H), 8,07 (dd, J = 7,8, 1,6, 1 H), 7,33 - 7,27 (d, J = 8,8, 2H), 7,05 (dd, J = 7,8, 5,0, 1 H), 6,94 - 6,89 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (d, J = 7,1, 2H), 2,63 (d, J = 7,1, 2H), 2,52 - 2,48 (m, 4H), 1,62 - 1,56 (m, 4H), 1,50 - 1,45 (m, 2H) (nota: pérdida de dos protones en disolvente o pico de agua). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₆N₄OS, 382,18; m / z encontrada, 383,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 272: N - (3 - metoxipropil) - N - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenoxi] etil} ciclopropanamina.



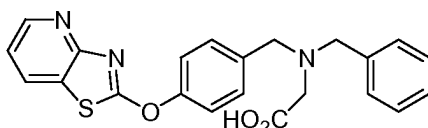
El compuesto del título se prepararon a partir de N - {2 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) fenoxi] etil} ciclopropanamina utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 271, utilizando más sodio híbrido (2,5 eq.) y más amina apropiada (2 eq.). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6,2, 2H), 3,43 (t, J = 6,4, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,2, 2H), 2,82 - 2,77 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 3H), 0,55 - 0,42 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₅N₃O₃S, 399,16; m / z encontrada, 400,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 273: Etil N - bencil - N - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] glicinato.



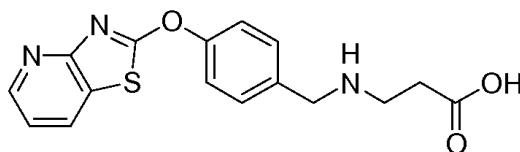
El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 82. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,00 (dd, J = 7,9, 1,7, 1 H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 6H), 7,28 - 7,23 (m, 1 H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 1,28 (t, J = 7,1, 3H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₃N₃O₃S, 433,15; m / z encontrada, 434,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 274: N - bencil - N - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] glicina.



El compuesto del título se preparó a partir de etil N - bencil - N - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] glicinato utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 131. ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆): 8,52 (dd, J = 4,8, 1,7, 1 H), 8,40 (dd, J = 8,0, 1,7, 1 H), 7,53 (d, J = 8,6, 2H), 7,46 (d, J = 8,6, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 5H), 7,29 - 7,24 (m, 1 H), 3,81 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,21 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₁₉N₃O₃S, 405,11 ; m / z encontrada, 406,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 275: N - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - beta - alanina.

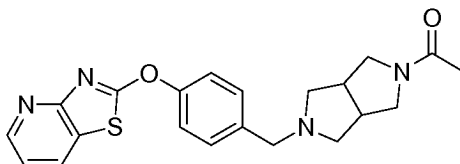


A una mezcla de 4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) - benzaldehído (100 mg, 0,39 mmol) y β - alanina metil éster (54 mg, 0,39 mmol, 1 eq.) se añadió metanol (2 ml.) seguido de NaOH 1 N (430 µl). La reacción se mezcló a ta durante 1 h antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg, 0,39 mmol, 1 eq.). Se continuó mezclando durante 4 h antes de que la reacción se concentrara y se purificara utilizando HPLC de fase reversa para dar lugar al producto en forma de polvo blanco (40 mg, 31 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8,49 (d, J = 4,8, 1 H), 8,33 (d, J = 7,9, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,2, 2H), 7,55 (d, J = 8,2, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1 H), 4,28 (s, 2H), 3,24

(t, J = 6,4, 2H), 2,58 (t, J = 6,4, 2H). MS (ESI): Masa calculada para C₁₆H₁₅N₃O₃S, 329,08; m / z encontrada, 330,1 [M + H]⁺.

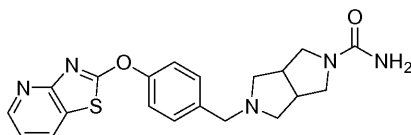
Los ejemplos 276 a 278 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 116.

Ejemplo 276: 2 - (4 - [(5 - Acetilhexahidropirrolor [3, 4 - c] pirrol - 2(1H) - il) metil] fenoxi} [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



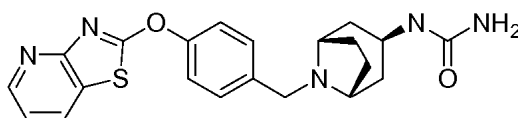
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8,48 (dd, J = 4,8, 1,5, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,1, 1,6, 1 H), 7,48 (d, J = 8,7, 2H), 7,38 (d, J = 8,7, 2H), 7,33 (dd, J = 7,8, 5,0, 1 H), 3,73 (dd, J = 1,1, 8,5, 1 H), 3,67 (s, 2H), 3,62 (dd, J = 12,4, 8,6, 1 H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 2H), 2,57 - 2,47 (m, 2H), 2,05 (s, 3H). MS (ESI): Masa calculada para C₂₁H₂₂N₄O₂S, 394,15; m / z encontrada, 395,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 277: 5 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] hexahidropirrolor [3, 4 - c] pirrolo - 2 (1H) - carboxamida.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8,47 (dd, J = 4,8, 1,5, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,1, 1,6, 1 H), 7,49 (d, J = 8,6, 2H), 7,38 (d, J = 8,6, 2H), 7,33 (dd, J = 7,8, 4,8, 1 H), 3,67 (s, 2H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 3,29 - 3,26 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 2,49 - 2,42 (m, 2H). MS (ESI): Masa calculada para C₂₀H₂₁N₅O₂S, 395,14; m / z encontrada, 396,1 [M + H]⁺.

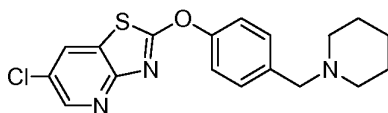
Ejemplo 278: meso - 1 - {(3 - endo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il} urea.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8,47 (dd, J = 5,0, 1,5, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,1, 1,6, 1 H), 7,55 (d, J = 8,4, 2H), 7,38 (d, J = 8,4, 2H), 7,34 (dd, J = 8,0, 4,7, 1 H), 3,87 - 3,77 (m, 1 H), 3,63 (s, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 2H), 2,26 - 2,11 (m, 4H), 2,02 - 1,91 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 1,39 - 1,23 (m, 1 H). MS (ESI): Masa calculada para C₂₁H₂₃N₅O₂S, 409,16; m / z encontrada, 410,1 [M + H]⁺.

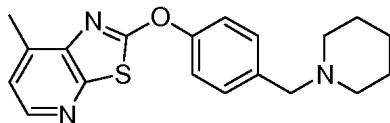
Los ejemplos 279 a 280 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 129.

Ejemplo 279: 6 - cloro - 2 - (4 - piperidin - 1 - ilmetil - fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,50 (d, J = 2,4, 1 H), 7,98 (d, J = 2,4, 1 H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,46 - 2,33 (m, 4H), 1,62 - 1,55 (m, 4H), 1,49 - 1,40 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₈ClN₃O₂S, 359,09; m / z encontrada, 360,10 [M + H]⁺.

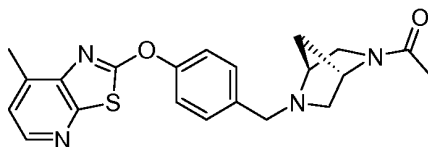
Ejemplo 280: 7 - Metil - 2 - [4 - (piperidin - 1 - ilmetil) fenoxi] [1,3] tiazol [5,4 - b] piridina.



5 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,28 (d, $J = 4,9$, 1 H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 4,9$, 1 H), 3,52 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,42 (s, 4H), 1,64 - 1,58 (m, 4H), 1,51 - 1,43 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$, 339,14; m/z encontrada, 340,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

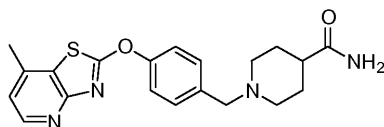
Los ejemplos 281 a 286 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 118.

10 Ejemplo 281: 2 - (4 - {[1S,4S] - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicyclo [2,2,1] hept - 2 - il} metil) fenoxi} - 7 - metil [1,3] tiazol [5,4 - b] piridina.



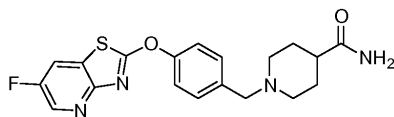
15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,26 (d, $J = 4,9$, 1 H), 7,43 (dd, $J = 8,7$, 2,8, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 4,9$, 1 H), 4,79 (s, 0,5H), 4,24 (s, 0,5H), 3,81 - 3,73 (m, 2,5H), 3,62 - 3,53 (m, 1,5H), 3,33 (dd, $J = 9,3$, 2,3, 0,5H), 3,28 (dd, $J = 11,4$, 2,0, 0,5H), 3,02 (dd, $J = 9,5$, 2,1, 0,5H), 2,85 (dd, $J = 9,7$, 2,2, 0,5H), 2,78 (d, $J = 9,7$, 0,5H), 2,61 - 2,57 (m, 3,5H), 2,08 (s, 1,5H), 2,02 - 1,97 (m, 2H), 1,92 (d, $J = 9,9$, 0,5H), 1,81 (d, $J = 9,7$, 0,5H), 1,68 (d, $J = 10,0$, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z encontrada, 395,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 Ejemplo 282: 1 - {4 - [(7 - Metil [1,3] tiazol [4,5 - b] piridin - 2 - il) oxil] bencil} piperidina - 4 - carboxamida.



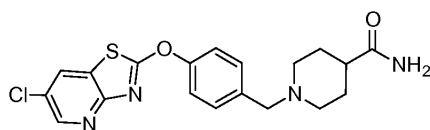
25 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,46 (d, $J = 5,0$, 1 H), 7,43 - 7,35 (m, 4H), 7,04 (dd, $J = 5,0$, 0,7, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 3,54 (s, 2H), 2,97 (d, $J = 1,8$, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1 H), 2,05 (td, $J = 1,6$, 2,3, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 382,15; m/z encontrada, 383,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 283: 1 - {4 - [(6 - Fluoro [1,3] tiazol [4,5 - b] piridin - 2 - il) oxil] bencil} piperidina - 4 - carboxamida.



30 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,42 (dd, $J = 2,8$, 1,0, 1 H), 7,76 (dd, $J = 7,4$, 2,8, 1 H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 5,44 (s, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 3,52 (s, 2H), 2,94 (d, $J = 1,8$, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 1 H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$, 386,12; m/z encontrada, 387,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

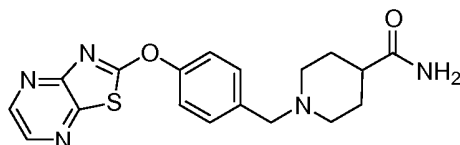
35 Ejemplo 284: 1 - {4 - [(6 - cloro [1,3] tiazol [4,5 - b] piridin - 2 - il) oxil] bencil} piperidina - 4 - carboxamida.



^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,50 (d, $J = 2,4$, 1 H), 8,00 (d, $J = 2,4$, 1 H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 5,45 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 3,52 (s, 2H), 2,94 (d, $J = 1,8$, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 1 H), 2,03 (td, $J = 1,6$, 2,4, 2H), 1,89

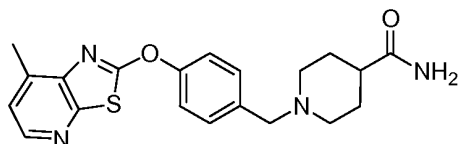
(d, J = 12,7, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₁₉ClN₄O₂S, 402,09; m / z encontrada, 403,10 [M + H]⁺.

Ejemplo 285: 1 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] pirazin - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - carboxamida.



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,51 (d, J = 2,6, 1 H), 8,34 (d, J = 2,6, 1 H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 5,44 (s, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 3,53 (s, 2H), 2,95 (d, J = 11,6, 2H), 2,21 - 2,15 (m, 1 H), 2,04 (td, J = 11,6, 2,2, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₁₉N₅O₂S, 369,13; m / z encontrada, 370,10 [M + H]⁺.

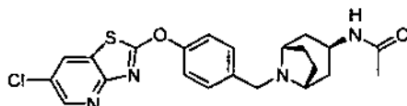
Ejemplo 286: 1 - {4 - [(7 - Metil [1, 3] tiazol [5, 4 - b] piridin - 2 - il) oxil] bencil} piperidina - 4 - carboxamida.



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,26 (d, J = 4,9, 1 H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 4,9, 0,7, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 3,53 (s, 2H), 2,99 - 2,91 (m, 2H), 2,60 - 2,59 (m, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 1 H), 2,05 (td, J = 11,6, 2,4, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₂N₄O₂S, 382,15; m / z encontrada, 383,10 [M + H]⁺.

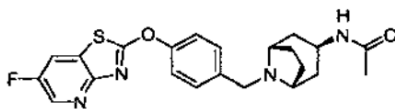
Los ejemplos 287 a 289 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 118, con la adición de Cs₂CO₃ (0,6 eq.).

Ejemplo 287: meso - endo - N - [8 - {4 - [(6 - cloro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] bencil} - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il] acetamida.



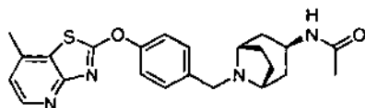
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,50 (d, J = 2,4, 1 H), 7,99 (d, J = 2,4, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 5,82 - 5,77 (m, 1 H), 4,13 (q, J = 7,0, 1 H), 3,55 (s, 2H), 3,22 - 3,18 (m, 2H), 2,25 - 2,19 (m, 2H), 2,18 - 2,12 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,62 - 1,57 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₃ClN₄O₂S, 442,12; m / z encontrada, 443,10 [M + H]⁺.

Ejemplo 288: meso - endo - N - [8 - {4 - [(6 - Fluoro [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] bencil} - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il] acetamida.



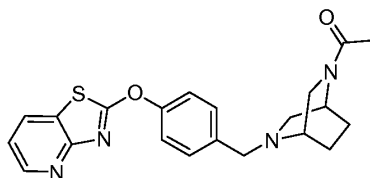
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,42 (dd, J = 2,8, 1,0, 1 H), 7,76 (dd, J = 7,4, 2,8, 1 H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 5,87 - 5,76 (m, 1 H), 4,12 (dd, J = 14,1, 7,0, 1 H), 3,55 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 2H), 2,19 - 2,13 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₃FN₄O₂S, 426,15; m / z encontrada, 427,10 [M + H]⁺.

Ejemplo 289: meso - endo - N - [8 - {4 - [(7 - metil [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - il) oxil] bencil} - 8 - azabicyclo [3, 2, 1] oct - 3 - il] acetamida.



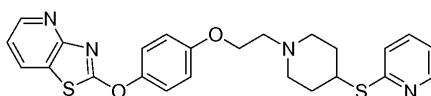
5 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,37 (d, $J = 5,0$, 1 H), 7,39 - 7,36 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 5,0$, 0,7, 1 H), 5,79 - 5,71 (m, 1 H), 4,05 (q, $J = 7,1$, 1 H), 3,48 (s, 2H), 3,17 - 3,12 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19 - 2,12 (m, 2H), 2,10 - 2,05 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,54 (d, $J = 13,9$, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z encontrada, 423,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 290: 2 - (4 - ([1S, 4S] - 5 - Acetil - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] oct - 2 - il) metil) fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



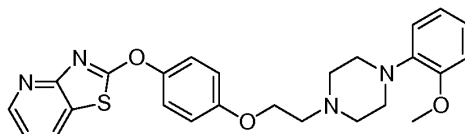
10 El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 112, sustituyendo Cs_2CO_3 por Et_3N y reduciendo la temperatura de la reacción a ta. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8$, 1,6, 1 H), 8,02 (dt, $J = 8,0$, 1, 3, 1 H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,23 - 7,18 (m, 1 H), 4,58 - 4,55 (m, 0,5H), 3,90 - 3,70 (m, 3,5H), 3,45 (d, $J = 12,7$, 0,5H), 3,38 (d, $J = 10,5$, 0,5H), 3,01 - 2,85 (m, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 4H), 1,96 - 1,77 (m, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z encontrada, 395,10 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 291 : 2 - (4 - (2 - [4 - (piridin - 2 - ilsulfanil) piperidin - 1 - il] etoxi) fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



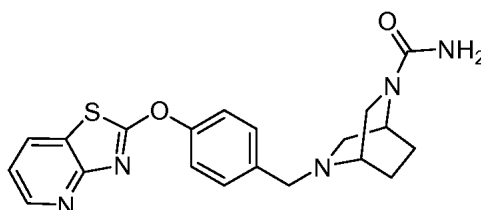
20 El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J = 4,8$, 1,7, 1 H), 8,45 - 8,40 (m, 1 H), 8,00 (dd, $J = 7,9$, 1,7, 1 H), 7,51 - 7,44 (m, 1 H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,01 - 6,93 (m, 3H), 4,20 (t, $J = 5,6$, 2H), 4,00 - 3,88 (m, 1 H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,98 (t, $J = 5,6$, 2H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 1,96 - 1,81 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$, 464,1 ; m/z encontrada, 465,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 292: 2 - (4 - {2 - [4 - (2 - Metoxifenil) piperazina - 1 - il] etoxi} fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



30 El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 17. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8,58 (dd, $J = 7,8$, 1,1 , 0,5H), 8,53 - 8,44 (m, 2H), 8,30 (dd, $J = 8,0$, 1,6, 0,5H), 7,45 - 7,31 (m, 1 H), 7,16 - 6,89 (m, 5H), 6,76 - 6,72 (m, 2H), 6,72 - 6,66 (m, 1 H), 5,07 (t, $J = 5,0$, 1 H), 4,53 - 4,47 (m, 1 H), 4,30 (t, $J = 5,3$, 1 H), 4,19 (s, 1 H), 3,90 (d, $J = 14,7$, 3H), 3,84 (s, 1 H), 3,30 - 3,15 (m, 4H), 3,13 (t, $J = 5,3$, 1 H), 3,02 (s, 1 H). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 462,17; m/z encontrada, 463,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

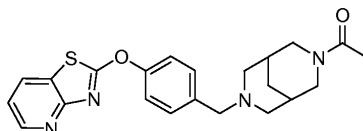
Ejemplo 293: (1S, 4S) - 5 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 2, 5 - diazabicyclo [2, 2, 1] octano - 2 - carboxamida formato.



El compuesto del título se preparó utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 112, sustituyendo Cs₂CO₃ por Et₃N y reduciendo la temperatura de la reacción a ta. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 4,45 (s, 2H), 3,82 - 3,73 (m, 3H), 3,49 (s, 1,5H), 3,33 - 3,22 (m, 1 H), 3,06 - 2,88 (m, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 1 H), 1,94 (d, J = 10,9, 1 H), 1,86 - 1,79 (m, 1 H), 1,78 - 1,57 (m, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₁N₅O₂S, 395,14; m / z encontrada, 396,15 [M + H]⁺.

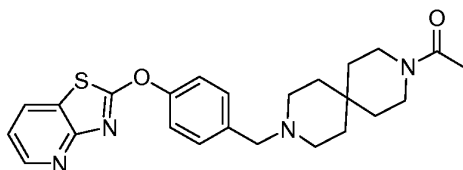
Los ejemplos 294 y 295 se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 106.

Ejemplo 294: meso - 2 - (4 - ([7 - Acetil - 3, 7 - diazabicyclo [3, 3, 1] non - 3 - il] metil) fenoxi) [1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridina.



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,36 - 7,31 (m, 4H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 4,67 (d, J = 13,4, 1 H), 3,73 (d, J = 13,1, 1 H), 3,50 (d, J = 13,0, 1 H), 3,34 (ddd, J = 13,0, 3,3, 1,7, 1 H), 3,16 (d, J = 13,0, 1 H), 3,08 (d, J = 10,8, 1 H), 2,91 - 2,84 (m, 2H), 2,33 (d, J = 10,9, 1 H), 2,21 (d, J = 11,1, 1 H), 2,03 (s, 3H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,78 - 1,73 (m, 1 H), 1,71 - 1,67 (m, 1 H). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₄O₂S, 408,16; m / z encontrada, 409,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 295: 3 - Acetil - 9 - [4 - ([1, 3] tiazol [4, 5 - b] piridin - 2 - iloxi) bencil] - 3, 9 - diazaspiro[5, 5] undecano.



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, J = 4,8, 1,6, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,6, 1 H), 7,41 - 7,33 (m, 4H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,8, 1 H), 3,57 - 3,51 (m, 4H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 2,49 - 2,36 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,57 - 1,53 (m, 4H), 1,50 - 1,44 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₈N₄O₂S, 436,19; m / z encontrada, 437,10 [M + H]⁺.

Métodos biológicos:

Los compuestos de la invención se probaron en los siguientes ensayos en sus formas de sales de base libre, formato, succinato o hidrocloreto.

Ensayo 1: Ensayo de hidrolasa de LTA4 humana recombinante para la actividad inhibitoria de hidrolasa de LTA4.

Los compuestos de la presente invención se probaron por la actividad inhibitoria de LTA4 contra la hidrolasa de LTA4 humana recombinante (rhLTA4H). Los vectores se prepararon y utilizaron para expresar rhLTA4H esencialmente como se indica a continuación: se amplificó hidrolasa de LTA4 codificadora de ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando biblioteca de ADNc de placenta humana como plantilla. Los cebadores oligonucleótidos para la reacción se basaron en el extremo 5', y el complemento del extremo 3' de la secuencia nucleotídica publicada para la región codificadora del gen de la hidrolasa de LTA4 humana (C. D. Funk et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84:6677 - 6681). El fragmento de ADN amplificado 1,9 kb que codifica la hidrolasa de LTA4 se aisló y clonó en el vector pFastBac1 (Invitrogen). El baculovirus recombinante se generó como describe el fabricante, y se utilizó para infectar células de Spodoptera frugiperda (Sf - 9). La enzima de hidrolasa de LTA4 recombinante se purificó a partir de las células Sf - 9 infectadas como describe J. K. Gierse et al., (Protein Expression and Purification 1993, 4 : 358 - 366). La solución de la enzima purificada se ajustó para contener 0,29 mg / ml de hidrolasa LTA4, 50 mM tris (pH 8,0), 150 mM NaCl, 5 mM de ditiotretol, 50 % glicerol y cocktail completo inhibidor de proteasa sin EDTA (Roche). La actividad específica de la enzima fue de, aproximadamente, 3,8 μmol / min / mg.

El sustrato de LTA4 se preparó a partir de metil éster de LTA4 (Cayman Chemical) mediante el tratamiento con 67 eq. De NaOH en nitrógeno a ta durante 40 min. El sustrato de LTA4 en su forma sin ácido se conservó congelado a -80 °C hasta que se necesitó. Cada compuesto se diluyó a diferentes concentraciones en tampón de ensayo (de Assay Designs) con un 10 % de DMSO. Una alícuota de 25 μl de cada dilución de compuesto se incubó durante 10 min a ta con un volumen igual de tampón de ensayo con 10 μl con tampón de ensayo. El LTA4 (sin ácido) se descongeló y se diluyó en un tampón de ensayo a una concentración de 313 ng / ml, y se añadieron 25 μl (8 ng) de

sustrato de LTA4 a la mezcla de reacción (volumen total = 225 µl) a tiempo cero. Cada reacción se llevó a cabo a ta
durante 30 min. La reacción se detuvo diluyendo 10 µl de la mezcla de reacción con 200 µl del tampón de ensayo. El
LTA4 se cuantificó en la muestra diluida por un inmunoensayo de unión a enzimas disponible comercialmente
(Cayman Chemical Co.), según las instrucciones del fabricante. Los controles positivos, en condiciones idénticas
pero sin añadir un compuesto inhibidor, y los controles negativos, que contienen todos los componentes del ensayo
excepto enzimas, se llevaron a cabo de manera rutinaria en cada experimento. Los valores de IC₅₀ se determinaron
por regresión no lineal de los datos de actividad en concentraciones de compuesto diferentes utilizando Graphpad
Prism 4.0, competencia por sitio de unión.

Los valores de IC₅₀ obtenidos para los compuestos probados en este ensayo se presentan en la Tabla 1.
Debería esperarse que tales valores disminuyan en la variabilidad típica triple de ensayos de este tipo. Los valores
presentados aquí son el resultado de una determinación única o una media de dos o más determinaciones, como se
indica en los paréntesis que siguen a cada valor. Para los compuestos probados tres o más veces, el valor medio
seguido de la desviación estándar.

Tabla 1.

Ex.	IC ₅₀ (µM)		Ex.	IC ₅₀ (µM)
1	0.001 (1)		70	0.072 (1)
2	0.11 (1)		71	0.081 (1)
3	0.07 (2)		72	0.047 (1)
4	0.009 (1)		73	0.012 (1)
5	0.014 (1)		74	0.0065 (2)
6	0.009 (1)		75	0.012 (2)
7	0.31 (1)		76	0.0005 (1)
8	0.13 (1)		77	0.0029 (1)
9	0.006 (1)		78	0.16 (2)
10	0.005 (1)		79	0.006 (1)
11	0.098 (1)		80	0.002 (1)
12	0.011 (1)		81	0.027 (1)
13	0.013 (1)		82	0.14 (1)
14	0.0075±0.0046 (6)		83	0.0063 (1)
15	0.029±0.0052 (3)		84	0.0021 (1)
16	0.003 (1)		85	0.0029 (1)
17	0.002 (1)		86	0.012 (1)
18	0.0055 (2)		87	0.03 (1)

	19	0.017 (1)		88	0.008 (1)
5	20	0.13 (1)		89	0.042 (1)
	21	0.16 (1)		90	0.0008 (1)
	22	0.062 (1)		91	0.039 (1)
10	23	0.16 (1)		92	0.004 (1)
	24	0.052 (1)		93	0.055 (1)
15	25	0.16 (1)		94	0.004 (1)
	26	0.2 (2)		95	0.011 (1)
	27	0.032 (1)		96	0.024 (1)
20	28	0.052 (1)		97	0.001 (1)
	29	0.013 (1)		98	0.006 (1)
25	30	0.03 (1)		99	0.002 (1)
	31	0.029 (1)		100	0.0072 (1)
	32	0.0089 (1)		101	0.011 (1)
30	33	0.017 (1)		102	0.015 (1)
	34	0.019 (1)		103	0.01 (1)
35	35	0.35 (1)		104	0.0019 (1)
	36	0.003 (1)		105	0.00053 (1)
	37	0.16 (1)		106	0.0035 (2)
40	38	0.061 (1)		107	0.004 (1)
	39	0.26 (1)		108	0.0024 (1)
45	40	0.099 (1)		109	0.00097 (2)
	41	0.34 (1)		110	0.001 (1)
	42	0.083 (1)		111	0.0066 (1)
50	43	0.14 (1)		112	0.37 (1)
	44	0.66 (1)		113	0.57 (1)
55	45	0.0039 (2)		114	0.68 (1)
	46	0.013 (1)		115	0.32 (1)
60	47	0.034 (1)		116	0.001±0.00051 (10)
	48	0.015 (2)		117	0.009 (1)
65	49	0.0007 (1)		118	3.74 (1)

50	0.002 (1)		119	0.07 (1)
51	0.11 (1)		120	0.11±0.037 (3)
52	0.001 (1)		121	0.038±0.017 (3)
53	0.058 (1)		122	0.048 (2)
54	0.0096 (1)		123	0.18 (1)
55	0.0048 (1)		124	0.220 (1)
56	0.0019 (1)		125	0.012 (1)
57	0.003 (1)		126	0.92 (1)
58	0.008 (1)		127	0.005 (2)
59	0.009 (1)		128	0.023 (1)
60	0.003 (2)		129	0.042 (1)
61	0.004 (1)		130	0.0025 (1)
62	0.0083 (1)		131	0.0078 (1)
63	0.016 (1)		132	1 (1)
64	0.027 (2)		133	1.87 (1)
65	0.0096 (2)		134	0.038 (1)
66	0.012 (1)		135	0.072 (1)
67	0.19 (1)		136	0.427 (1)
68	0.28 (1)		137	0.008 (1)
69	0.12 (1)		138	0.029 (1)
			139	0.041 (1)

Ex.	IC₅₀ (μM)		Ex.	IC₅₀ (μM)
140	0.138 (1)		207	1.844 (1)
141	0.002 (1)		208	3.898 (1)
142	0.008 (2)		209	0.157 (1)
143	0.193 (1)		210	0.006 (1)
144	0.350 (1)		211	0.024 (1)
145	0.275 (1)		212	0.018 (1)
146	0.097 (1)		213	0.034 (1)
147	0.252 (1)		214	0.003 (1)

5	148	0.043 (1)		215	0.021 (1)
	149	0.063 (1)		216	0.060 (1)
	150	0.602 (1)		217	2.509 (1)
10	151	0.367 (1)		218	0.212 (1)
	152	0.498 (1)		219	0.276 (1)
	153	0.035 (1)		220	0.109 (1)
15	154	0.049 (1)		221	0.181 (1)
	155	0.329 (1)		223	0.563 (1)
	156	0.494 (1)		224	4.847 (1)
20	157	0.114 (1)		225	0.021 (1)
	158	0.194 (1)		226	1.212 (1)
	159	0.009 (1)		227	0.748 (1)
25	160	0.099 (1)		228	0.135 (1)
	161	0.535 (1)		229	1.088 (1)
	162	0.003 (1)		246	0.331 (1)
30	163	0.006 (1)		247	0.033 (1)
	164	0.045 (1)		248	1.162 (1)
	165	0.053 (1)		249	0.141 (1)
35	166	0.114 (1)		255	0.071 (1)
	167	0.432 (1)		256	0.087 (1)
	168	0.647 (1)		257	0.029 (1)
40	169	0.018 (1)		258	0.002 (1)
	170	0.029 (1)		259	0.140 (1)
	171	0.042 (1)		260	0.008 (2)
45	172	0.026 (1)		261	0.007 (2)
	173	0.388 (1)		262	0.003 (2)
	174	0.094 (1)		263	0.004 (1)
50	175	0.791 (1)		264	0.030 (1)
	176	0.835 (1)		265	0.011 (1)
	177	0.624 (1)		266	0.002 (1)
55					
60					
65					

	178	0.011 (1)		267	0.003 (1)
5	179	0.038 (1)		268	0.032 (1)
	180	0.071 (1)		269	0.003 (1)
	181	0.332 (1)		270	0.010 (1)
10	182	0.0019 (2)		271	0.293 (1)
	183	0.067 (1)		272	0.037 (1)
15	184	0.018 (1)		273	0.176 (1)
	185	0.007 (1)		274	0.919 (1)
	186	0.263 (1)		275	0.047 (1)
20	187	0.290 (1)		276	0.003 (1)
	188	0.050 (1)		277	0.007 (1)
25	189	0.308 (1)		278	0.002 (1)
	190	0.455 (1)		279	0.032 (1)
	191	0.072 (1)		280	>10 (1)
30	192	0.507 (1)		281	>10 (1)
	193	0.058 (1)		282	0.066 (1)
	194	0.092 (1)		283	0.016 (1)
35	195	1.368 (1)		284	0.089 (1)
	196	0.087 (1)		285	0.094 (1)
40	197	0.360 (1)		286	>10 (1)
	198	0.175 (1)		287	0.003 (1)
	199	0.042 (1)		288	0.015 (1)
45	200	0.374 (1)		289	0.009 (1)
	201	0.891 (1)		290	0.006 (1)
50	202	~8.999 (1)		291	0.082 (1)
	203	0.679 (1)		292	0.072 (1)
	204	0.576 (1)		293	0.003 (1)
55	205	0.049 (1)		294	0.023 (1)
	206	0.035 (1)		295	0.006 (1)

Ensayo 2: Producción de LTB4 por sangre múrida estimulada con ionóforo de calcio para la actividad inhibitoria de LTA4H

Se sacrificaron ratones CD – 1, y su sangre se colectó en jeringas con heparina mediante una punción cardiaca. La sangre se diluyó con medio RPMI – 1640 y se añadieron alícuotas de 200 µl de la sangre diluida a pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos de prueba de LTA4H inhibidor se prepararon

a diferentes concentraciones en medio RPMI – 1640 con un 1 % de DMSO, y se añadieron 20 µl de cada solución de prueba a un pocillo con sangre total diluida (concentración final de DMSO de 0,1 %). Después de incubar el contenido de la placa de microtitulación durante 15 min a 37 °C en un incubadora humidificada, el ionóforo de calcio A23187 (Sigma Chemical Co, St Louis, MO) se añadió a cada pocillo de muestra (concentración final de 7 µg / ml). La incubación continuó en las mismas condiciones durante 30 min adicionales para permitir la formación de LTB₄. La reacción se terminó por centrifugación (833 x g, 10 min a 4 °C) y los sobrenadantes se analizaron por LTB₄ por un inmunoensayo de unión a enzimas disponible comercialmente (Cayman Chemical Co) según las instrucciones del fabricante. Los controles positivos, en condiciones idénticas pero sin la adición de un compuesto inhibidor, y los controles negativos sin estimular, que contenían todos los componentes de ensayo excepto ionóforo de calcio, se llevaron a cabo de manera rutinaria en cada experimento. Los valores de IC₅₀ de los compuestos probados en este ensayo se determinaron por regresión no lineal de los datos de actividad en concentraciones de compuesto diferentes utilizando Graphpad Prism 4.0, competencia por sitio de unión y se presentan en la Tabla 2. Los valores presentados aquí son el resultado de una determinación única o una media de dos o más determinaciones, como se indica en los paréntesis que siguen a cada valor. Para los compuestos probados tres o más veces, el valor medio seguido de la desviación estándar.

Tabla 2.

Ex.	IC ₅₀ (µM)		Ex.	IC ₅₀ (µM)
1	0.15 (1)		73	0.05 (1)
3	0.38 (1)		74	0.23 (1)
4	0.054 (1)		75	0.044 (1)
5	0.14 (1)		76	0.065 (2)
6	0.064 (1)		77	0.19 (1)
9	0.017 (1)		79	0.02 (1)
10	0.019 (1)		80	0.08 (1)
11	0.19 (1)		81	4.25 (1)
12	0.16 (1)		83	0.055 (1)
13	0.12 (1)		84	0.039 (1)
14	0.018±0.013 (4)		85	0.037 (1)
15	0.310(1)		86	0.06 (1)
16	0.026 (1)		87	0.024 (1)
17	0.025 (1)		88	0.05 (1)

	18	0.032±0.024 (3)		89	0.11 (1)
5	19	0.34 (2)		90	0.023 (1)
	22	0.2 (1)		91	0.68 (1)
10	24	0.75 (1)		92	0.067 (1)
	26	0.26 (1)		93	0.52 (1)
15	27	0.16 (1)		94	0.035 (1)
	28	0.38 (1)		95	0.029 (1)
20	29	0.18 (1)		96	0.037 (1)
	30	0.15 (1)		97	0.013 (1)
25	31	0.031 (1)		98	0.009 (1)
	32	0.022 (1)		99	0.008 (1)
30	33	0.48 (1)		100	0.11 (1)
	34	0.14 (1)		101	0.003 (1)
35	36	0.051 (1)		102	0.21 (1)
	38	0.95 (2)		103	0.12 (1)
40	40	0.95 (2)		104	0.028 (1)
	42	0.58 (1)		105	0.015 (1)
45	45	0.17 (1)		106	0.079 (2)
	46	0.13 (1)		107	3.0 (1)
50	47	0.21 (1)		108	0.008 (1)
	48	0.1 (1)		109	0.06 (1)
55	49	0.076 (1)		110	1.44 (2)

60

65

50	2.3 (1)		111	0.03 (1)
52	0.013 (1)		116	0.022±0.017 (5)
53	2.5 (1)		117	0.018 (1)
54	0.075±0.071 (3)		119	0.77 (1)
55	0.055 (1)		120	0.15 (1)
56	0.005 (1)		121	0.12±0.042 (3)
57	0.016 (1)		122	0.27 (2)
58	0.045 (1)		124	0.700 (1)
59	0.019 (1)		125	0.019 (1)
60	0.015 (2)		127	0.0075 (2)
61	0.011 (1)		128	0.005 (1)
64	0.22 (1)		129	0.055 (1)
65	0.1 (1)		130	0.11 (1)
66	0.04 (1)		131	1.07 (1)
70	0.35 (1)		134	0.180 (1)
71	0.28 (1)		135	0.088 (1)
72	1.04 (1)		137	0.0056 (2)

	Ex.	IC₅₀ (μM)		Ex.	IC₅₀ (μM)
5	141	0.014 (1)		265	0.023 (1)
	142	1599.930 (1)		266	0.140 (1)
10	146	0.450 (1)		267	0.110 (1)
	148	0.036 (1)		268	0.091 (1)
15	149	0.180 (1)		269	0.077 (1)
	153	0.360 (1)		270	0.120 (1)
20	154	0.330 (1)		272	0.097 (1)
	159	0.082 (1)		275	3.300 (1)
25	160	0.180 (1)		276	0.010 (1)
	162	0.012 (1)		277	0.900 (1)
30	163	0.031 (1)		278	0.280 (1)
	169	0.054 (1)		279	0.550 (1)
35	178	0.260 (1)		282	0.155 (1)
	182	0.024 (1)		283	0.068 (1)
40	184	0.110 (1)		284	0.640 (1)
	185	0.850 (1)		285	0.300 (1)
45	255	1.300 (1)		287	0.110 (1)
	256	0.178 (1)		288	0.104 (1)
50	257	0.097 (1)		289	0.542 (1)
	258	0.047 (1)		290	0.005 (1)
55	260	0.043 (2)		291	0.280 (1)
	261	0.038 (2)		292	0.088 (1)
60	262	0.097 (2)		293	0.029 (1)
	263	0.462 (1)		294	0.079 (1)
65	264	0.159 (1)		295	0.015 (1)

Ensayo 3: Producción de LTB4 por sangre humana estimulada con ionóforo de calcio para la actividad inhibitoria de LTA4H.

Se colectó sangre humana de donantes sanos en jeringas con heparina. La sangre se diluyó 1 : 1 con medio RPMI – 1640 y se añadieron alícuotas de 200 µl de la sangre diluida a pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos de prueba de LTA4H inhibidor se prepararon a diferentes concentraciones en medio RPMI – 1640 con un 1 % de DMSO, y se añadieron 20 µl de cada solución de prueba a un pocillo con sangre total diluida (concentración final de DMSO de 0,1 %). Después de incubar el contenido de la placa de microtitulación durante 15 min a 37 °C en un incubadora humidificada, el ionóforo de calcio A23187 (Sigma Chemical Co, St Louis, MO) se añadió a cada pocillo de muestra (concentración final de 7 µg / ml). La incubación continuó en las mismas condiciones durante 30 min adicionales para permitir la formación de LTB4. La reacción se terminó por centrifugación (833 x g, 10 min a 4 °C) y los sobrenadantes se analizaron por LTB4 por un inmunoensayo de unión a enzimas disponible comercialmente (Cayman Chemical Co) según las instrucciones del fabricante. Los controles positivos, en condiciones idénticas pero sin la adición de un compuesto inhibidor, y los controles negativos sin estimular, que contenían todos los componentes de ensayo excepto ionóforo de calcio, se llevaron a cabo de manera rutinaria en cada experimento. Los valores de IC₅₀ de los compuestos probados en este ensayo se determinaron por regresión no lineal de los datos de actividad en concentraciones de compuesto diferentes utilizando Graphpad Prism 4.0, competencia por sitio de unión y se presentan en la Tabla 3. El número de determinaciones realizadas se indica entre paréntesis junto a cada valor.

Tabla 3.

Ex.	IC ₅₀ (µM)		Ex.	IC ₅₀ (µM)
14	0.079 (1)		106	0.141 (1)
31	0.053 (1)		109	0.087 (1)
32	0.008 (1)		116	0.019 (1)
45	0.256 (1)		121	0.088 (1)
55	0.099 (1)		265	0.072 (1)
73	0.227 (1)		266	0.154 (1)
75	0.299 (1)		267	0.057 (1)
83	0.134 (1)		293	0.010 (1)

Ensayo 4: Modelo de inflamación de un murido inducido por ácido araquidónico.

Los compuestos de LTA4H inhibidor de la presente invención se disolvieron en 20 % de ciclodextrano / H₂O a una concentración de 3 mg / ml. Las soluciones se administraron por sonda oral a ratones hembra Balb / c de 20 gramos cada una (0,2 ml por ratón, 30 mg de compuesto de LTA4H inhibidor por kg). Sesenta minutos después de la administración de un inhibidor LTA4, se aplicaron a cada ratón 20 µl de acetona por vía tópica únicamente en la oreja derecha. Tras 3 horas, los ratones se sacrificaron, se extrajo su sangre en jeringas con heparina y se tomaron biopsias de 8 mm de las orejas. Las biopsias de las orejas se pesaron para determinar el edema y luego se congelaron a – 80 °C hasta que se necesitaron para determinar el influjo neutrófilo.

Se añadieron alícuotas de sangre heparinizada de cien microtítulos a pocillos de una placa de microtitulación, con volúmenes iguales de medio RPMI – 1640 y se añadió ionóforo de calcio A23187 a cada pocillo de muestra (concentración final de 7 µg / µl). El contenido de la placa de microtitulación se incubó durante 30 °C a 37 °C en una incubadora humidificada. La reacción se terminó por centrifugación (833 x g, 10 min a 4 °C). Los sobrenadantes se analizaron por LTB4 por un inmunoensayo de unión a enzimas disponible comercialmente (Cayman Chemical Co) según las instrucciones del fabricante. El porcentaje de inhibición de la producción de LTB4 *ex vivo* estimulado (%)

inh. LTB4) se determinó comparándolos a animales tratados de manera idéntica excepto porque la solución administrada por sonda oral carecía de compuesto inhibidor.

El influjo neutrófilo se cuantificó midiendo la actividad de mieloperoxidasa (MPO), una enzima específica de neutrófilo. Las biopsias de las orejas se homogeneizaron en 0,5 ml de tampón de extracción (sacarosa 0,3 M, 0,22 % (v / v) bromuro hexadecil trimetil amonio (CTAB) y 2,5 mM de citrato preparado a partir de solución de stock de amonio 0,5 M (pH 5,00), en un Fast - Prep - 24 (MP™) (40 segundos a 6 mps). Los residuos se eliminaron por centrifugación a 14.000 x g durante 10 min. Se añadieron alícuotas de 10 µl del sobrenadante resultante a pocillos de una placa de microtitulación, con alícuotas de 90 µl de dilución de tampón (10 mM citrato, 0,22 % de CTAB), seguida de la adición de 20 µl de sistema de sustrato líquido TMB (Sigma Chemical Co.) a cada pocillo de muestra. El contenido de la placa de microtitulación se conservó a ta hasta que la muestra con una mayor concentración de MPO alcanzara un valor de absorbencia de 0,4 a 650 nm. La reacción se detuvo por la adición de 50 µl de H₂SO₄ 1 M a cada pocillo de muestra, y la actividad de mieloperoxidasa de cada muestra se determinó a partir de la absorbencia a 405 nm. Los valores anteriores de la oreja derecha, tratada únicamente con acetona, se sustrajo de la oreja izquierda, tratada con ácido araquidónico en acetona, para cada animal. El porcentaje de inhibición de influjo neutrófilo (% inh. MPO) mediante los compuestos de la invención se determinaron comparándolos a animales tratados de manera idéntica, excepto porque la solución administrada por sonda oral carecía de compuesto inhibidor.

Los resultados para los compuestos probados en este ensayo se presentan en la Tabla 4. El número de determinaciones realizadas se indica entre paréntesis junto a cada valor.

Tabla 4.

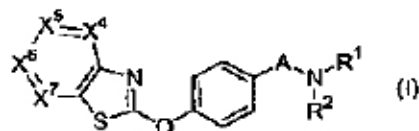
Ex.	% Inh. LTB4	% Inh. MPO		Ex.	% Inh. LTB4	% Inh. MPO
10	68 (1)	62.23 (1)		73	85.7 (1)	79.37 (1)
14	84.0 (1)	72.3 (1)		75	89.5 (1)	68.1 (1)
15	61.9 (1)	47.7 (1)		76	85.3 (1)	78.31 (1)
16	84.6 (1)	73.61 (1)		79	86.7 (1)	82.23 (1)
17	81.52 (1)	63.4 (1)		80	72.1 (1)	36.99 (1)
18	80.9 (1)	86.1 (1)		83	81 (1)	88.21 (1)
27	78.2 (1)	83.7 (1)		84	53.9 (1)	72.04 (1)
31	79.8 (1)	70.5 (1)		85	66.85 (1)	48.42 (1)
32	89 (1)	76 (1)		86	70.77 (1)	51.55 (1)
45	86.84 (1)	71.13 (1)		89	79.5 (1)	79.12 (1)
46	86.49 (1)	75.3 (1)		100	85.3 (1)	88.73 (1)
49	83.04 (1)	66.03 (1)		106	90.48 (2)	95.19 (2)
52	78.26 (1)	60.25 (1)		108	79.8 (1)	71.42 (1)
54	81.2 (1)	87.69 (1)		109	84.8 (1)	71.48 (1)
55	83.74 (1)	73.55 (1)		111	56.8 (1)	66.94 (1)
56	71.2 (1)	81.58 (1)		116	81 (2)	70 (2)
59	92.7 (1)	89.88 (1)		120	57.75 (1)	48.09 (1)
60	69.5 (1)	35.76 (1)		121	83 (1)	83 (1)
61	67.4 (1)	62.82 (1)		122	72 (1)	66.9 (1)
66	76.2 (1)	59.97 (1)		127	91.53 (1)	87.64 (1)

Ex.	% Inh. LTB4	% Inh. MPO		Ex.	% Inh. LTB4	% Inh. MPO
257	85.96 (1)	70.49 (1)		276	57.40 (1)	94.90 (1)
258	75.00 (1)	13.80 (1)		282	62.80 (1)	61.07 (1)
265	84.43 (1)	90.85 (1)		283	78.20 (1)	88.28 (1)
266	78.60 (1)	85.84 (1)		285	19.70 (1)	12.35 (1)
267	83.43 (1)	90.56 (1)		287	89.80 (1)	86.70 (1)
269	84.43 (1)	90.56 (1)		288	61.70 (1)	94.60 (1)
270	75.92 (1)	60.59 (1)		290	82.90 (1)	86.90 (1)

Ya que la invención se ha ilustrado en referencia a los ejemplos, debe entenderse que la invención no pretender limitarse a la anterior descripción detallada.

REIVINDICACIONES

1. Una entidad química seleccionada a partir de los compuestos de la Fórmula (I), de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), de profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y los solvatos de la Fórmula (I).



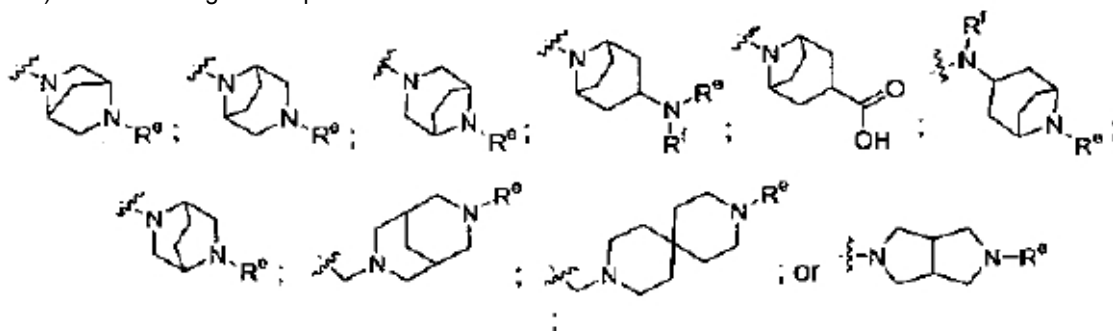
en el que

X^4 , X^5 , X^6 y X^7 se definen como una de los siguientes a) y b):

- a) una X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es N y las otros son CR^a ; donde cada R^a es independientemente H, metil, cloro, flúor o trifluorometil; y
b) una X^4 y X^7 es N y cada una X^5 y X^6 es CH;

cada una de R^1 y R^2 es independientemente H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, bencil, 3 - (2 - oxo - pirrolidin - 1 - il) - propil, 1 - acetil - azetidina - 3 il - metil, cicloalquilo monocíclico, 1 - metil - 4 - piperidinil o - C_{1-4} alquilo no sustituido o sustituido con fenil, cicloalquilo monocíclico, OH o NR^bR^c ; donde R^b y R^c son cada uno independientemente H, $-C(O)CH_3$ o C_{1-4} alquilo o R^b y R^c se toman junto con el nitrógeno al que están unidos a una anillo heterocicloalquilo saturado o; R^1 y R^2 toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar

- i) un anillo de heterocicloalquilo monocíclico saturado, opcionalmente fusionado a un anillo fenil, y no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes de R^d ; en el que cada sustituyente de R^d es independientemente un C_{1-4} alquilo sustituido o no sustituido con $-OH$, $-OH$; $=O$; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$, $-CF_3$; halo; $-CO_2C_{1-4}$; $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$, fenil, bencil; morfolina - 4 - il; piridilo; pirimidinilo; 1 - piperidilo; fenoxi; 2 - oxo - pirrolidin - 1 - il; 4 - hidroxil - 2 - oxo - pirrolidin - 1 - ilo; $-C(O)NR^fC_{1-4}$; alquilo; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-O$ - piridinil, $-O$ - pirimidinil; $-S$ - fenil; (4 - metilfenil) sulfanil; $-S$ - piridinil; $-C(O) - C_{1-4}$; $-C(O) -$ cicloalquilo monocíclico saturado; $-C(O) - (CH_2)_{0-1} - 2$ - tiofeno - il; $-C(O) - 2$ - furanilo; $-C(O) - 4$ - morfolinil; $-C(O) -$ piridil; $-C(O) - 1$ - pirrolidinil, $-C(O) -$ fenilo opcionalmente sustituido con un cloro; $-C(O) - 1$ - piperazinil opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo; $-(CH_2)_{0-1} - NHC(O) - C_{1-4}$; $-NHC(O) -$ cicloalquilo saturado monocíclico; $-NHS(O)(O)CH_3$; $-NHC(O) - CH_2OCH_3$, $-NHC(O) -$ piridinil, o $-NHC(O) - 2$ - tiofeno - il, donde cada fenil en R^d está sustituido o no sustituido con $-CF_3$, halo, o metoxi, o
ii) una de las siguientes partes:



donde R^e es $-C_{1-4}$ alquilo, $-C(O)C_{1-4}$ alquilo, $-SO_2CH_3$, $-C(O)CH_2NH_2$, o $-C(O)NH_2$;

R^f es H o $-CH_3$;

y A es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-OCH_2CH_2-$;

en el que el término "profármaco" se refiere a:

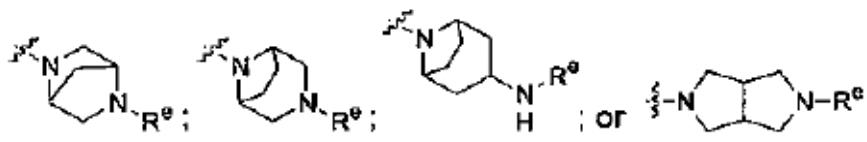
compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un amino libre, hidroxil o al grupo de ácido carboxílico de un compuesto de la Fórmula (I); amida o derivados de éster alquil de los grupos carboxil libres de las estructuras de la Fórmula (I); hemisuccinato, éster de fosfato, dimetilaminoacetato derivados de fosforiloximetiloxycarbonil de hidroxil o los grupos amida de los compuestos de la Fórmula (I); derivados de de carbamato de hidroxil o grupos amino de los compuestos de la Fórmula (I); derivados de carbonato, de ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de los grupos hidroxil de

los compuestos de la Fórmula (I); metil (aciloxi) y éteres de etilo (aciloxi), de los grupos hidroxilo de los compuestos de la Fórmula (I); donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, sustituido opcionalmente por uno o más éteres, aminas, o características de ácidos carboxílicos o en el que el grupo acilo es un éster aminoácido o amida, sulfonamida o derivados de fosfonamida de los grupos de amina libres de los compuestos de la fórmula (I).

2. Una entidad química según la reivindicación 1, en el que cada uno de dichos R^1 y R^2 es independientemente H, un cicloalquilo monocíclico o un $-C_{1-4}$ alquilo no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo monocíclico, $-OH$, o $-NR^bR^c$, donde R^b y R^c son cada uno independientemente H o $-C_{1-4}$ alquilo, o R^b y R^c tomados juntos con nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado; o R^1 y R^2 tomados junto con nitrógeno al que están unidos forman

i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado opcionalmente fusionado a un anillo fenilo y no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^d ; donde cada sustituyente R^d es independientemente $-C_{1-4}$ alquilo no sustituido o sustituido con $-OH$; $-CF_3$; halo; $-CO_2$ $-C_{1-4}$ alquilo; $-CO_2H$; $-CONH_2$; fenil; bencil; piridil; pirimidinil; fenoxi; $-O$ -piridinil, $-O$ -pirimidinil; $-S$ -fenil; o pirrolodonil; donde cada fenil en R^d está no sustituido o sustituido con $-CF_3$, cloro o metoxi o

ii) una de las siguientes estructuras bicyclicas fusionadas o puenteadas



donde R^e es $-C_{1-4}$ alquilo o $-CONH_2$;

3. Una entidad química según la reivindicación 2, en el que

a) X^4 es N y cada X^5, X^6 y X^7 es CR^a ; con R^a independientemente elegida para X^5, X^6 y X^7 donde R^a es H, metilo, cloro, flúo o trifluorometilo;
 b) X^5 es N y cada X^4, X^6 y X^7 es CH;
 c) cada X^4, X^5 y X^7 es CH y X^6 es N; o
 d) cada X^4 y X^7 es N y X^5 y X^6 es CH.

4. Una entidad química según la reivindicación 2, donde R^a es H.

5. Una entidad química según la reivindicación 2, donde

a) cada R^1 y R^2 es independientemente H, ciclopropil, metil, etil, propil, hidroxietil, ciclopropilmetil, bencil, 1-feniletíl, o 2-piperidina-1-il-etilamina;
 b) R^1 y R^2 tomados juntos con el nitrógeno al que están unidos en forma de pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, dihidroisoindol, tetrahydroquinolina, o tetrahydroisoquinolina no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^d ; o
 c) R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos en forma 2,5-diaza-biciclo [2.2.1] hept-2-il, hexahidro-pirrol [3,4-c] pirrol-2 (1H)-il, 3,8-diaza-biciclo [3.2.1] oct-8-il, o 3-amino-8-aza-biciclo [3.2.1] oct-8-il, cada uno sustituido con R^e .

6. Una entidad química según la reivindicación 2, en el que cada sustituyente R^d es independientemente hidroxil, metil, trifluorometil, hidroximetil, 1-hidroxil-1-metil-etil, flúor, etoxycarbonil, carboxi, carbamoil, fenil, 3-trifluorotilfenil, 2-metoxifenil, 4-clorofenil, bencil, piridina-4-il, piridina-2-il, pirimidina-2-iloxi, piridina-3-iloxi, fenoxi, fenilsulfanil, 4-clorofenilsulfanil, piridina-2-iloxi, piridina-4-iloxi, o pirrolidina-2-onil.

7. Una entidad química según la reivindicación 2, en la que R^e es acetil o carbamoil.

8. Una entidad química según la reivindicación 2, en la que A es $-CH_2-$.

9. Una entidad química según la reivindicación 2, en la que A es $-CH_2CH_2-$.

10. Una entidad química según la reivindicación 2, en la que A es $-OCH_2CH_2-$.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada por el grupo formado por los compuestos de la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), los profármacos farmacéuticamente aceptables de los

compuestos de la Fórmula (I) y solvatos de los compuestos de la Fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1.

12. Un método *in vitro* para modular la actividad del leucotrieno A4 hidrolasa que comprende la exposición del leucotrieno A4 hidrolasa a una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada del grupo seleccionado por los compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y solvatos de los compuestos de la Fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1.

13. Al menos una entidad química seleccionada del grupo formado por los compuestos de la Fórmula (I), farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y solvatos de los compuestos de la Fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, para utilización en un procedimiento para modular la actividad de los leucotrienos A4 hidrolasa.

14. Al menos una entidad química para utilización como se reivindica en la reivindicación 13, en el que el leucotrieno A4 hidrolasa es en un sujeto con una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad de leucotrieno A4 hidrolasa.

15. Al menos una entidad química seleccionada por el grupo formado por los compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y solvatos de los compuestos de la Fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 para su utilización en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad del leucotrieno A4 hidrolasa.

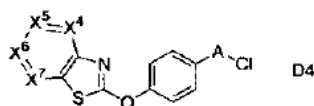
16. Al menos una entidad química para su utilización como se reivindica en la reivindicación 14 o 15, en el que la enfermedad, trastorno o condición médica es la inflamación.

17. Al menos una entidad química para utilización como se reivindica en la reivindicación 14 o 15, en el que la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo formado por: trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos y trastornos de inmunodeficiencia.

18. Al menos una entidad química para su utilización como se reivindica en la reivindicación 14 o 15, en el que la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo formado por: alergia, aneurisma de la aorta abdominal, asma, pólipos nasales, rinitis alérgica, picor nasal, inflamación ocular, uveítis, ojo seco, psoriasis, prurito, picor, picor en la piel, dermatitis atópica, urticaria (ronchas), dermatitis de contacto, esclerodermia, quemaduras en la piel, acné, enfermedades inflamatorias intestinales, colitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, artritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, infarto de miocardio, derrame cerebral, dolor, gingivitis, bronquitis, fibrosis quística, cáncer gastrointestinal superior, sepsis, enfermedades autoinmunes tiroideas y diabetes mellitas mediada por factores inmunes, lupus, miastenia grave, neuropatías autoinmunes, Guillain-Barré, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis de la temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis y orquitis autoinmune, enfermedad autoinmune de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjogren y síndrome de Sjogren - Larsson.

19. Al menos una entidad química para su utilización como se reivindica en la reivindicación 14 o 15, donde la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo formado por: alergia, aneurisma de la aorta, asma, enfermedades autoinmunes, prurito, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa y enfermedad cardiovascular.

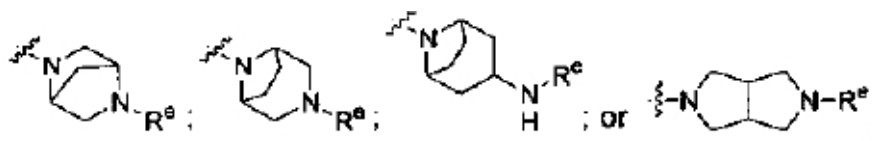
20. Un método de fabricación de un compuesto de la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), un profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I) o un solvato de un compuesto de Fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, que comprende la reacción del compuesto D4



con una amina HNR^1R^2

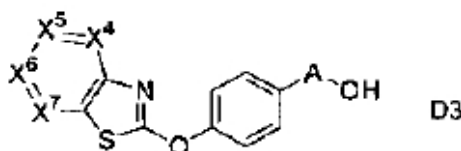
21. Un procedimiento según la reivindicación 20, en el que cada uno de dichos R^1 y R^2 es independientemente H, un cicloalquilo monocíclico o un $-C_{1-4}$ alquilo no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo monocíclico, -OH, o $-NR^bR^c$, donde R^b y R^c son cada uno independientemente H o $-C_{1-4}$ alquilo, o R^b y R^c tomados juntos con nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado o R^1 y R^2 tomados junto con nitrógeno al que están unidos forman

- i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado opcionalmente fusionado a un anillo fenilo y no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^d ; donde cada sustituyente R^d es independientemente $-C_{1-4}$ alquilo no sustituido o sustituido con -OH; $-CF_3$; halo; $-CO_2$ C_{1-4} alquilo; $-CO_2H$; $-CONH_2$; fenil; bencil; piridil; pirimidinil; fenoxi; $-O$ -piridinil, $-O$ -pirimidinil; $-S$ -fenil; o pirrolodonil; donde cada fenil en R^d está no sustituido o sustituido con $-CF_3$, cloro o metoxi o
- ii) una de las siguientes estructuras bicíclicas fusionadas o puenteadas



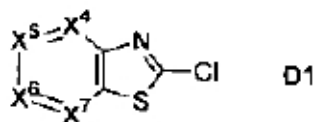
donde R^e es $-C_{1-4}$ alquilo o $-CONH_2$;

22. Un procedimiento según la reivindicación 20, que comprende además un compuesto de cloración D3

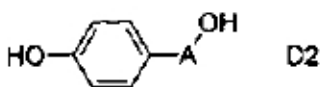


para formar un compuesto D4.

23. Un procedimiento según la reivindicación 21, que comprende además un compuesto de reacción D3



con un compuesto D2



para formar un compuesto D3.

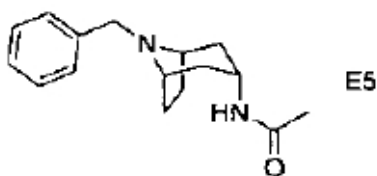
24. Un procedimiento según la reivindicación 21, donde la amina HNR^1R^2 es $N-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]$ acetamida.

25. Un procedimiento según la reivindicación 23, que comprende además

- a) un compuesto de reacción E4



con hidrógeno en presencia de anhídrido acético para formar el componente E5



E5

y

b) un componente de reacción E5 para formar *N*-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetamida.

26. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, una composición farmacéutica de la reivindicación 11 o al menos una entidad química para utilización como el reivindicado en la reivindicación 14, 15 o 18, donde al menos dicha entidad química se selecciona del grupo formado por:

- 2-(4-[2-[4-(pirimidina-2-ilo) piperidina-1-ilo] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-[1, 3-(dihidro-2H-isoindol-2-il) epoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-[4-(fenilsulfanil) piperidina-1-ilo] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-[4-(pirimidina-3-ilo) piperidina-1-ilo] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 4-pirimidina-2-il-1-[2-[4-[1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil] piperidina-4-ol;
 2-[2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil]-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolina;
 1-[2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil]-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolina;
 2-(4-[2-[4-(fenoxipiperidina-1-ilo] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-(pirrolidina-1-iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-(piperidina-1-iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-(morfolina-4-iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-[4-(piridina-2-ilo) piperidina-1-ilo] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-[4-(piridina-4-ilo) piperidina-1-ilo] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-[(1S, 4S)-5-Acetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 (1S, 4S)-5-[2-[4-[1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 meso-N-[(3-endo)-8-(2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo] acetamida;
 meso-N-[(3-exo)-8-(2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo] acetamida;
 2-(4-[2-(5-Acetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo] etoxi] fenoxi) [(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 5-[2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil] hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;
 4-fenil-1-[2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil] piperidina-4-ol;
 2-(4-[2-[4-(bencilpiperidina-1-iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-[4-(piridina-4-il)piperidina-1-iletoxi] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 4-(4-clorofenil)-1-(2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil] piperidina-4-ol;
 1-[2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil] piperidina-4-carboxamida;
 1-(1-[2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil] piperidina-4-il) pirrolidina-2-ona;
 1-[2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil]-4-[3-(trifluorometil) fenil] piperidina-4-ol;
 2-(4-[2-[4-(piridina-2-il)piperidina-1-iletoxi] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 N-bencil-N-metil-2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etanamina;
 (1S, 4S)-5-[2-[4-[1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 1-(1-[2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenoxi] etil] piperidina-4-il) pirrolidina-2-ona;
 4-(4-clorofenil)-1-(2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenil] etil] piperidina-4-ol;
 2-(4-[2-[4-(piridina-2-il)piperidina-1-iletoxi] etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 meso-N-[(3-exo)-8-(2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenil] etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo] acetamida;
 meso-1-[(3-exo)-8-(2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenil] etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo] urea;
 meso-8-(2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenil] etil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;
 meso-2-(4-[2-[3-acetil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-iletoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(etil[2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenil] etil]amino)etanol;
 N-(ciclopropilmetil)-N-[2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenil] etil]propano-1-amino;
 (1R)-N-metil-1-fenil-N-[2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenil] etil] etanamina;
 2-(4-[2-(morfolina-4-iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-piperidina-1-iletoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 2-(4-[2-pirrolidina-1-iletoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina;
 4-fenil-1-(2-[4-[(1, 3] tiazol[4, 5-b] piridina-2-ilo] fenil] etil] piperidina-4-ol;

- 2 - (4 - [2 - [4 - (bencilpiperidina - 1 -il) etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 4 - [3 - (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 -ol;
 2 - (4 - [2 - [4 - (piridina - 4 - ilpiperidina - 1 -il) etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - carboxamida;
 5 2 - (4 - [2 - (5 - Acetilhexahidropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - il) etil] fenoxi) ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 5 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] hexahidropirrol[3,4 - c]pirrol - 2)1H) - carboxamida;
 2 - (4 - [2 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 10 meso - N - [(3 - endo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
 meso - 1 - [(3 - endo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
 15 2 - (4 - [2 - [(1R, 4R) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 [(1R, 4R) - 5 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida;
 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - ácido carboxílico;
 4 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]morfolina - 2 - il] metanol;
 20 1 - (1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - il) pirrolidina - 2 - ona;
 2 - [4 - (pirrolidina - 1 - ilmetil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 2 - [4 - (piperidina - 1 - ilmetil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 2 - (4 - [2 - (morfolina - 4 - ilmetil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 2 - (4 - [(3R) - fluoropirrolidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 25 2 - (4 - [(3S) - metilmorfolina - 4 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 2 - [1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]piperidina - 4 - il] propano - 2 - ol;
 2 - (4 - [(2S) - metilpiperidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 2 - piperidina - 1 - il - N - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] etanamina;
 2 - (4 - [(4 - (trifluorometil) piperidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 30 2 - (4 - [(3,3 - difluoropirrolidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 (3R) - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]pirrolidona - 3 - ol;
 [1 - 4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]piperidina - 4 - il] metanol;
 2 - (4 - [(4 - fluoropiperidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 2 - (4 - [(4 - metilpiperidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 35 2 - (4 - [(4 (piridina - 3 - iloxi) piperidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 2 - (4 - [(4 (pirimidina - 2 - iloxi) piperidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]piperidina - 4 - carboxamida;
 4 - piridina - 2 - il - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - ol ;
 2 - (4 - [(4 -bencilpiperidina - 1 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 40 [1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 4 - [3 - (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 - ol;
 4 - (4 - clorofenil) - 1 - 4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - ol ;
 4 - fenil - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - ol ;
 (1S, 4S) - 5 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida ;
 45 meso - 2 - (4 - [(3 - Acetil - 3,8 - diazabicciclo [3.2.1] oct - 8 - il] metil]fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 [(2S) - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]pirrolidina - 2 - il] metanol;
 meso - N - [(3 - exo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
 meso - 1 - [(3 - exo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
 50 N - etil - N - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] etanamina;
 meso - N - [(3 - endo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
 meso - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 3,8 - diazabicciclo [3.2.1] octano - 3 - carboxamida;
 55 2 - 4 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] metil] fenoxi) - 6 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 2 - 4 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] metil] fenoxi) - 6 - cloro [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 60 2 - 4 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] metil] fenoxi) - 7 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 2 - 4 - [(1S, 4S) - 5 - Acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 -il] metil] fenoxi) - 5 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 1 - [(1S, 4S) - 5 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 - il] etanona ;
 65

- 2 – 4 – [(1S, 4S) – 5 – Acetil – 2,5 – diazabicyclo[2. 2. 1] hept – 2 –il] metil] fenoxi) – 6 - fluoro [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 6 – flúor – 2 – [4 – (piperidina – 1 – ilmetil) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 5 Etil 1 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) bencil] piperidina – 4 – carboxilato;
- 1 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) bencil] piperidina – 4 – ácido carboxílico;
- 2 – (4 – [4 – (2 – metoxifenil) piperzina – 1 – il] etoxi)fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 2 – [4 – (2 – (4 – [(4 – clorofenil)sulfanil] piperidina – 1 – il] etoxi)fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- [1 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) bencil] piperidina – 4 – ol;
- 7 – metil – 2 – [4 – (piperidina – 1 – ilmetil) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 10 N – [2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi)fenoxi] etil] ciclopropanamina;
- 2 – metil – N – [1 – (2 – [4 – [(6 – metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi]fenoxi) etil] piperidina – 4 – propanamina;
- meso – 2 – [4 – [2 – (3– Acetil – 3,8 – diazabicyclo [3.2.1] oct – 8 – il] etoxi)fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 15 meso – 1 – [(3 – exo) – 8 – [2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi)fenoxi] etil] – 8 – azabicyclo [3.2.1] oct – 3 – il] urea;
- 7 – metil – 2 – (4 – [2 – [4 – (piridina – 4 – ilcarbonil) piperazina – 1 – il] etoxi) fenoxi)[1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 6 – metil – 2 – (4 – [2 – [4 – (morfolina– 4 – ilcarbonil) piperidina – 1 – il] etoxi) fenoxi)[1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 20 2 – (4 – [2 – [5 – (ciclobutilcarbonil) hexahidropirrol [3,4 – c]pirrol – 2(1H) – il] etoxi] fenoxi) – 7 – metil 1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 6 – cloro – 2 – (4 – [2 – [4 – (furano – 2 – ilcarbonil) piperazina – 1 – il] etoxi) fenoxi)[1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- meso – 3 – [2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) fenoxi] etil] – 3,8 – diazabicyclo [3.2.1] octano – 3 – carboxamida;
- 25 N – [1 – (2 – (4 – [(6 – metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il)oxi] fenil]etil] piperidina – 4 – il] acetamida;
- 1 – (3 – [2 – [4 – [(6 cloro [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] fenoxi]etil] (metil) amino] propil] pirrolidina – 2 – ona;
- 1 – (2 – [4 – [(7 metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] fenoxi]etil] – 4 – pirridina – 2 – il]piperidina – 4 – ol;
- 30 meso – (3 – endo) – 8 – acetil – N - (2 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) fenoxi]etil] – 8 – azabicyclo [3.2.1] octano – 3 – il] amino;
- N – metil – 2 – (metiloxi)– N - [2 – [4 - [7 - metil([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il)oxi]fenil] oxy) etil] etanamida;
- 35 meso – (2 – [4 ((2 – [acetil – 3,8 – diazabicyclo [3.2.1] oct – 3 – il] etil] oxi) fenil] oxi) [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- N – [1 – (2 – (4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il)oxi] fenil oxy)etil] piperidina – 4 – il] metanosulfonamida
- N – metil – 1 – [2 – [4 - [7 - metil([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il)oxi]fenil] oxy) etil] piperidina – 4 – carboxamida;
- 40 meso – N - (3 – endo) – 8 – (2 – [(4 – [(7 – metil ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il)oxi] fenil] oxi) etil] – 8 – azabicyclo [3.2.1] oct – 3 – il] glicinamida;
- meso – 3 – [4 – ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) fenil] metil] – 3,8 – diazabicyclo [3.2.1] octano – 3 – carboxamida;
- 45 N, N – dimetil 1 – [(4 – [(6 – metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi]fenil] metil] piperidina – 4 – carboxamida;
- N – etil – N – 2 – [(4 – [(6 – metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi]fenil] etil] butano – 1 - amino;
- meso – (3 – exo) – 8 – acetil – N - [(4 – [(6 – metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] fenil] metil] – 8 – azabicyclo [3.2.1] octano – 3 – amino;
- 50 meso – N - (3 – endo) – 8 – [(4 – [(1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) fenil] metil] – 8 – azabicyclo [3.2.1] oct – 3 – il] metanosulfonamida;
- 2 – ((4 – [(4 – ciclobutilpiperazina – 1 – il] metil] fenil] oxi) – 6 - metil 1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- meso – 2 – [(4 – [(8 – acetil – 3,8 – diazabicyclo [3.2.1] oct – 3 – il] metil] fenil] oxi) [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 6 – cloro – 2 – [(4 – [(4 – [2 – tienilcarbonil) piperazina – 1 – il] metil] fenil] oxi)[1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 6 – cloro – 2 – [(4 – [(4 – [5 – (metilsulfonil) hexahidropirrol [3,4 – c] pirrol – 2 (1H) – il] metil] fenil] oxi)[1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 55 6 – cloro – 2 – [(4 – (tiomorfolina – 4 – ilmetil)) fenil] oxi)[1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- (1R, 4R) – 5 – [(4 – [(6 – cloro ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] fenil] metil] – 2,5 – diazabicyclo[2. 2. 1] heptano – 2 – carboxamida;
- (1S, 4S) – 5 – [(4 – [(6 – cloro ([1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] fenil] metil] – 2,5 – diazabicyclo[2. 2. 1] heptano – 2 – carboxamida;
- 60 6 – cloro – 2 – [(4 – [2 – [4 – (ciclopropilcarbonil) piperazina – 1 – il] etil] fenil] oxi)[1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- 6 – metil – 2 – [(4 – [2 – [4 – (pirrolidina– 4 – ilcarbonil) piperidina – 1 – il] etil] fenil] oxi) [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina;
- meso – (3 – [(4 – [(7 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] bencil] 3, 8 – diazabicyclo [3.2.1] octano – 3 – carboxamida;
- 65

- meso - 7 - metil 2 - [(4 - [(3 - (metilsulfonil) 3, 8 - diazabicyclo [3.2.1] oct - 8 - il] metil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
N - 1 - [4 - [7 - metil[(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) bencil] piperidina - 4 - il] piridina - 4 - carboxamida;
- 5 meso - 2 - (4 - [8 - acetil - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] etil] fenoxi) - 7 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
- meso - 3 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) fenil] etil] - 3, 8 - diazabicyclo [3.2.1] octano - 8 - carboxamida;
- 10 meso - 8 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) fenoxi] etil] - 3, 8 - diazabicyclo [3.2.1] octano - 3 - carboxamida;
- meso - 2 - [(4 - [(8 - acetil - 3,8 - diazabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
- meso - 2 - (4 - [2 - [3 - (metilsulfonil) 3, 8 - diazabicyclo [3.2.1] oct - 8 - il] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
- 15 meso - (3 - exo) - 8 - acetil - N - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) fenil] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - amino;
- meso - (3 - exo) - 8 - acetil - N - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) fenoxi] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - amino;
- 2 - metoxi - N - (1 - [4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi] bencil] piperidina - 4 - il] acetamida;
- 20 2 - [4 - [(4 - tert - butilpiperidina - 1 - il] metil] fenoxi] - 6 - cloro [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
- N - (1 - [4 - [(6 - metil[(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) bencil] piperidina - 4 - il] tiofeno - 2 - carboxamida;
- 1' - (2 - [4 - [(6 - cloro [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi) fenil] etil] - 1,4' - bipiperidina;
- 25 3 - (4 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) fenil] etil] piperazina - 1 - il] ácido propanoico;
- 6 - metil - 2 - (4 - [4 - (piperazina - 1 - il]carbonil) piperidina - 1 - il] metil] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
- meso - (3 - (2 - [4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi) fenil] etil] 3, 8 - diazabicyclo [3.2.1] octano - 8 - carboxamida;
- meso - (3 - exo) - 8 - acetil - N - (2 - (4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi) fenil] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - amino;
- 30 meso - (3 - exo) - 8 - acetil - N - metil - N - (2 - [4 - [(6 - metil [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi) fenil] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - amino;
- N2 - (2 - [(4 - [(6 - cloro [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) fenoxi] etil] - N2 - metilglicinamida;
- meso - 8 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) bencil] 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 3 - ácido carboxílico;
- 35 6 - cloro - 2 - (4 - [2 - [5 - (1 - metiletil) hexahidropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - il] etoxi] fenoxi)] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
- N - metil - N - (2 - [4 - [(6 - metil[(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi)fenoxi] etil] - beta - alanina;
- N - (2 - [(4 - [(6 - cloro [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) fenil] etil] - N, 1 - dimetilpiperidina - 4 - amino;
- 40 6 - metil - 2 - [4 - [2 - (4 - piridina - 2 - il]piperidina - 1 - il] etil] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
- 1 - (1 - acetilazetidina - 3 - il] - N - [(4 - [(6 - cloro [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) bencil] - N - metilmetanamina;
- meso - (3 - exo) - 3 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) bencil] amino] - 8 - azabicyclo [3.2.1] octano - 8 - carboxamida;
- 45 2 - [4 - (2 - [4 - [(4 - metilfenil] sulfanil] piperidina - 1 - il] etoxi] fenoxi] 1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
- 1' - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) bencil] - 1,4' - bipiperidina;
- 2 - (4 - [(4 - morfina - 4 - il]piperidina - 1 - il] metil] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
- N, N - dimetil 2 - [1 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) bencil] piperidina - 2 - il] etilamina;
- N, N - dimetil 1 - [(4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) bencil] piperidina - 4 - amino;
- 50 2 - [4 - [(4 - fenoxipiperidina - 1 - il] metil]fenoxi] 1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
- 2 - [4 - [(4 - piridina - 2 - il]oxi) piperidina - 1 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
- 2 - [4 - [(4 - piridina - 4 - il]oxi) piperidina - 1 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
- 2 - [4 - [(4 - piridina - 2 - il]sulfanil] piperidina - 1 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
- 2 - [4 - [(4 - fenilsulfanil] piperidina - 1 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
- 55 2 - [4 - [(1R, 4R) - acetil - 2,5 diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
- (1R 4R) - 5 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) bencil] - 2,5 - diazabicyclo[2.2.1] heptano - 2 - carboxamida ;
- 2 - (4 - [2 - [(1R, 4R) - 5 - acetil - 2,5 diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina
- (1R 4R) - 5 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) fenoxi] etil] - 2,5 - diazabicyclo[2.2.1] heptano - 2 - carboxamida ;
- 60 (4R) - 4 - hidroxil - 1 - [1 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) bencil] piperidina - 4 - il] pirrolidona - 2 - ona;
- (4R) - 4 - hidroxil - 1 - [1 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) fenoxi]] etil] piperidina - 4 - il] pirrolidona - 2 - ona;
- 65 N - metil - 2 - piperidina - 1 - il] - N - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi) bencil] etanamida;
- N - (3 - metoxipropil) - N - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il]oxi)fenoxi] etil] ciclopropanamina;

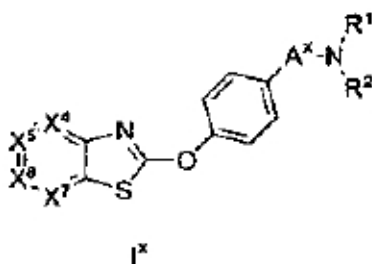
- Etíl N – bencil – N – [4 – (1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) bencil] glicinato;
 N – bencil – N – [4 – (1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) bencil] glicina;
 N – [4 – ([1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) bencil] – beta – alanina;
 2 – (4 – [(5 – Acetilhexahidropirrol [3,4 – c] pirrol – 2 (1H) – il) metil] fenoxi) ([1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina;
 5 – [4 – ([1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) bencil] hexahidropirrol [3,4 – c] pirrol – 2 (1H) – carboxamida;
 meso – 1 – [(3 – endo) – 8 – [4 – ([1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – iloxi) bencil] – 8 – azabíciclo [3.2.1] oct – 3 – il] urea;
 6 – cloro – 2 – (4 – piperidin – 1 – ilmetil – fenoxi) [1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina;
 1 – (4 – [7 – metil [1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] bencil] piperidina – 4 – carboxamida;
 1 – [4 – [(6 – flúor [1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] bencil] piperidina – 4 – carboxamida;
 1 – [4 – [(6 – cloro [1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] bencil] piperidina – 4 – carboxamida;
 meso – endo – N – [8 – [4 – [(6 – cloro [1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] bencil] 8 – azabíciclo [3.2.1] oct – 3 – il] acetamida;
 meso – endo – N – [8 – [4 – [(6 – flúoro [1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] bencil] 8 – azabíciclo [3.2.1] oct – 3 – il] acetamida;
 meso – endo – N – [8 – [4 – [(7 – metil [1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – il) oxi] bencil] 8 – azabíciclo [3.2.1] oct – 3 – il] acetamida;
 2 – (4 – [(1S, 4S) – 5 – acetil – 2,5 – diazabíciclo [2.2.2] oct – 2 – il] metil] fenoxi [1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina;
 meso – N – [(3 – endo) – 8 – [4 – ([1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – ilmetil] bencil] – 8 – azabíciclo [3.2.1] oct – 3 – il] acetamida;
 2 – (4 – [(1S, 4S) – 5 – acetil – 2,5 – diazabíciclo [2.2.2] hept – 2 – il] metil] bencil i [1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina;
 meso – N – [(3 – endo) – 8 – [2 – [4 – ([1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina – 2 – ilmetil] fenoxi] etil] – 8 – azabíciclo [3.2.1] oct – 3 – il] acetamida;
 2 – (4 – [(1S, 4S) – 5 – acetil – 2,5 – diazabíciclo [2.2.1] hept – 2 – il] toxi] bencil i [1, 3) tiazol[4, 5 – b] piridina;
 2 – [4 – (piperidina – 1 – ilmetil) fenoxi] i [1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina;
 meso – N – [(3 – endo) – 8 – [4 – ([1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) bencil] – 8 – azabíciclo [3.2.1] oct – 3 – il] acetamida;
 N – (2 – hidroxi – 1 – 1 – dimetiletil) – 1 – (2 – [(4 – ([1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) fenil] oxi] etil) piperidina – 4 – carboxamida;
 2 – (4 – [(2 – [4 – (trifluorometil) piperidina – 1 – il] etil] oxi] fenil] oxi] [1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina;
 N – (ciclopropilmetil) – N – [(4 – ([1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) fenil] metil] propano – amino;
 2 – (4 – [(4 – piridina – 4 – ilpiperidina – 1 – il] metil] fenil] oxi] [1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina;
 N – (1 – [2 – [4 – [1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) fenil] etil] piperidina – 4 – il – ciclopropanocarboxamida;
 (4 – clorofenil) – 1 – (2 – [(4 – ([1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) fenil] etil] piperidina – 4 – il) metadona;
 N – propil – N – [2 – [4 – ([1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) fenil] etil] propano – 1 – amino;
 meso – 3 – [4 – ([1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) bencil] – 3, 8 – diazabíciclo [3.2.1] octano – 8 – carboxamida;
 2 – (4 – [(2 – pirrolidona – 1 – iletil) fenoxi] [1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina;
 1 – metil – 4 – [4 – ([1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) bencil] piperazina – 2 – ona;
 meso – (3 – exo) – 8 – acetil – N – [4 – ([1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) bencil] – 8 – azabíciclo [3.2.1] octano – 3 – amino;
 meso – 8 – [2 – [4 – ([1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) fenoxi] etil] – 3, 8 – diazabíciclo [3.2.1] octano – 3 – carboxamida;
 N – (ciclopropilmetil) – N – [2 – [4 – ([1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – iloxi) fenoxi] etil] – beta – alanina;
 meso – 2 – (4 [2 – [3 – acetil – 3,8 – diazabíciclo [3.2.1] oct – 8 – il] etoxi) fenoxi [1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina;
 N – etil – N – [4 – [1, 3) tiazol[4,5 – c] piridina – 2 – il)oxi] bencil] ciclohexanamina;
 2 – (4 – (piperidina – 1 – ilmetil)) fenoxi [1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina;
 meso – N – [(3 – endo) – 8 – [– [4 – ([1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina – 2 – iloxi) bencil] – 8 – azabíciclo [3.2.1] oct – 3 – il] acetamida;
 1 – (1 – [2 – [4 – ([1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina – 2 – iloxi) fenoxi] etil] piperidina – 4 – il) pirrolidina – 2 – ona;
 2 – (4 – [2 – [(1R, 4R) – 5 – (metilsulfonil) 2, 5 – diazabíciclo [2.2.1] hept – 2 – il] etoxi] fenoxi) [1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina;
 [(3 – (ciclopropilmetil)) [2 – [4 – ([1, 3) tiazol[5,4 – c] piridina – 2 – iloxi) fenoxi] etil] amino] propano – 1 – ol;
 N – metil – N – [4 – [1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina – 2 – il)oxi] bencil] ciclohexanamina;
 2 – (4 – [2 – [4 – acetilpiperazina – 1 – il] etil] fenoxi) ([1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina;
 meso – 1 – [(3 – exo) – 8 – [4 – ([1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina – 2 – iloxi) bencil] – 8 – azabíciclo [3.2.1] oct – 3 – il] urea;
 N – (ciclopropilmetil) – N – [4 – ([1, 3) tiazol[5,4 – c] piridina – 2 – iloxi) bencil] propano – 1, 3 – diamina;
 3 – (ciclopropil) [2 – [4 – ([1, 3) tiazol[5,4 – c] piridina – 2 – iloxi) fenoxi] etil] amino] propano – 1 – ol;
 2 – (4 – [4 – (piridina – 4 – ilcarbonil) piperazina – 1 – il] metil] fenoxi) [1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina;
 2 – (4 – [(4 – acetil – 1,4 – diazepano – 1 – il) metil] fenoxi] 1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina;
 2 – (4 – [(4 – [(4 – metilpiperazina – 1 – il) carbonil] piperidina – 1 – il] metil] fenoxi [1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina;
 2 – [4 – (2 – azeditina – 1 – iletoxi) fenoxi [1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina;
 5 – [2 – [4 – ([1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina – 2 – iloxi) fenil] etil] hexahidropirrol [3,4 – c] pirrol – 2 (1H) – carboxamida;
 2 – (4 – [(4 – piridina – 3 – iloxi) piperidina – 1 – il] metil] fenoxi [1, 3) tiazol[5, 4 – c] piridina;

- meso - N - [(3 - exo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] metanosulfonamida;
- N - [(1 (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5, 4 - c] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil) piperidina - 4 - il) acetamida;
- 2 - (4 - (2 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicciclo [2.2.1] hept - 2 - il] etoxi] fenoxi i[1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- (1S, 4S) - 5 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida ;
- 1 - (2 - (4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - carboxamida;
- 1 - (2 - (4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] - 4 - [3 (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 - ol;
- 2 - (4 - [2 - (4 - piridina - 2 - ilpiridina - 1 - il) etoxi] fenoxi][1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- 4 - (4 - clorofenil) - 1 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - ol ;
- 4 - fenil - 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - ol;
- 2 - (4 - [2 - [4 - (2 - metoxifenil) piperidina - 1 - il] etoxi]fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- 2 - (4 - [2 - (2 - piridina - 4 - ilpiperidina - 1 - il] etoxi]fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- 1 - (1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi]etil] piperidina - 4 - il) pirrolidina - 2 - ona;
- 1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] piperidina - 4 - ácido carboxílico;
- 2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicciclo [2.2.1] hept - 2 - il] etil] fenoxi i[1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- meso - N - [(3 - endo) - 8 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil]] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
- meso - 2 - (4 - [2 - (3 - Acetil - 3,8 - diazabicciclo [3.2.1] oct - 8 - il] etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- 1 - (2 - (4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] piperidina - 4 - carboxamida;
- 1 - (1 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] piperidina - 4 - il) pirrolidina - 2 - ona;
- 2 - (4 - [2 - (5 - Acetilhexahidropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - il] etil] fenoxi) ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- 5 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] - hexahidropirrol [3,4 - c] pirrol - 2 (1H) - carboxamida;
- meso - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 3,8 - diazabicciclo [3.2.1] octano - 3 - carboxamida;
- meso - 1 - [(3 - endo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil]etil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
- (1S, 4S) - 5 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] heptano - 2 - carboxamida ;
- 1 - (1 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - il) pirrolidina - 2 - ona;
- 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - carboxamida;
- 2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicciclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenoxi - 5 - metil [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- meso - N - [(3 - endo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
- 2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicciclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenoxi - 6 - flúor [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- 2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicciclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - ácido carboxílico;
- 2 - (4 - [2 - [4 - metil - 1,4 - diazepano - 1 - il] etoxi] fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- meso - N - [(3 - exo) - 8 - [2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
- 2 - [(ciclopropilmetil)]2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] amino] etanol;
- 7 - metil - 2 - [(4 - [4 - piridina - 4 ilpiperazina - 1 - il] metil] fenil] oxi ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
- meso - (3 - endo) - 8 - acetil - N - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] metil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] octano - 3 - amino;
- meso - (3 - exo) - 8 - acetil - N - [4 - ([1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] metil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] octano - 3 - amino;
- N - etil - N - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] ciclopropanamina;
- meso - N - (3 - exo) - 8 - (2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenil] etil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] metanosulfonamida;
- meso - N - (3 - exo) - 3 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil]] amino - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 8 - carboxamida;
- 4 - metil - 1 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 1,4 - diazepano - 5 - ona;
- N - [1 - [4 - [(6 - metil [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] piperidina - 4 - il] propanamina;
- 2 - (ciclopropilcarbonil) - 1,4 - diazepano - 1 - il] etil] fenoxi]] [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- meso - N - metil - [(3 - exo) - 8 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) bencil] - 8 - azabicciclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
- 2 - (ciclopropil)]2 - [4 - ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - iloxi) fenoxi] etil] amino] etanol;
- 2 - (4 - [4 - piridina - 2 - ilpiperazina - 1 - il] metil] fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- 2 - (4 - [2 - [(1R, 4R) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicciclo[2. 2. 1] hept - 2 - il] etil] fenoxi) [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
- 7 - metil - 2 - [(4 - piridina - 1 - ilmetil] fenoxi ([1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;

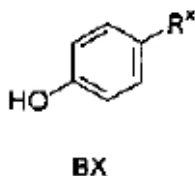
2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenoxi - 7 - metil [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina;
 1 - (4 - [(7 - metil [1, 3] tiazol[5,4 - b] piridina - 2 - il) oxi] bencil] piperidina - 4 - carboxamida;
 4 - fenil - 1 - [2 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina - 2 - il] oxi] fenoxi] etil] piperidina - 4 - ol;
 1 - (4 - [2 - (4 bencilpiperidina - 1 - il) etoxi] fenoxi][1, 3] tiazol[4, 5 - b] piridina;
 1 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - il] oxi] fenoxi] etil] - 4 - [3 - (trifluorometil) fenil] piperidina - 4 - ol;
 4 - (4 - clorofenil) - 1 - (2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - il] oxi] fenoxi] etil] piperidina - 4 - ol;
 1 - [2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - il] oxi] fenoxi] etil] piperidina - 4 - carboxamida;
 2 - (4 - [(1S, 4S) - 5 - acetil - 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] hept - 2 - il] metil] fenoxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
 meso - N - [(3 - endo) - 8 - (2 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - il] oxi] fenoxi] etil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] acetamida;
 2 - (4 - [2 - (morfolina - 4 - iletoxi) fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
 2 - [(4 - [(4 - pirimidina - 2 - il] piperazina - 1 - il) metil] fenil] oxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
 2 - [(4 - [(4 - tienilacetil) pirazina - 1 - il) metil] fenil] oxi [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
 1 - (2 - [4 - [(1, 3] tiazol[5,4 - b] pirazina - 2 - il] oxi] fenil] etil] - 1,4 - diazepano - 5 - ona;
 2 - (4 - [(2 - azepano - 1 - iletil) fenil] oxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
 2 - [(4 - [2 - (4 - fluoropiperidina - 1 - il] etil] fenil] oxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
 2 - [(4 - [(4 - pirimidina - 2 - il] piperidina - 1 - il] fenil] oxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
 meso - 1 - [(3 - exo) - 8 - [4 - [(1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - il] oxi] bencil] - 8 - azabicyclo [3.2.1] oct - 3 - il] urea;
 2 - (4 - [2 - [4 - piridina - 2 - il] oxi] piperidina - 1 - il] etil] fenoxi] [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina;
 1 - [4 - [1, 3] tiazol[4, 5 - b] pirazina - 2 - il] oxi] bencil] piperidina - 4 - carboxamida;

27. Al menos una entidad química para su utilización como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19 o 26 (cuando depende de la reivindicación 15), comprende además la administración a un sujeto de al menos un antagonista del receptor de CysLT y un inhibidor de LTC₄ sintasa.

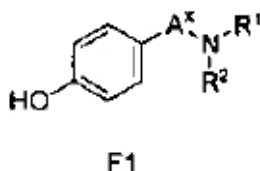
28. Un procedimiento para sintetizar un compuesto de la fórmula (I^x),



que comprende un compuesto de reacción de la fórmula BX



con HNR¹R² para formar un compuesto de la fórmula F1,



en el que

R^x es uno de -CHO y -CH₂CHO;

A^x es uno de -CH₂ y -CH₂CH₂;

X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ se definen como uno de los siguientes a) y b):

a) una X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es N y las otras son CR^a; donde cada R^a es independientemente H, metil, cloro, flúor o trifluorometil; y

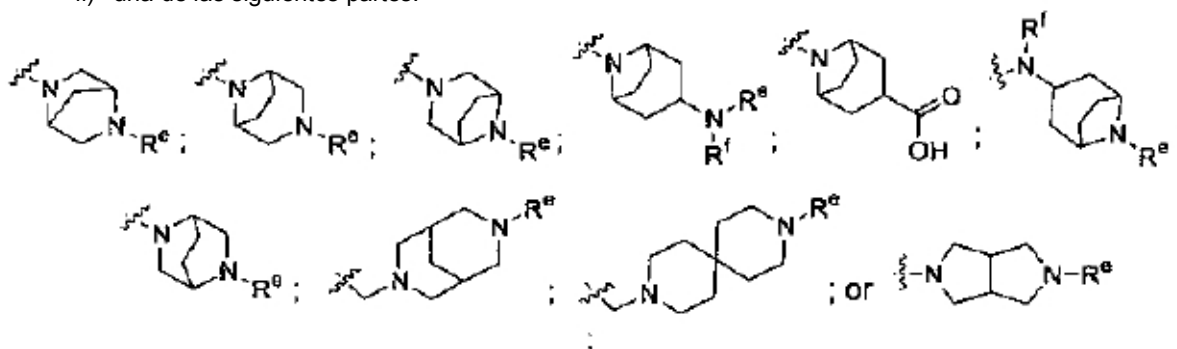
b) una de X^4 y X^7 es N y cada uno de X^5 y X^6 es CH;

cada una de R^1 y R^2 es independientemente H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, bencil, 3 - (2 - oxo - pirrolidin - 1 - il) - propil, 1 - acetil - azetidina - 3 - il - metil, cicloalquilo monocíclico, 1 - metil - 4 - piperidinil o - C_{1-4} alquilo no sustituido o sustituido con fenil, cicloalquilo monocíclico, OH o NR^bR^c ;

donde R^b y R^c son cada uno independientemente H, $-C(O)CH_3$ o C_{1-4} alquilo o R^b y R^c se toman junto con el nitrógeno al que son una forma unida: un anillo de heterocicloalquilo monocíclico saturado, o

R^1 y R^2 se toman junto el nitrógeno al que se unen para formar

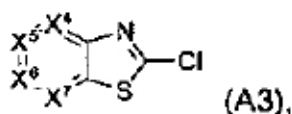
- i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente fusionado al anillo fenil y no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes; en el que cada sustituyente de R^d es independientemente un C_{1-4} alquilo sustituido o no sustituido con $-OH$, $-OH$; $=O$; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$, $-CF_3$; halo; $-CO_2C_{1-4}$; $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$, fenil, bencil; morfolina - 4 - il; piridilo; pirimidinilo; 1 - piperidilo; fenoxi; 2 - oxo - pirrolidin - 1 - il; 4 - hidroxil - 2 - oxo - pirrolidin - 1 - ilo; $-C(O)NR^fC_{1-4}$; alquilo; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-O$ - piridinil, $-O$ - pirimidinil; $-S$ - fenil; (4 - metilfenil) sulfanil; $-S$ - piridinil; $-C(O) - C_{1-4}$; $-C(O) -$ cicloalquilo monocíclico saturado; $-C(O) - (CH_2)_{0-1} - 2$ - tiofeno - il; $-C(O) - 2$ - furanilo; $-C(O) - 4$ - morfolinil; $-C(O) -$ piridil; $-C(O) - 1$ - pirrolidinil; $-C(O) -$ fenilo opcionalmente sustituido con un cloro; $-C(O) - 1$ - piperazinil opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo; $-(CH_2)_{0-1} - NHC(O) - C_{1-4}$; $-NHC(O) -$ cicloalquilo saturado monocíclico; $-NHS(O)(O)CH_3$; $-NHC(O) - CH_2OCH_3$, $-NHC(O) -$ piridinil, o $-NHC(O) - 2$ - tiofeno - il, donde cada fenil en R^d está sustituido o no sustituido con $-CF_3$, halo, o metoxi, o
- ii) una de las siguientes partes:



donde R^e es $-C_{1-4}$ alquilo, $-C(O)C_{1-4}$ alquilo, $-SO_2CH_3$, $-C(O)CH_2NH_2$, o $-C(O)NH_2$; y

R^f es H o $-CH_3$.

29. Un procedimiento según la reivindicación 28, que comprende además un compuesto de reacción de la fórmula F1 con un compuesto de la fórmula A3



para formar un compuesto de la fórmula I^x

30. Un procedimiento como en la reivindicación 28, en el que

- a) a) dicho compuesto de reacción de la fórmula BX con HNR^1R^2 se hace en presencia de un agente de reacción; o
- b) dicha amina HNR^1R^2 es una forma de sal.

31. Un procedimiento según la reivindicación 30, en el que dicho agente reductor se selecciona del grupo formado por: $NaB(OAc)_3H$, $NaCNBH_3$ y mezclas de los mismos.

32. Un procedimiento según la reivindicación 31, en el que dicho compuesto de reacción de la fórmula BX con HNR^1R^2 se hace en presencia de un catalizador ácido.

33. Un procedimiento según la reivindicación 32, en el que dicho catalizador ácido comprende ácido acético.

34. Un procedimiento según la reivindicación 29, en el que dicho compuesto de reacción de la fórmula F1 con un compuesto de la fórmula A3 se hace en presencia de una base.

35. Un procedimiento según la reivindicación 34, en el que dicha base se selecciona del grupo formado por: K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_3PO_4 y mezclas de los mismos.
- 5 36. Una entidad química o composición farmacéutica según la reivindicación 26, donde dichas sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan del succinato, clorhidrato, formiato, maleato, acetato, fumarato, citrato, tartrato, sulfato, fosfato, malato, malonato y benzoato.
- 10 37. Una entidad química o composición farmacéutica según la reivindicación 36, en el que dichas sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan del succinato y clorhidrato.