8F

PCT

Industria y Comercio

SUPERINT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-131314- -00000-0000

Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

10-131314

21. **EXPEDIENTE Nº** 10-131314

54. **TÍTULO** TIAZOLOPIRIDIN-2-ILOXI-FENIL Y TIAZOLOPIRAZIN-2-ILOXI-FENIL AMINAS COMO MODULADORES DE LA LEUCOTRIENO A4 HIDROLASA.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/437

71. **SOLICITANTE** JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.**

RM
11-11-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131314- -00000-0000
Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I [ ] Capitulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución : Bélgica Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Número** 41.654.882 **T.P** 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER HOJA ANEXA** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/040070** Fecha **09 de abril de 2009**

Publicación Internacional No. **WO 2009/126806 A2** Fecha **15 de octubre de 2009**

6 TITULO (54) **TIAZOLOPIRIDIN-2-ILOXI-FENIL Y TIAZOLOPIRAZIN-2-ILOXI-FENIL AMINAS COMO MODULADORES DE LA LEUCOTRIENO A4 HIDROLASA.**

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/437

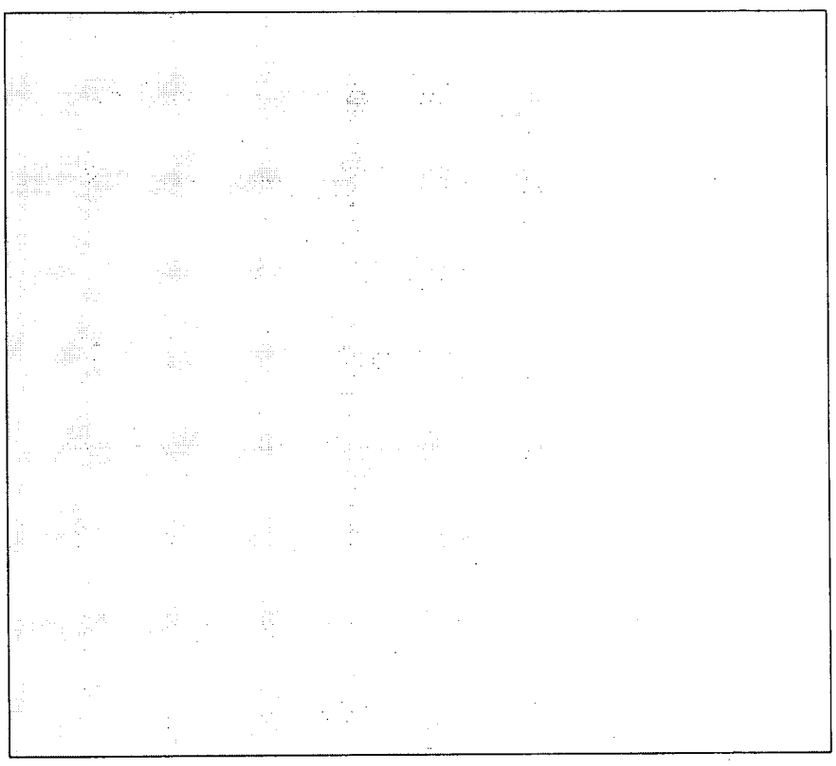
8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	**11 de abril de 2008**	**61/044,349**
	Estados Unidos de América	**02 de febrero de 2009**	**61/149,129**

9 Comprobante de pago No. **10-80,075 // 10-80,182 // 10-71,352 // 10-71,353 // 10-80,077// 10-80,078 // 10-80,110 // 10-80,158 // 10-80,220 // 10-80,221** **Fecha** **24 de septiembre de 2010 // 27 de agosto de 2010**

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- [x] Poderes si fuere el caso
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [x] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12 X 12 .
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros *Opinión escrita. // Inventores Nombrados bajo la Regla 4.17

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: **DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN**

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824** CSJ

As. P-2693

ANEXOS

INVENTORES

1.) **BACANI, Genesis M.**
(13553 Longfellow Lane, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);

2.) **BROGGINI, Diego**
(Armin-Bollinger-Weg 5, Zürich, CH 8050, Suiza);

3.) **CHEUNG, Eugene Y.**
(47 chestnut Street, #4, Waltham, Massachusetts 02453, Estados Unidos de América);

4.) **CHROVIAN, Christa C.**
(12510 Carmel Creek Road #190, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

5.) **DENG, Xiaohu**
(8219 Bryn Glen Way, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);

6.) **FOURIE, Anne M.**
(13060 Callcott Way, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

7.) **GOMEZ, Laurent**
(13270 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);

8.) **GRICE, Cheryl A.**
(3449 Camino Corte, Carlsbad, California 92009, Estados Unidos de América).

9.) **KEARNEY, Aaron M.**
(11870 Walnut Road, Lakeside, California 92040, Estados Unidos de América).

10.) **LANDRY-BAYLE, Adrienne M.**
(7520 Gibraltar Street, #D, Carlsbad, California 92009, Estados Unidos de América).

11.) **LEE-DUTRA, Alice**
(15561 Maturin Drive, San Diego, California 92127, Estados Unidos de América).

12.) **LIANG, Jimmy T.**
(13729 Tradition Street, San Diego, California 92128, Estados Unidos de América).

13.) **LOCHNER, Susanne**
(Tittisbuehl 1, Singen, D-78224, Alemania).

14.) **MANI, Neelakandha S.**
(13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América).

15.) **SANTILLAN, Alejandro Jr.**
(12515 El Camino Real B, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América).

16.) **SAPPEY, Kathleen C.**
(3429 Borreson Street, San Diego, California 92117, Estados Unidos de América).

17.) **SEPASSI, Kia**
(5205 Fiore Terrace #B105, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América).

18.) **TANIS, Virginia M.**
(1750 Oriole Court, Carlsbad, California 92011, Estados Unidos de América).

19.) **WICKBOLDT, Alvah T.**
(2839 Audubon Street #101, New Orleans, Louisana 70125, Estados Unidos de América).

20.) **WIENER, John J. M.**
(357 Playa del Sur, #2, La Jolla, California 92037, Estados Unidos de América).

21.) **ZINSER, Hartmut**
(J.J. Wepferstrasse 5, Schaffhausen, CH-8200, Suiza).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 80,075
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-131314- -00000-0000

Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353205366	24/09/2010	90,750,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	49	INSCRIPCION DE LICENCIAS Y DERECH	500,000.00
			TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

P-2693

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 80,182
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131314- -00000-0000
Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353205366	24/09/2010	90,750,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
			TOTAL : $	50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 71,352
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131314- -00000-0000
Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353156554	26/08/2010	85,505,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
			TOTAL : $	2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 71,353
FECHA : AGOSTO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131314- -00000-0000
Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353156554	26/08/2010	85,505,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
			TOTAL : $	2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 80,077
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131314- -00000-0000
Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353205366	24/09/2010	90,750,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO		CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	49	INSCRIPCION DE LICENCIAS Y DERECH	500,000.00
				TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2097

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-131314- -00000-0000

Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 80,078
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353205366	24/09/2010	90,750,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	49	INSCRIPCION DE LICENCIAS Y DERECH	500,000.00
			TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 80,110
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131314- -00000-0000
Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353205366	24/09/2010	90,750,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL : $	200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

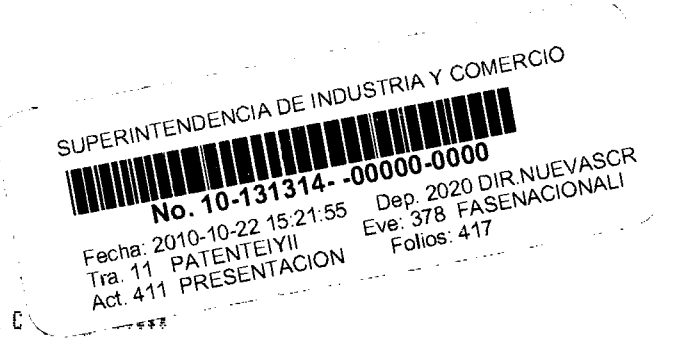
ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 80,158
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2010



***** C O N S I G N A C

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353205366	24/09/2010	90,750,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		100,000.00
		TOTAL :	$	100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 80,220
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131314- -00000-0000
Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSISNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353205366	24/09/2010	90,750,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 80,221
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-131314- -00000-0000
Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353205366	24/09/2010	90,750,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

13

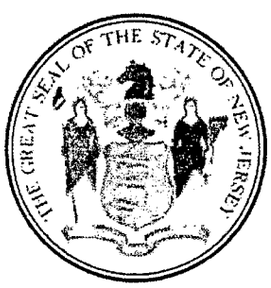
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

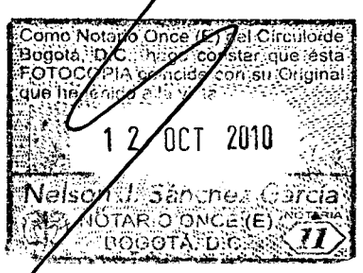
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
   AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
   NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
   AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 1146991910
Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



Clarke, Modet & C°
COLOMBIA

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella) .
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

legal representative(s) of de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

an organization existing under the laws of BELGIUM

and in present execution of its business activity, domiciled **Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium.**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ USA

on this 27TH day of MAY of 2009

Firma / signatura

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY

Como Notaria Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista

12 OCT 2010

Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA D.C.

15

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los días del mes de de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____ _____ firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de_____ de la persona jurídica de de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

_____

4. La citada persona jurídica con sede en **Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium,** está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 10/28/2013

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los días del mes de de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____ _____ firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

_____
Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 27 day of MAY , 2009 the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PETER L HERRIDGE
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of POWER OF ATTORNEY of the juridical JANSSEN PHARMACEUTICA NV

_____

4. The mentioned juridical person with place of **Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium,** is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in f act the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

_____
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this day of the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at_____ _____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

_____
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished , 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.

Cuarto Notario Único (E) del Circulo de Bogotá D.C. hace constar que ésta fotocopia es fiel y copia de su Original
12 OCT 2010

16

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **A-367051** de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA NV.**, domiciliada en Beerse, Bélgica

---

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Peter L. Herridge, con poder de Abogado.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 24 de junio de 2009

7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A367051

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Como Notario Público (G) del Circulo de Bogotá, D.C., doy fe que ésta fotocopia concuerda con su Original
12 OCT 2010
Notaría 1 Bogotá D.C.

17

10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor - Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Como Notaria Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C. hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
12 OCT 2010
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA, D.C.

18

APOSTILLE

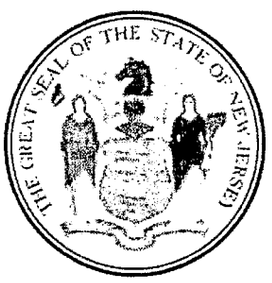
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
   GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
   NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
   GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604

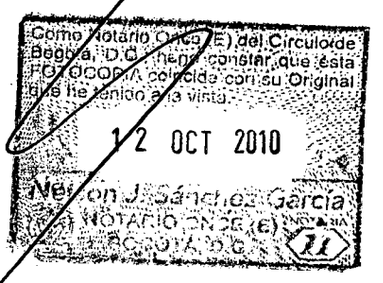
9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE



Certificate Number: 1148251010
Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



19

CERTIFICATION

I certify that **Peter L. Herridge, Power of Attorney** of **Janssen Pharmaceutica NV**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **Belgium**, whose home office is located in **Beerse, Belgium**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.

Sworn to and subscribed
before me this
1st day of June 20 09

GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por Apostilla
This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille

Como Notario Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
12 OCT 2010
Nelson J. Sandoval García
NOTARIO (E)
11

20

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **A-368604** de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA.**, domiciliada en Beerse, Bélgica.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Peter L. Herridge, con Poder de Abogado de Janssen Pharmaceutica NV, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Bélgica, cuya casa matriz está localizada en Beerse, Bélgica. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Firmado: Firma ilegible

Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Como Notario Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
12 OCT 2010
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA D.C.

21

2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 13 de julio de 2009

7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A368604

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp

JIMENA ESCOBAR

JIMENA ESCOBAR
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Como Notaria Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista

12 OCT 2010

Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ D.C.

22

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen compuestos de tiazolopiridin-2-iloxi-fenil y tiazolopirazin-2-iloxi-fenil amina útiles como moduladores de la LTA4 hidrolasa (LTA4H). Esos compuestos se pueden usar en composiciones farmacéuticas y métodos para la modulación de LTA4H y para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos, y afecciones mediados por la actividad de la LTA4 hidrolasa.

TIAZOLOPIRIDIN-2-ILOXI-FENIL Y TIAZOLOPIRAZIN-2-ILOXI-FENIL AMINAS COMO MODULADORES DE LA LEUCOTRIENO A4 HIDROLASA

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con ciertos compuestos de tiazolopiridin-2-iloxi-fenil y tiazolopirazin-2-iloxi-fenil amina, las composiciones farmacéuticas que los contienen, y los métodos de usar los compuestos y composiciones farmacéuticas para la modulación de la leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H) y para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos, y afecciones mediadas por la actividad de la leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H).

Antecedentes de la Invención

La inflamación es, normalmente, una respuesta aguda por parte del sistema inmune a la invasión por patógenos microbianos, sustancias químicos o lesión física. En algunos casos, sin embargo, la respuesta inflamatoria puede progresar a un estado crónico y ser la causa de la enfermedad inflamatoria. El control terapéutico de esta inflamación crónica en diversas enfermedades es una necesidad médica principal.

Los leucotrienos (LT) son metabolitos biológicamente activos del ácido araquidónico (B. Samuelsson, *Science* 1983, 220(4597): 568–575) que se han visto implicados en enfermedades inflamatorias, incluso el asma (D.A. Munafo y otros, *J. Clin. Invest.* 1994, 93(3): 1042–1050; N. Miyahara, y otros, *Allergol Int.*, 2006, 55(2): 91-7; E.W. Gelfand, y otros, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 117(3): 577-82; K. Terawaki, y otros, *J. Immunol.* 2005, 175(7): 4217-25), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD, por sus siglas en inglés) (P. Sharon y W.F. Stenson, *Gastroenterology* 1984, 86(3): 453–460), enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (COPD, por sus siglas en inglés) (P.J. Barnes, *Respiration* 2001, 68(5): 441–448), artritis (R.J. Griffiths y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos.* 1995, 92(2): 517–521; F. Tsuji y otros, *Life Sci.* 1998, 64(3): L51–L56), soriasis (K. Ikai, *J. Dermatol. Sci.* 1999, 21(3): 135–146; Y.I. Zhu y M.J. Stiller, *Skin Pharmacol. intern. Skin Physiol.* 2000, 13(5): 235–245)

y aterosclerosis (Friedrich, E. B. y otros. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23, 1761-7 (2003); Subbarao, K. y otros. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24, 369-75 (2004); Helgadottir, A. y otros. *Nat Genet* 36, 233-9 (2004); Jala, V.R. y otros *Trends in Immun.* 25, 315-322 (2004)). La síntesis de leucotrienos se inicia con la conversión del ácido araquidónico en un producto intermedio epóxido inestable, el leucotrieno A4 (LTA4), por la 5-lipoxigenasa (5-LO) (A.W. Ford-Hutchinson y otros, *Annu. Rev. Biochem.* 1994, 63: 383–347). Esta enzima se expresa predominantemente por las células de origen mieloide, particularmente neutrófilos, eosinófilos, monocitos/macrófagos y mastocitos (G.K. Reid y otros, *J. Biol. Chem.* 1990, 265(32): 19818–19823). El LTA4 se puede conjugar con glutación por la leucotrieno C4 (LTC4) sintasa para producir el cisteinil leucotrieno, LTC4, o se hidroliza al diol, leucotrieno B4 (LTB4) (B. Samuelsson, *Science* 1983, 220(4597): 568–575). El LTC4 y sus metabolitos, LTD4 y LTE4, inducen contracción del músculo liso, bronco-constricción y permeabilidad vascular, mientras que el LTB4 es un potente quimo-atrayente y activador de neutrófilos, eosinófilos, monocitos/macrófagos, células T y mastocitos.

La hidrólisis estereospecífica de LTA4 a LTB4 se cataliza por la leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H), una enzima citosólica que contiene zinc. Esta enzima se encuentra distribuida ampliamente, con altos niveles en las células epiteliales del intestino delgado, pulmón, y aorta (B. Samuelsson y C.D. Funk, *J. Biol. Chem.* 1989, 264(33): 19469–19472). La expresión moderada de LTA4H se observa en los leucocitos, particularmente los neutrófilos (T. Yokomizo y otros, *J. Lipid Mediators Cell Signalling* 1995, 12(2,3): 321–332).

El leucotrieno B4 es un mediador lípido clave pro-inflamatorio, capaz de reclutar y activar las células inflamatorias, tales como los neutrófilos, eosinófilos, monocitos/macrófagos, células T y mastocitos (F.A. Fitzpatrick y otros, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994, 714: 64–74; S.W. Crooks y R.A. Stockley, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1998, 30(2): 173–178; A. Klein y otros, *J. Immunol.* 2000, 164: 4271–4276). El LTB4 media

sus efectos pro-inflamatorios al unirse a los receptores acoplados a la proteína G, receptor 1 del leucotrieno B4 (BLT1) y receptor 2 del leucotrieno B4 (BLT2) (T. Yokomizo y otros, *Arch. Biochem. Biophys.* 2001, 385(2): 231–241). El primer receptor identificado, BLT1, se une al LTB4 con alta afinidad, lo que conduce a la señalización intracelular y quimiotaxis. El BLT1 se expresa principalmente en leucocitos periféricos, particularmente los neutrófilos, eosinófilos, macrófagos (Huang, W. W. y otros. *J Exp Med* 188, 1063-74 (1998)) y monocitos (Yokomizo, T., Izumi, T. & Shimizu, T. *Life Sci* 68, 2207-12 (2001)). El receptor murino se expresa también en las células T efectoras, y se demostró recientemente que median en la migración dependiente de LTB4 de las células T $CD8^+$ efectoras (Goodarzi, K., Goodarzi, M., Tager, A. M., Luster, A. D. & von Andrian, U. H. *Nat Immunol* 4, 965-73 (2003); Ott, V. L., Cambier, J. C., Kappler, J., Marrack, P. & Swanson, B. J. *Nat Immunol* 4, 974-81 (2003)), la quimiotaxis temprana de T $CD4^+$ colaboradoras tipo 1 (T_H1) y T_H2 efectoras y la adhesión a las células endoteliales, así como el reclutamiento temprano de las células T $CD4^+$ y $CD8^+$ efectoras en un modelo animal de asma (Tager, A. M. y otros, *Nat Immunol* 4, 982-90 (2003)). El receptor BLT2 del LTB4 (S. Wang y otros, J. Biol. Chem. 2000, 275(52): 40686–40694; T. Yokomizo y otros, J. Exp. Med. 2000, 192(3): 421–431) comparte 42 % de homología de aminoácidos con BLT1, pero se expresa más ampliamente, incluso en los tejidos periféricos tales como el bazo, ovario e hígado, así como en leucocitos. El BLT2 se une al LTB4 con una afinidad más baja que como lo hace BLT1, media la quimiotaxis a una concentración más alta de LTB4, y difiere de BLT1 en su afinidad por ciertos antagonistas. Mientras que los antagonistas del receptor LTB4 pueden diferir en su afinidad por BLT1 contra BLT2, al bloquear la producción de LTB4 por medio del uso de inhibidores de LTA4H pudiera esperarse que se inhiban los eventos corriente abajo mediados a través de BLT1 y BLT2.

Los estudios demostraron que la introducción de LTB4 exógeno en tejidos normales puede inducir síntomas inflamatorios (R.D.R. Camp y otros, *Br. J.*

Pharmacol. 1983, 80(3): 497–502; R. Camp y otros, J. Invest. Dermatol. 1984, 82(2): 202–204). El aumento de la producción de LTB4 se considera importante para el componente inflamatorio en un número de enfermedades, incluso la dermatitis atópica (O. Koro et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, 103, 663-670), asma (M. Frieri y otros, Ann. Allergy Asthma Immunol. 1998, 81, 331-336), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (W.A. Biernacki y otros. Thorax 2003, 58, 294-298; J.S. Seggev y otros, Chest 1991, 99, 289-291), aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple (I.S. Neu y otros, Acta Neurol. Scand. 2002, 105, 63-66), soriasis (D.M. Reilly, Acta Derm. Venereol. 2000, 80, 171-174), fibrosis quística (J.T. Zakrzewski, *y otros.*, 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 deberían tener valor terapéutico como agentes antiinflamatorios para estas afecciones. Así, se pudiera predecir que la reducción de la producción de LTB4 por un inhibidor de la actividad de LTA4H tiene potencial terapéutico en una amplia variedad de enfermedades.

Esta idea tiene sus bases en un estudio de ratones deficientes en LTA4H que, generalmente saludables, exhibieron un influjo neutrófilo marcadamente disminuido en los modelos de inflamación de la oreja inducida por ácido araquidónico y peritonitis inducida por zimosán (R.S. Byrum y otros, J. Immunol. 1999, 163(12): 6810–6819). Los inhibidores de LTA4H se mostraron como agentes antiinflamatorios efectivos en los estudios pre-clínicos. Por ejemplo, la administración oral del inhibidor de LTA4H SC57461 provocó la inhibición de la producción de LTB4 inducida por ionóforo en sangre de ratón ex vivo, y en el peritoneo de rata in vivo (J.K. Kachur y otros, J. Pharm. Exp. Ther. 2002, 300(2), 583–587). Ocho semanas de tratamiento con el mismo compuesto inhibidor mejoró significativamente los síntomas de colitis en tamarinos de cabeza blanca (T.D. Penning, Curr. Pharm. Des. 2001, 7(3): 163–179). La colitis espontánea que se desarrolla en estos animales es muy similar al IBD

27

humano. Los resultados indican, por lo tanto, que los inhibidores de LTA4H pudieran tener utilidad terapéutica en esta y otras enfermedades inflamatorias humanas.

Los eventos que provocan la respuesta inflamatoria incluyen la formación del leucotrieno B4 mediador pro-inflamatorio. La LTA4H hidrolasa cataliza la formación de este mediador, y los inhibidores LTA4H bloquean la producción del mediador LTB4 pro-inflamatorio, proporcionando así la capacidad para prevenir y/o tratar las afecciones mediadas por el leucotrieno, tal como la inflamación. La respuesta inflamatoria se caracteriza por dolor, aumento de la temperatura, enrojecimiento, hinchamiento, o función reducida, o por una combinación de dos o más de estos síntomas. En relación a la aparición y evolución de la inflamación, las enfermedades inflamatorias o enfermedades mediadas por la inflamación incluyen, pero no se limitan a, inflamación aguda, inflamación alérgica e inflamación crónica.

Los compuestos de la presente invención se muestran para inhibir la LTA4H en *ensayos in vitro*. La inhibición se mostró en un ensayo enzimático recombinante y en un ensayo celular por medio del uso de sangre total murina (diluida 1 en 15) o humana (diluida 1:1). Las modalidades de la invención también se mostraron para inhibir la producción de LTB4 murino *ex vivo* en sangre total (diluida 1:1), así como el influjo de neutrófilos inducido por el ácido araquidónico en el tejido de oreja murino.

La dermatitis atópica (AD) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que ocurre, generalmente, en individuos con una historia personal o familiar de atopía. Las características principales son el prurito y las lesiones eccematosas crónicas o recurrentes. Las complicaciones incluyen las infecciones bacterianas, fúngicas y virales así como la 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 los Estados Unidos (Laughter, D., y otros, J. Am. Acad. Dermatol. 2000,

43, 649-655). La dermatitis atópica puede persistir en el 60 % de los adultos que se afectaron en la niñez (Sidbury, R., y otros, Dermatol. Clin. 2000, 18(1), 1-11).

La dermatitis atópica tiene un impacto social significativo. La tensión familiar relacionada con el cuidado de niños con AD de moderada a grave se puede comparar con la tensión observada en familias de niños con diabetes mellitus tipo I (Su, J.C., y otros, Arch. Dis. Child 1997, 76, 159-162). En los Estados Unidos, el costo anual de los servicios médicos y prescripción de fármacos para el tratamiento de AD/eczema es similar a aquellos para enfisema, soriasis y epilepsia (Ellis, C.N., y otros, J. Am. Acad. Dermatol. 2002, 46, 361-370).

Varias líneas de evidencia respaldan la función del TB4 en la AD. Los niveles de LTB4 son elevados en las lesiones de la piel (K. Fogh y otros, J. Allergy Clin. Immunol. 1989, 83, 450-455; T. Ruzicka y otros, J. Invest. Dermatol. 1986, 86, 105-108) y el plasma en AD, y contribuyen a la inflamación a través de efectos quimiotácticos en células inflamatorias (Wedi y Kapp.BioDrugs. 2001;15, 729-743. Los estudios *in vivo* e *in vitro* reportados mostraron que los leucotrienos, especialmente el LTB4, contribuyen a la inflamación de la piel en AD a través de su efecto quimiotáctico en células inflamatorias. Los receptores de LTB4 se expresan en los mastocitos, células T, eosinófilos, células dendríticas y macrófagos, todos los que se acumulan en las lesiones AD. El LTB4 en sí mismo es un agente prurítico, y se demostró que media el prurito inducido por la sustancia P (T. Andoh y otros, J. Invest. Dermatol. 2001, 117, 1621-1626), un componente clave de comezón en AD (T. Ohmura y otros, Eur. J. Pharmacol. 2004, 491, 191-194). El LTB4 induce la proliferación de queratinocitos, un efecto que se potencia más aún por la sustancia P (M.J. Rabier y otros, J. Invest. Dermatol. 1993, 110, 132-136). Reportes recientes indican una función para el LTB4 en el desarrollo de una respuesta inmune Th2 y la producción de IgE. La función del LTB4 en AD se soporta en los efectos beneficiosos del inhibidor de la 5-lipoxigenasa, zileutón, en ensayos clínicos pequeños a etiqueta

abierta, de AD (Woodmansee, D.P., y otros, Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999, 83, 548-552) y en aliviar el prurito en los pacientes con el síndrome de Sjogren-Larsson que tienen el LTB4 elevado debido a una deficiencia en su degradación (Willemsen, M.A., y otros, Eur. J. Pediatr. 2001, 160, 711-717).

Mientras que la AD de gravedad leve a moderada responde, generalmente, a la terapia tópica, el uso correcto de esas terapias y adhesión del paciente al tratamiento sigue siendo un tema principal en la clínica (T. Agner, Acta Derm. Verereol. Suppl. (Stockh) 2005, 213, 33-35). Los corticoesteroides y emolientes tópicos son el estándar de atención en el tratamiento de la AD. Sin embargo, las terapias inmunomoduladoras sistémicas y los corticoesteroides tópicos potentes que se usan para tratar la AD grave se asocian con efectos secundarios cutáneos significativos, tales como estrías, atrofia y telangiectasia que limitan el uso a largo plazo de estos agentes (Hanifin, J.M., y otros, J. Am. Acad. Dermatol. 2004, 50, 391-404).

Los emolientes tienen un efecto de ahorro de esteroides y son útiles para la terapia de prevención y mantenimiento. El alquitrán de hulla crudo y las preparaciones que contienen derivados de alquitrán de hulla se usaron también durante años muchos en el tratamiento de la AD y tienen desventajas cosméticas significativas que influencian la adhesión del paciente al tratamiento (Hanifin, y otros, 2004). La doxepina tópica puede ser una terapia adyuvante útil a corto plazo para el alivio del prurito pero la dermatitis de contacto y la sedación pueden complicar su uso (Hanifin, y otros, 2004).

Los inhibidores de calcineurina tópicos tacrolimus (Protopic®) y pimecrolimus (Elidel®) demostraron reducir la extensión, gravedad y síntomas de la AD en adultos y niños y se aprobaron para su uso como terapia de segunda línea de AD. Sin embargo, la adición reciente de un recuadro de precauciones en las etiquetas de los productos en relación con casos raros de malignidad, reportados en pacientes tratados con inhibidores de calcineurina tópicos, limita el uso a largo plazo

de estos agentes en el tratamiento de la AD (página de recursos de la Food and Drug Administration [FDA]/Center for Drug Evaluation and Research [CDER]).

Los antibióticos se usan en el tratamiento de las infecciones por Staphylococcus aureus en pacientes con AD pero tienen un efecto mínimo en la dermatitis (Hanifin, y otros, 2004). Aunque los antihistamínicos sedantes pueden ser útiles cuando existe una disrupción del sueño, los antihistamínicos orales no son generalmente eficaces en el tratamiento del prurito asociado con la AD (Hanifin, y otros, 2004). La fototerapia ultravioleta (UV), que incluye la fotoquimioterapia con psoralen está bien establecida en el tratamiento de la AD, pero frecuentemente ocurre una recaída cuando cesa la terapia (Hanifin, y otros, 2004).

La terapia inmunomoduladora sistémica con ciclosporina y corticoesteroides es eficaz pero puede asociarse con efectos secundarios graves y se reserva, generalmente, para los pacientes con enfermedad grave. Los corticoesteroides sistémicos se asocian con un retraso en el crecimiento en niños, necrosis avascular de los huesos, osteopenia, riesgo de infección aumentado, cicatrización pobre de las heridas, cataratas, hiperglicemia e hipertensión. La ciclosporina es nefrotóxica en la mayoría de los pacientes y se asocia con temblor, hirsutismo, hipertensión, hiperlipidemia e hiperplasia gingival.

Mientras que la AD de gravedad leve a moderada responde, generalmente, a la terapia tópica, el uso correcto de esas terapias y la adhesión del paciente al tratamiento sigue siendo un tema principal en la clínica. Un agente oral o tópico que carece de riesgos asociados con los corticoesteroides y los inhibidores de calcineurina sería una adición bienvenida al arsenal de tratamientos para la AD de gravedad leve a moderada. Una terapia oral o tópica eficaz con menos efectos secundarios que las terapias inmunomoduladoras sistémicas y corticoesteroides tópicos potentes pudiera cubrir una necesidad médica insatisfecha en el tratamiento de la AD.

El síndrome de Sjogren-Larsson es un trastorno neurocutáneo recesivo autosomal con ictiosis grave. Se provoca por la mutación del gen que codifica el aldehído deshidrogenasa graso microsomal (FALDH, por sus siglas en inglés) que conlleva a un defecto en el metabolismo del alcohol graso. El FALDH cataliza la oxidación de los aldehídos grasos de cadena larga a media a sus ácidos carboxílicos correspondientes. El LTB4, un mediador pro-inflamatorio sintetizado a partir del ácido araquidónico, se inactiva por omega-oxidación microsomal, y produce sucesivamente 20-OH-LTB4, 20-CHO-LTB4 y 20-COOH-LTB4. La orina de los pacientes con síndrome de Sjogren-Larsson contiene niveles muy elevados de LTB4 y 20-OH-LTB4. Ahora se considera que la degradación del LTB4 defectuoso en los pacientes con síndrome de Sjogren-Larsson se muestra con "evidencia inequívoca". (Willemsen, M.A., y otros, J. Neurol. Sci. 2001, 183(1), 61-7). El síndrome de Sjogren es una enfermedad autoimmune que caracteriza la inflamación en algunas glándulas. El síndrome de Sjogren puede caracterizar también manifestaciones extraglandulares. Cuando la inflamación de las glándulas no se asocia con otra enfermedad del tejido conectivo, entoncesel síndrome se refiere como síndrome de Sjogren primario. Cuando se asocia con una enfermedad del tejido conectivo, tal como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o escleroderma, entonces se refiere como síndrome de Sjogren secundario. El término "síndrome de Sjogren" en la presente se refiere a cualquiera de los síndromes de Sjogren primario y secundario. No se conoce ninguna cura actualmente para este síndrome. Los tratamientos actuales se enfocan, usualmente, en el área específica del cuerpo afectada y también en el tratamiento de las complicaciones asociadas. Los inmuno-supresores tales como cortisonas, azatioprina y ciclofosfamida se usan algunas veces para tratar algunas complicaciones serias, y los antibióticos se usan para tratar las infecciones asociadas.

Las modalidades de esta invención demostraron una inhibición dependiente de la dosis de la inflamación dérmica en el modelo murino de

inflamación de la oreja inducida por el ácido araquidónico. La administración oral de las modalidades de esta invención dependiente de la dosis inhibieron el influjo de neutrófilos y el edema, y demostraron que inhiben la producción de LTB4 estimulada por ionófero *ex vivo* a dosis entre 0,3 y 30 mg/kg.

Se formuló la hipótesis de que los inhibidores de LTA4H bloquean específicamente la producción de LTB4 a partir de LTA4, sin afectar la biosíntesis de lipoxinas, que también se producen a partir de LTA4. Aumentar o mantener la producción de la lipoxina A_4 (LXA_4) puede tener efectos terapéuticos beneficiosos en la inflamación dérmica ya que se reportó que la aplicación tópica de un análogo estable de la lipoxina inhibe el edema, infiltración de granulocitos y la hiperproliferación epidérmica en modelos murinos de inflamación de la piel. Los inhibidores de la 5-LO bloquean la ruta corriente arriba de LTA4. Se esperaría que esto conduzca a un bloqueo, no solamente en la síntesis de LTA4, LTB4 y cisteinil leucotrieno (CysLT), sino también de LXA_4.

Las modalidades de esta invención se estudiaron en modelos de inflamación *in vivo* que incluyen el modelo de inflamación de la oreja inducida por el ácido araquidónico y el de la inflamación alérgica del pulmón, que incluye una sensibilización con ovalbúmina (OVA) y el desafío de las vías respiratorias y un modelo de inflamación del pulmón inducida por ionóforo en ratas. Por ejemplo, las modalidades de la invención muestran una inhibición dependiente de la dosis de la acumulación de células inflamatorias en los pulmones en un modelo de inflamación alérgica de las vías respiratorias inducido por ovalbúmina, un modelo animal común para la inflamación alérgica humana.

El asma es una enfermedad crónica caracterizada por un grado variable de obstrucción del flujo de aire, hipersensibilidad bronquial e inflamación de las vías respiratorias (Busse & Lemanske, 2001). Las características inmunohistopatológicas incluyen denudación del epitelio de las vías respiratorias, deposición de colágeno

debajo de la membrana basal, edema, activación de mastocitos, e infiltración de células inflamatorias por neutrófilos (especialmente en exacerbaciones de asma fatales, de aparición repentina), eosinófilos, y linfocitos Th2 (W.W. Busse y otros, N. Engl. J. Med. 2001, 344, 350-362). La inflamación de las vías respiratorias contribuye a la hiperrespuesta de las vías respiratorias, limitación del flujo de aire (broncoconstricción aguda, edema de las vías respiratorias, formación del tapón mucoso y remodelación de la pared de las vías respiratorias, que conducen a la obstrucción bronquial), síntomas respiratorios y cronicidad de la enfermedad (NIH Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 1997).

La terapia actual para el asma se dirige al control de los síntomas agudos de la broncoconstricción con agonistas del receptor beta2-adrenérgico y al manejo de la inflamación subyacente de las vías respiratorias con corticoesteroides inhalados, cromatos tales como cromolina de sodio y nedocromila, y agentes antileucotrieno, tales como los antagonistas del receptor cisteinil leucotrieno, montelukast y zafirlukast, y el inhibidor de la 5-lipoxigenasa, zileutón. Los esteroides sistémicos se usan en la enfermedad grave y exacerbaciones agudas del asma. El anticuerpo anti-IgE monoclonal humanizado, omalizumab, se aprobó para el tratamiento de pacientes con asma persistente de moderada a grave que tienen una prueba cutánea positiva o una reactividad in vitro a un aeroalergeno perenne y cuyos síntomas son inadecuadamente controlados con corticoesteroides inhalados (XOLAIR® [omalizumab] julio 2007).

El componente inflamatorio del asma leve persistente y moderada pueden generalmente controlarse con corticoesteroides inhalados, pero la adhesión del paciente al tratamiento sigue siendo un tema principal en el manejo de la enfermedad (H. Milgrom y otros, J. Allergy Clin. Immunol. 1996, 98, 1051-1057). A pesar de la terapia óptima, que incluye beta-agonistas y corticoesteroides inhalados de acción prolongada, muchos pacientes tienen el asma pobremente controlada (J.M. Fitzgerald y otros, Can. Respir. J. 2006, 13, 253-259; D. Bellamy y otros, Prim. Care Respir. J.

2005, 14, 252-258). El asma grave requiere tratamiento con altas dosis de esteroides inhalados o el uso frecuente de corticoesteroides orales (W. Moore y otros, J. Allergy Clin. Immunol. 2006, 117, 487-494), los cuales pueden asociarse con efectos secundarios negativos tales como la osteopenia y retardo en el crecimiento en niños (D. Allen y otros, Suppl. J. Allergy Clin. Immunol. 2003, 112, S1; P. Schimmer y otros, Adrenocorticotropic Hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Action of Adrenocortical Hormones in Hardman JG, Limbird LE; Eds. Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10.° ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001; 1666-1668). Una terapia oral que pudiera tratar eficazmente el asma de moderada a grave y reducir los requerimientos de corticosteroides se encaminaría a necesidades médicas insatisfechas.

Los leucotrienos son mediadores importantes en la patogénesis del asma y comprenden dos clases: los cisteinil leucotrienos (LTC4, LTD4 y LTE4) y LTB4. Los antagonistas del receptor del leucotrieno, tales como montelukast o zafirlukast, se dirigen solamente a los cisteinil leucotrienos, mientras que los inhibidores de la 5-lipoxigenasa, tales como zileutón, inhiben la ruta corriente arriba de las dos clases, y así disminuye la formación de los cisteinil leucotrienos y del LTB4. Los inhibidores de LTA4H inhiben selectivamente la síntesis de LTB4 y no impactan la síntesis del cisteinil leucotrieno (CysLT). Ambas clases de leucotrienos son elevados en el asma, y el LTB4 aumenta más significativamente en el asma grave, que se asocia con una inflamación neutrófila aumentada.

Varios descubrimientos preclínicos y clínicos sugieren que la inhibición de la síntesis del LTB4 por los inhibidores de la LTA4H tendrían beneficio terapéutico en el asma. Los estudios en ratones que carecen de receptores LTB4 mostraron que el LTB4 desempeña una función en el reclutamiento de células T efectoras y eosinófilas, producción de IL-13, hiperplasia de células caliciformes y secreción mucosa, producción de IgE e hiperreactividad de las vías respiratorias (Miyahara y

otros, Allergy Intl. 2006, 55, 91-97). La importancia del LTB4 en el desarrollo en la hiperreactividad de las vías respiratorias se soporta por los datos con el antagonista del receptor LTB4 (CP-105,696), el cual redujo la hiperrespuesta de las vías respiratorias inducida por múltiples desafíos de antígenos en un modelo de primate (C.R. Turner y otros, J. Clin. Invest. 1996, 97, 381-387). Además, la reducción de la hiperrespuesta bronquial en el asma en humanos por el inhibidor 5-LO, zileutón, se atribuyó a su inhibición de la síntesis del LTB4 (S.E. Dahlen y otros, Eur. J. Pharmacol. 2006, 533(1-3), 40-56). La inhibición del LTB4 también puede ser beneficiosa en el asma grave (S.E. Wenzel y otros, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997, 156, 737-743) y las exacerbaciones virales del asma (S.D. Message, Eur. Respir. J. 2001, 18, 1013-1025), en donde la inflamación neutrófila es más prominente. Los antagonistas CysLT y los esteroides limitaron la eficacia en los asmáticos graves, mientras que el zileutón demostró mejorar significativamente la calidad de vida en esos pacientes (R. Menendez y otros, American Thoracic Society Meeting, San Diego, 2006).

Una alergia es una reacción anormal a un alergeno (una sustancia ordinariamente inocua) que desencadena una respuesta anormal en un individuo sensible. La rinitis alérgica es una inflamación de las membranas mucosas de la nariz que se produce en respuesta a un antígeno del aire (alergeno). La rinitis alérgica, también llamada rinoconjuntivitis alérgica, se caracteriza por estornudos frecuentes o repetitivos, nariz congestionada o con secreción, y prurito de la nariz, ojos y garganta. También puede asociarse con otros síntomas tales como dolor de cabeza, olfato deteriorado, goteo posnasal, síntomas de conjuntivitis (por ejemplo, ojos llorosos y con picazón), sinusitis y otros síntomas de complicación respiratoria. Dependiendo del tiempo de exposición, la rinitis alérgica se puede clasificar como perenne, estacional u ocupacional.

Las modalidades de esta invención mostraron una inhibición de la inflamación del pulmón dependiente de la dosis en los modelos pre-clínicos. Basados en la ruta de biosíntesis del leucotrieno bien descrita, se formuló la hipótesis de que los inhibidores de la LTA4H bloquean específicamente la producción del LTB4 a partir de LTA4, sin afectar la biosíntesis de lipoxinas, que también se producen a partir de LTA4. Las lipoxinas, tal como la LXA_4, han sido el foco de intensos estudios y se conoce que desempeñan una función clave como agentes antiinflamatorios naturales y mediadores claves del proceso natural para resolver un respuesta inflamatoria. Además, la producción de LXA_4endógeno se describió en una variedad de enfermedades inflamatorias y se encontraron niveles inferiores de LXA_4en pacientes con asma grave contra moderada. Estos datos son consistentes con la proposición de que la LXA_4 desempeña una función importante en la resolución de la inflamación aguda. A diferencia de los inhibidores de la LTA4H, los inhibidores de la 5-LO bloquean esta ruta corriente arriba del LTA4. Se esperaría que esto conduzca a un bloqueo no solamente en la síntesis de LTA4, LTB4 y cisteinil leucotrienos, sino también de LXA_4. Además, no existe una posibilidad de que los inhibidores de la LTA4H resulten en una acumulación de LTA4, y una desviación de la ruta para los cisteinil leucotrienos pro-inflamatorios, aunque hasta hoy no hay datos conocidos que soporten esta posibilidad.

La infiltración de neutrófilos es una característica prominente del asma grave. El zileutón (Zyflo®), que combate ambos, el LTB4 y los cisteinil leucotrienos, sugirió ser eficaz en los pacientes con asma grave, mientras que los antagonistas de CysLT (por ejemplo, Montelukast/Singulair®), que combaten solamente a los cisteinil leucotrienos, muestran eficacia limitada. La combinación de un inhibidor de LTA4H y al menos uno de un antagonista del receptor CysLT e inhibidor de la LTC4 sintasa combatiría ambos, el LTB4 y los cisteinil leucotrienos, mientras que mantiene intacta la producción de las lipoxinas antiinflamatorias. Las modalidades de esta invención redujeron las respuestas inflamatorias al desafío alergénico de las vías respiratorias en

ratones sensibles, lo que conduce a una disminución del reclutamiento de células inflamatorias de las vías respiratorias dependiente de la dosis.

Se esperan que las modalidades de esta invención encuentren utilidad en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino. En la colitis inducida por ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS) en ratas, la inhibición de la LTA4H tuvo efectos inhibidores significativos en la inflamación colónica, que incluye la lesión colónica macroscópica, el contenido de la célula inflamatoria, y los niveles del factor alfa de necrosis tumoral (TNF-α), LTB4, y IL-6. Whittle y otros (Br J Pharmacol. 2008,153, 983-991). La inhibición de la LTA4H también atenuó significativamente la inflamación de las articulaciones y el hinchamiento asociado con la destrucción de colágeno en modelos murinos de artritis. Los ratones deficientes en los receptores para LTB4 o carentes de LTA4H no desarrollan artritis en modelos murinos (Mathis, S., y otros Role of leukotriene B4 receptors in rheumatoid arthritis, Autoimmun. Rev. 2007 Nov, 7(1):12-7). Se espera que las modalidades de esta invención encuentren utilidad en el tratamiento de la artritis, incluso, pero sin limitarse a, artritis reumatoide.

El aneurisma aórtico abdominal (AAA) es una dilatación localizada de la aorta abdominal que excede el diámetro normal (2 cm) en más del 50 %. Esto se debe a un proceso degenerativo de la pared aórtica. Un aneurisma aórtico puede ocurrir también en el tórax. A menudo se requiere la cirugía para prevenir el progreso de la ruptura AAA, que es frecuentemente un evento fatal. Así, los terapéuticos que retrasan o previenen la necesidad de la cirugía son una necesidad médica insatisfecha.

Estudios genéticos recientes en humanos, así como estudios en ratones y conejos, implicaron la ruta de síntesis del leucotrieno en enfermedades cardiovasculares (revisado en Whatling y otros, *Expert Opin Investig Drugs* 2007, 16(12), 1879-93). En un modelo de aneurisma aórtico abdominal (AAA) murino bien establecido, los ratones que carecen del receptor para el LTB4 exhiben una incidencia reducida de formación de AAA (Ahluwalia y otros, *J Immunol.* 2007,

179(1), 691-7). La disminución en la formación del AAA en los ratones deficientes del receptor LTB4 se asoció con reducciones significativas en la acumulación de leucocitos y quimioatrayentes celulares mononucleares y en la pared de los vasos, así como reducciones llamativas en la producción de las metaloproteinasas 2 y 9 de la matriz. Así, se mostró que la señalización por el LTB4 a través de su receptor contribuye al tamaño y frecuencia de los aneurismas aórticos abdominales en ratones, y la prevención de la señalización de LTB4 por deleción del gen que codifica para el receptor LTB4 que a su vez inhibe los circuitos proinflamatorios y las enzimas que modulan la integridad de la pared vascular. Así, la señalización de LTB4 es un objetivo para intervenir en la modulación del desarrollo de los aneurismas aórticos. Se espera que los inhibidores de la LTA4H en el contexto de esta invención tengan utilidad en la inhibición de los aneurisma aórticos.

Se espera que las modalidades de esta invención encuentren utilidad en tratar también cualquier o una combinación de dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné (T. Alestas, y otros, *J. Mol. Med.* 2006, 84(1): 75-87; Ch.C. Zouboulis, y otros, *Dermatology*, 2005, 210(1): 36-8; *Arch. Dermatol.* 2003, 139(5): 668-70), infarto del miocardio (A. Helgadottir, y otros, *Nat. Genet.* 2006, 38(1): 68-74; *Nat. Genet.* 2004, 36(3): 233-9; H. Hakonarson, y otros, *JAMA* 2005, 293(18): 2245-56), apoplejía (A. Helgadottir, y otros, *Nat. Genet.* 2004, 36(3): 233-9; F.C. Barone, y otros, *Mol. Chem. Neuropathol.* 1995, 24(1): 13-30), dolor (J.M. Cunha, y otros, *Br. J. Pharmacol.* 2003, 139(6): 1135-45; S.W. Hwang, y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos* 2000, 97(11): 6155-60), comezón (T. Andoh, y otros, *Eur. J. Pharmacol.* 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, y otros, *J. Periodontol.* 2001, 72(8): 1025-31), uveitis (T. Liao, y otros, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006, 47(4): 1543-9), bronquitis (S. Gompertz, y otros, *Eur. Respir. J.* 2001, 17(6): 1112-9), rinitis alérgica, fibrosis quística (G.E.

Carpagnano, y otros, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 167(8): 1109-12), cáncer grastrointestinal superior (X. Chen, y otros, *Curr. Cancer Drug Targets* 2004, 4(3): 267-83; *J. Natl. Cancer Inst.* 2003, 95(14): 1053-61), y sepsis (H. Nakae, y otros, *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 debidas a las quemaduras solareso algún otro agente.

Los ejemplos de libros de texto sobre el tema de la inflamación incluyen: 1) Gallin, J.I.; Snyderman, R., *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3.° ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, 1999; 2) Stvrtinova, V., y otros, Inflammation and Fever. *Pathophysiology Principles of Diseases* (Textbook for Medical Students); Academic Press: Nueva York, 1995; 3) Cecil; y otros. *Textbook Of Medicine*, 18.° ed.; W.B. Saunders Co., 1988; y 4) Stedman's Medical Dictionary.

Los antecedentes y material de revisión sobre la inflamación y las afecciones relacionadas con la inflamación pueden encontrarse en los siguientes artículos: C. Nathan, Points of control in inflammation, *Nature* 2002, 420: 846-852; K.J. Tracey, The inflammatory reflex, *Nature* 2002, 420: 853-859; L.M. Coussens y Z. Werb, Inflammation and cancer, *Nature* 2002, 420: 860-867; P. Libby, Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 2002, 420: 868-874; C. Benoist y D. Mathis, Mast cells in autoimmune disease, *Nature* 2002, 420: 875-878; H.L. Weiner y D.J. Selkoe, Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases, *Nature* 2002, 420: 879-884; J. Cohen, The immunopathogenesis of sepsis, *Nature* 2002, 420: 885-891; D. Steinberg, Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime, *Nature Medicine* 2002, 8(11): 1211-1217.

La inflamación se debe o se asocia con cualquiera de una pluralidad de afecciones, tales como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (que incluye la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), soriasis,

dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, infarto del miocardio, apoplejía, dolor, comezón (prurito), gingivitis, uveitis, bronquitis, rinitis alérgica, fibrosis quística, cáncer gastrointestinal superior, sepsis, síndrome de Sjogren, síndrome de Sjogren-Larssen, y quemaduras de la piel, que se caracterizan por una inflamación excesiva o prolongada en alguna etapa de la enfermedad.

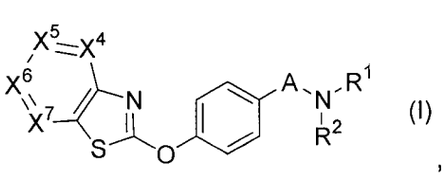
El rechazo al transplante de órganos y el tratamiento de la enfermedad autoinmune con un inhibidor de ciclooxigenasa-2 y un inhibidor de la LTA4H se describen en la publicación de patente internacional núm. WO1997/29774, publicación de las solicitudes de patente de los Estados Unidos núms. US2003/004191 y US2005/043355, y en las patentes de los Estados Unidos núms. 5.700.816, 6.407.140. Los inhibidores de la LTA4H se describen en las patentes de los Estados Unidos 5.719.306, 6.506.876, 5.723.492, 5.585.492, y la publicación de patente internacional WO1996/11192. Los antagonistas del receptor de la diamino histamina 3, cíclicos y bicíclicos se describen en la patente de los Estados Unidos núm. 6.559.140. Los moduladores de la LTA4H, benzotiazol y benzoxazol, se describen en la publicación de las solicitudes de patente de los Estados Unidos. núms. US2005/0043378 y US2005/0043379, y por Grice y otros (Abstracts of Papers, 234 ACS National Meeting, Boston, MA, Estados Unidos, 19-23 de agosto, 2007), Rao y otros. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 321(3), 1154-1160) y Whittle y otros. (Br J Pharmacol. 2008,153, 983-991). Además, los derivados de diamina se describen como inhibidores de la LTA4H en la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 2007/0155726 y la publicación de la solicitud internacional de patente núm. WO2007/079078. Las diaminas puenteadas sustituidas con arilo se describen como moduladores de la LTA4H en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos núm. 60/984.126. Las combinaciones de un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 y un inhibidor de la LTA4H para el tratamiento de la inflamación y los trastornos relacionados con la inflamación se describen en la

patente de los Estados Unidos núm. 5.990.148 y en la publicación de la solicitud internacional de patente núm. WO1996/41625. Los derivados nitrogenados se describieron en las patentes relacionadas así como en las publicaciones no relacionadas con patentes, tales como WO2008/016811; US2008/0057074; WO2006/002133; US 6,316,490; US 6,632,823; US 6,432,976; WO2006/133802; WO2003/037904; EP 623621; EP 416521; S. Collin, *J. Pharmacie de Belgique*, 1991, 46(1) 55-66; P. Dostert, *y otros.*, *European. J. Med. Chem.*, 1984, 19(2) 105-110; FR 2446823; patentes de los EE. UU. núms. 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 US 4.705.858. Sin embargo, persiste una necesidad de moduladores de LTA4H potentes con propiedades farmacéuticas deseables.

Se encontró que algunos derivados de tiazolopiridin-2-iloxi-fenil y tiazolopirazin-2-iloxi-fenil amina en el contexto de esta invención tienen actividad moduladora de la LTA4H. Las referencias citadas a través de la descripción escrita se incorporan en la presente como referencia.

Breve Descripción de la Invención

En un aspecto, la invención se relaciona con entidades químicas seleccionadas de 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), solvatos de los compuestos de la Fórmula (I), y metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de la Fórmula (I):



(I)

,

en donde

X^4, X^5, X^6 y X^7 se definen como uno de los siguientes a) y b):

a) un X^4, X^5, X^6 y X^7 es N y los otros son CR^a;

en donde cada R^a es independientemente H, metil, cloro, fluoro, o triflúorometilo; y

b) cada X^4 y X^7 es N y cada X^5 y X^6 es CH;

cada R^1 y R^2 es independientemente H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, bencilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, 1-acetil-azetidina-3ilmetilo, cicloalquilo monocíclico, 1-metilo-4-piperidinilo, o alquilo de C_{1-4} no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo monocíclico, OH, o NR^bR^c;

en donde R^b y R^c son, independientemente, H, $-C(O)CH_3$, o alquilo de C_{1-4}, o R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos a partir de un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado; o

R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman

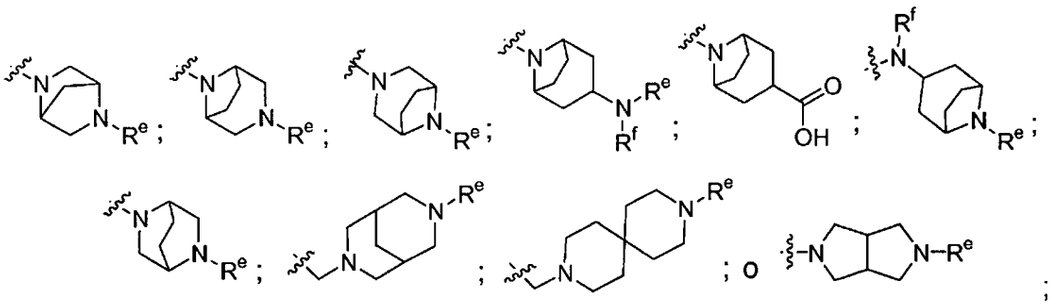
i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado opcionalmente fusionado a un anillo fenilo y no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^d;

en donde cada sustituyente R^d es independientemente un alquilo de C_{1-4} no sustituido o sustituido con -OH; -OH; =O; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$; $-CF_3$; halo; alquilo de $-CO_2C_{1-4}$; $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$; fenilo; bencilo; morfolin-4-ilo; piridilo; pirimidinilo; 1-piperidilo; fenoxi; 2-oxo-pirrolidin-1-ilo; 4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilo; alquilo de $-C(O)NR^fC_{1-4}$; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$; -O-piridinilo, -O-pirimidinilo; -S-fenilo; (4-metilfenilo)sulfanil; -S-piridinilo; alquilo de $-C(O)-C_{1-4}$; -C(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; $-C(O)-(CH_2)_{0-1}$-2-tiofeno-ilo; -C(O)-2-furanilo; -C(O)-4-morfolinilo; -C(O)-piridilo; -C(O)-1-pirrolidinilo; -C(O)-fenil opcionalmente sustituido con un cloro; -C(O)-1-piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; alquilo

de -$(CH_2)_{0-1}NHC(O)$-C_{1-4}; -NHC(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; -$NHS(O)(O)CH_3$; -$NHC(O)$-CH_2OCH_3; -NHC(O)-piridinilo; o -NHC(O)-2-tiofeno-ilo,

en donde cada fenilo en R^d es no sustituido o sustituido con -CF_3, halo, o metoxi; o

ii) una de las siguientes porciones



en donde R^e es alquilo de -C_{1-4}, alquilo de $C(O)C_{1-4}$, -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 algunas modalidades el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto seleccionado de aquellas especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación.

En un aspecto adicional la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden, individualmente, una cantidad efectiva de al menos una entidad química seleccionada de 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), solvatos de los compuestos de la Fórmula (I), y metabolitos farmacéuticamente activos de la

Fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, las modalidades de la invención son útiles como moduladores de la LTA4H. Así, la invención se dirige a un método para modular la actividad de la LTA4H, que comprende exponer la LTA4H a una cantidad efectiva de al menos una entidad química seleccionada de 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 metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de la Fórmula (I). Las modalidades de esta invención inhiben la actividad LTA4H.

En otro aspecto, la invención se dirige a un método de tratar un sujeto que sufre de o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad de la LTA4H, el método comprende administrar al sujeto que necesita el tratamiento una cantidad efectiva de al menos un entidad química seleccionada de 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 metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de la Fórmula (I).

En algunas modalidades preferidas del método inventivo la enfermedad, trastorno, o afección médica es la inflamación, dermatitis atópica, o asma.

Un objetivo de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de las metodologías convencionales y/o de la materia anterior, o proporcionar una alternativa útil para esto.

Otras modalidades, características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y mediante la práctica de la invención.

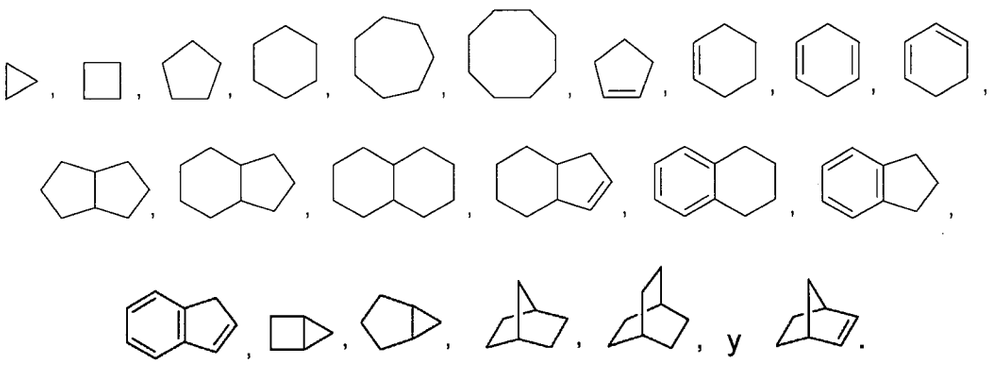
Descripción Detallada de la Invención y sus Modalidades Preferidas

En aras de la brevedad, la descripción de las publicaciones que se citan en la presente descripción, incluidas las patentes, se incorporan en la presente descripción como referencia.

Como se usan en la presente descripción, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en un sentido abierto, no limitante.

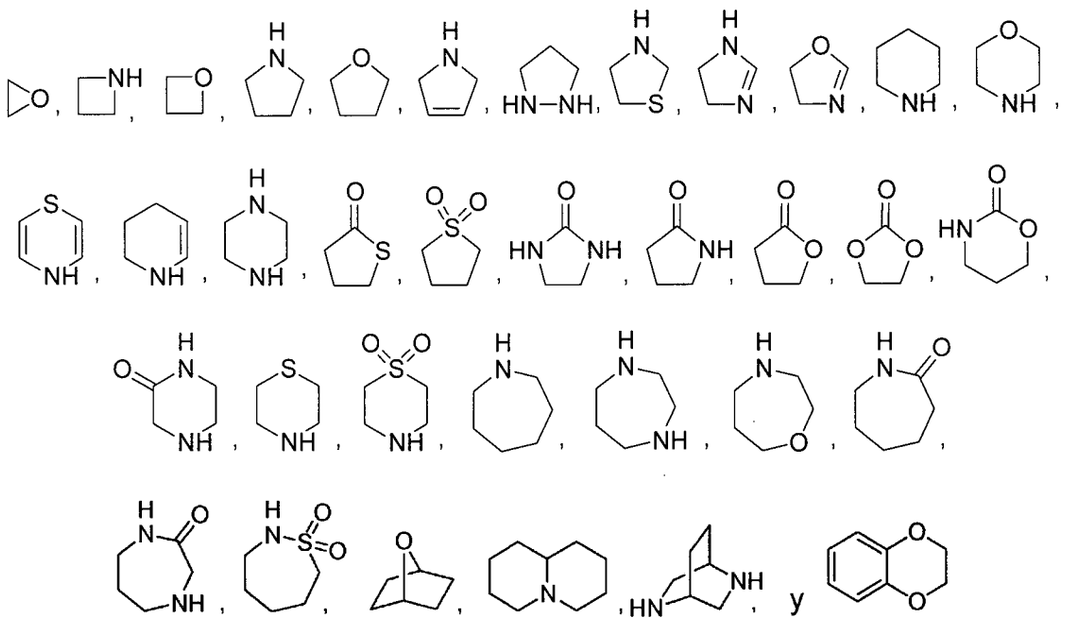
El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo directo o en cadena ramificada que tiene 1 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentil, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que a la luz de aquellos con experiencia en la materia y las enseñanzas provistas en la presente descripción considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico fusionado, o espiro policíclico, que tiene de 3 a 12 átomos anulares por carbociclo. Como ejemplos ilustrativos de grupos de cicloalquilos se incluyen las siguientes entidades, bajo la forma de entidades debidamente enlazadas:

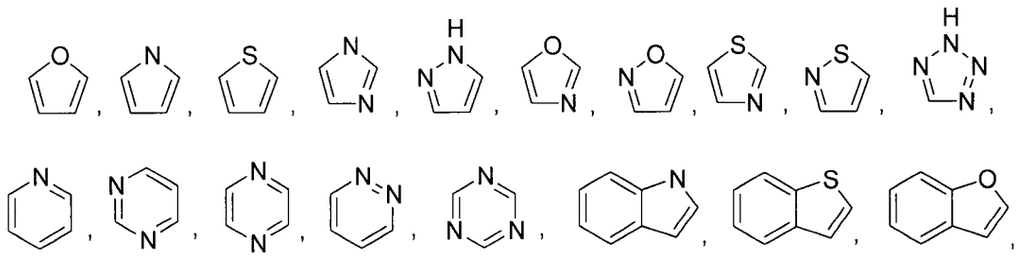


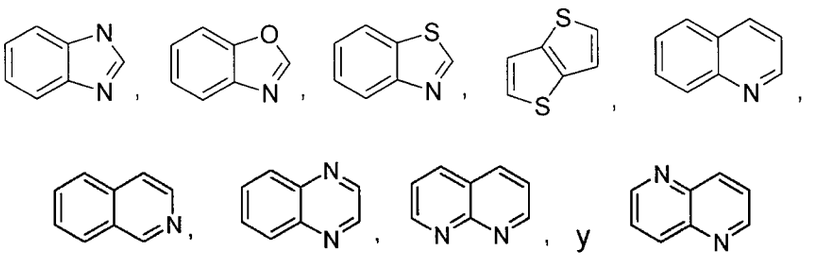
Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura anular monocíclica, fusionada, en puente, o espiro policíclica que se satura o se satura parcialmente y

tiene de 3 a 12 átomos anulares por estructura anular seleccionados de los átomos de carbono, y hasta tres heteroátomos seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura anular puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo de miembros anulares de azufre o carbono. Como ejemplos ilustrativos de entidades, en forma de porciones debidamente enlazadas, se incluyen:



El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico fusionado (estructura anular con átomos anulares seleccionados a partir de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxigeno y azufre) que tienen de 3 a 12 átomos anulares por heterociclo. Como ejemplos ilustrativos de grupos de heteroarilos se incluyen las siguientes entidades, bajo la forma de entidades enlazadas adecuadamente:





Aquellos con experiencia en la materia reconocerán que las especies de grupos de cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo indicadas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

El término "halógeno" representa al cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa al cloro, fluoro, bromo o yodo.

El término "sustituido" significa que el grupo o entidad especificado tiene uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no es sustituido o es sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, significa que la sustitución ocurre en cualquier posición de valencia permitida en el sistema.

Cualquier fórmula indicada en la presente descripción representa compuestos que tienen estructuras descritas por la fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula proporcionada en la presente descripción pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en distintas formas enantioméricas. Todos los isómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos de la fórmula general, y las mezclas de éstos se consideran dentro del ámbito de la fórmula. Por ello, cualquier fórmula que se da en la presente descripción representa un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas, y mezclas de éstas. Además, ciertas estructuras pueden

estar como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropisómeros.

Algunas fórmulas dadas en la presente son compuestos *meso*, que son compuestos que poseen centros asimétricos (en este caso, carbonos asimétricos), pero los cuales son moléculas aquirales. Tales compuestos son nombrados en la presente como compuestos *meso*. En algunos casos, los compuestos *meso* se representan y se nombran en la presente con una configuración estereoquímica específica. Sin embargo, una persona con experiencia en la materia reconocerá la naturaleza *meso* de esos compuestos. Los ejemplos incluyen *meso*--3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida y *meso*-1-[(3-*endo*)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea.

Los compuestos que incorporan aminas tales como ExA, ExB, ExC, y ExD, que se enumeran a continuación, se describen como "endo" o "exo" en su nombre químico para denotar la orientación de los dos puentes de metileno con respecto a la amina exocílica funcionalizada. Una persona con experiencia en la materia reconocerá que ExA y ExB son equivalentes y que ExC y ExD son equivalentes. Además, las etiquetas estereoquímicas para los estereocentros (por ejemplo, R y/o S) en los compuestos *meso* se omitieron ya que esas etiquetas son ajenas debido al plano de simetría.



ExA ExB ExC ExD

endo exo

Además, se pretende que cualquier fórmula dada en la presente se refiera también a los hidratos, solvatos, y polimorfos de esos compuestos, y mezclas de éstos, incluso si esas formas no se enumeran explícitamente. Algunos compuestos de la

Fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) pueden obtenerse como solvatos. Los solvatos incluyen aquellos formados a partir de la interacción o complejamiento de los compuestos de la invención con uno o más solventes, en solución o como una forma sólida o cristalina. En algunas modalidades el solvente es agua y entonces 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 en formas solvatadas, incluso hidratadas. Las sales solvatadas incluyeron, por ejemplo, los hidrocloruros, fosfatos, benzoatos, y sulfatos. Los solvatos incluyeron hidratos y metanolatos. Algunas modalidades de solvatos fueron los mono-solvatos, tales como los monohidratos y monometanolatos. Otras modalidades de solvatos fueron los hemisolvatos, tales como los hemihidratos. Además, algunas formas cristalinas de los compuestos de la Fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) pueden obtenerse como co-cristales. En algunas modalidades de la invención, los compuestos de la Fórmula (I) se obtuvieron en forma cristalina. En otras modalidades las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) se obtuvieron en una forma cristalina. Los compuestos de la Fórmula (I) y las sales de éstos existen en una pluralidad de formas, que pueden aislarse de acuerdo con una pluralidad de métodos. En algunas modalidades los cristales de los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales se obtuvieron por cristalización a partir de un medio basado en cetona, tal como a partir de 2-butanona, acetona, y una mezcla de metanol/metil etil cetona. En algunas modalidades los cristales en otras formas de los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales se obtuvieron por cristalización de un medio ácido, tal como a partir de metanol con ácido láctico. En aun otras modalidades los cristales en otras formas de los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales se obtuvieron por cristalización de un medio basado en acetonitrilo, tal como de una mezcla metanol/acetonitrilo. Otros solventes a partir de los cuales se cristalizaron las modalidades de sales de acuerdo con

esta invención incluyeron mezclas de anisol/piridina, mezclas de m-xileno/piridina, mezclas de sulfóxido de dimetilo (DMSO)/m-xileno, mezclas de metanol/ metil-t-butil éster (MTBE), mezclas de m-xileno/N-metilo pirrolidona (NMP), y mezclas de cloroformo/NMP. En aun otras modalidades se obtuvieron los compuestos de la Fórmula (I) en una de las varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica, o como una forma amorfa. En otras modalidades los compuestos de la Fórmula (I) se transforman en solución entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que cuando se usa el término "aproximadamente", de forma explícita o no, las cantidades dadas en la presente se refieren al valor real dado y también se refieren a la aproximación a ese valor dado que se podría inferir razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la materia, que incluye equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para ese valor dado. Cuando el rendimiento se da como porcentaje, ese rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que pudiera obtenerse bajo condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes, se refieren a la relación de masa, a menos que se indique de manera diferente.

La referencia a una entidad química en la presente significa una referencia a cualquiera de: (a) la forma realmente enumerada de dicha entidad química, y (b) cualquiera de las formas de dicha entidad química en el medio en el cual el compuesto se considera al nombrarlo. Por ejemplo, la referencia en la presente descripción a un compuesto tal como R-COOH, abarca la referencia a cualquiera de, por ejemplo, $R\text{-}COOH_{(s)}$, $R\text{-}COOH_{(sol)}$, y $R\text{-}COO^{-}{}_{(sol)}$. En este ejemplo, $R\text{-}COOH_{(s)}$ se refiere al compuesto sólido, como pudiera estar, por ejemplo, en una

tableta o alguna otra preparación o composición farmacéutica sólida; $R\text{-}COOH_{(sol)}$ se refiere a la forma no disociada del compuesto en un solvente; y $R\text{-}COO^{-}_{(sol)}$ se refiere a la forma disociada del compuesto en un solvente, tal como a la forma disociada del compuesto en un medio acuoso, si esa forma disociada se deriva de R-COOH, de una sal de éste, o de cualquier otra entidad que produzca $R\text{-}COO^{-}$ con la disociación en el medio que se considere. En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad al compuesto de la fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de esa entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar esa exposición. En aun otro ejemplo, una expresión tal como "reaccionar una entidad con un compuesto de la fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) esa entidad en la forma químicamente relevante, o las formas, de esa entidad que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar esa reacción, con (b) la forma químicamente relevante, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar esa reacción. Con respecto a esto, si esa entidad está por ejemplo en un medio acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en ese mismo medio y, por lo tanto, la entidad se expone a especies tales como $R\text{-}COOH_{(ac)}$ y/o $R\text{-}COO^{-}_{(ac)}$, en donde el subíndice "(ac)" significa "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y bioquímica. Se escogió un grupo funcional ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; esta selección no se pretende, sin embargo, como una limitación sino que es meramente una ilustración. Se entiende que pueden proporcionarse ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, miembros de nitrógeno básicos, tales como aquellos en aminas, y cualquier otro grupo que interactúa o se transforma de acuerdo con maneras conocidas en el medio que contiene el compuesto. Esas interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a,

disociación, asociación, tautomería, solvolisis, incluso hidrólisis, solvatación, incluso hidratación, protonación, y desprotonación.

En otro ejemplo se abarca un compuesto zwitteriónico en la presente descripción con referencia al compuesto que se conoce para formar un zwitterion, aun si no se nombra explícitamente en su forma zwitteriónica. Los términos tales como zwitterion, zwitteriones, y sus compuesto(s) zwitteriónicos sinónimos son nombres estándares aprobados por la IUPAC que se conocen bien y parten de series estándares de nombres científicos definidos. Con respecto a esto, el nombre zwitterion se asignó al nombre de identificación CHEBI:27369 por el diccionario de Entidades Químicas de Interés Biológico (ChEBI, por sus siglas en inglés) de entidades moleculares. (Ver, por ejemplo esto en la versión el línea en http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do). Como es de conocimiento general, un zwitterion o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutral que tiene cargas formales unitarias de signo opuesto. Algunas veces, estos compuestos se conocen con el término de "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque el último término es visto por otras fuentes como un término equivocado. Como un ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula H_2NCH_2COOH, y existe en algunos medios (en este caso en medio neutral) en forma del zwitterion $^{+}H_3NCH_2COO^{-}$. Los zwitteriones, los compuestos zwitteriónicos, las sales internas e iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de esos términos se encuentran dentro del alcance de esta invención, como apreciarían en cualquier caso, aquellos con conocimientos ordinarios en la materia. Ya que no hay necesidad de nombrar cada una y todas las modalidades que pudieran ser reconocidas por aquellos con conocimientos ordinarios en la materia, no se dan explícitamente en la presente las estructuras de los compuestos zwitteriónicos que se asocian con los compuestos de esta invención. Sin embargo, forman parte de las modalidades de esta invención. No se proporcionan

ejemplos adicionales con respecto a esto en la presente descripción, ya que las interacciones y transformaciones en un medio determinado que conduce a las distintas formas de un compuesto dado se conocen por el experto en la materia.

Además, se entiende que cualquier fórmula proporcionada en la presente descripción también está destinada a representar formas de los compuestos no marcadas y formas marcadas isotópicamente. Los compuestos categorizados isotópicamente tienen estructuras descritas mediante las fórmulas que se dan en la presente descripción, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tenga una masa atómica o un número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, y ^{125}I, respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferentemente, con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (por ejemplo, con ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o de imágenes [tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés)] lo que incluye ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármacos o para el tratamiento radioactivo de pacientes. Particularmente, para los estudios PET o SPECT se puede preferir, particularmente, un compuesto ^{18}F u ^{11}C marcado. Además, la sustitución por isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^{2}H) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación. Los compuestos isotópicamente categorizados de esta invención y las profármacos de ella se pueden, generalmente, preparar mediante los procedimientos descritos en los esquemas de reacción o en los ejemplos y preparaciones descritas más abajo, al sustituir un reactivo

no isotópicamente categorizado por un reactivo isotópicamente categorizado que esté fácilmente disponible.

Al referirse a cualquier fórmula dada en la presente descripción, la selección de una porción en particular entre una lista de posibles especies para una variable especificada no pretende definir la misma elección de las especies para la variable que aparece en otro lado. En otras palabras, cuando la variable aparece más de una vez, la elección de la especie de una lista especificada es independiente de la elección de la especie para la misma variable en cualquier otro lado de la fórmula, a menos que se declare de otra forma.

A modo del primer ejemplo en la terminología de los sustituyentes, si el sustituyente $S^1_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2, y sustituyente $S^2_{ejemplo}$ es uno de S_3 y S_4, entonces estas asignaciones se refieren a las modalidades de esta invención dadas de acuerdo con las elecciones $S^1_{ejemplo}$ es S_1 y $S^2_{ejemplo}$ es S_3; $S^1_{ejemplo}$ es S_1 y $S^2_{ejemplo}$ es S_4; $S^1_{ejemplo}$ es S_2 y $S^2_{ejemplo}$ es S_3; $S^1_{ejemplo}$ es S_2 y $S^2_{ejemplo}$ es S_4; y equivalentes de cada una de esas elecciones. La terminología más corta "$S^1_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2, y $S^2_{ejemplo}$ es uno de S_3 y S_4" se usa en correspondencia en la presente descripción con fines de brevedad, pero no a modo de limitación. El primer ejemplo anterior en la terminología de los sustituyentes, que se estableció en términos genéricos, significa que ilustra las distintas asignaciones de sustituyentes descrita en la presente. La convención anteriormente mencionada descrita en la presente descripción para sustituyentes se extiende, cuando se aplica, a miembros tales como R^1, R^2, A, X^4, X^5, X^6, X^7, R^a, R^b, R^c, R^d, y R^e, y cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en la presente descripción.

Además, cuando se da más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las modalidades de esta invención comprenden las distintas agrupaciones que se pueden hacer a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y los equivalentes de éstas. A modo de un segundo

ejemplo en la terminología de los sustituyentes, si se describe en la presente descripción que el sustituyente $S_{ejemplo}$ es uno de S_1, S_2, y S_3, esta enumeración se refiere a las modalidades de esta invención para las que $S_{ejemplo}$ es S_1; $S_{ejemplo}$ es S_2; $S_{ejemplo}$ es S_3; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_3; $S_{ejemplo}$ es uno de S_2 y S_3; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1, S_2 y S_3; y $S_{ejemplo}$ es cualquier equivalente de cada uno de estas elecciones. La terminología más corta "$S_{ejemplo}$ es uno de S_1, S_2, y S_3" se usa en correspondencia en la presente descripción con fines de brevedad, pero no a modo de limitación. El segundo ejemplo anterior en la terminología de los sustituyentes, que se estableció en términos genéricos, significa que ilustra las distintas asignaciones de sustituyentes descrita en la presente. La convención anteriormente mencionada descrita en la presente para sustituyentes se extiende, cuando se aplica, a miembros tales como R^1, R^2, A, X^4, X^5, X^6, X^7, R^a, R^b, R^c, R^d, y R^e, y cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en la presente.

La nomenclatura "C_{i-j}" con j > i, cuando se aplica en la presente a una clase de sustituyente, se refiere a las modalidades de esta invención para las que cada uno y todos los números de los miembros de carbono, de i a j, incluso i y j, se realiza independientemente. A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere, independientemente, a las modalidades que tienen un miembro de carbono (C_1), las modalidades que tienen dos miembros de carbono (C_2), y las modalidades que tienen tres miembros de carbono (C_3).

El término alquilo de C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, recta o ramificada, con un número total N de miembros de carbono en la cadena que satisface $n \leq N \leq m$, con $m > N$.

Cualquier disustituyente mencionado en la presente significa que abarca las distintas posibilidades de unión cuando se permite más de una de esas posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente –A-B-, en donde $A \neq B$, se refiere en la presente invención a ese disustituyente con A unido al primer miembro sustituido y B

unido al segundo miembro sustituido, y se refiere también a ese disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores en las asignaciones y la nomenclatura, se entiende que, una referencia explícita en la presente descripción a un conjunto implica, donde sea químicamente significativo y a menos que se indique de otra manera, una referencia independiente a las modalidades de ese conjunto, y una referencia a cada una y todas las modalidades posibles de subconjuntos de ese conjunto referido explícitamente.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X^4 es N y cada uno de X^5, X^6, y X^7 es CR^a, con R^a independientemente seleccionado para X^5, X^6, y X^7, donde R^a es H, metilo, cloro, o flúor. En algunas modalidades X^5 es N y cada uno de X^4, X^6, y X^7 es CH. En aun algunas modalidades, cada uno de X^4, X^5, y X^7 es CH y X^6 es N. En aun algunas modalidades, cada uno de X^4 y X^7 es N y cada uno de X^5 y X^6 es CH. En algunas modalidades R^a es H.

En algunas modalidades cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, ciclopropil, metilo, etilo, propilo, hidroxietilo, ciclopropilmetilo, bencilo, 1-feniletilo, o 2-piperidin-1-il-etilamino. En otras modalidades R^1 y R^2 tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, dihidroisoindol, tetrahidroquinolina, o tetrahidroisoquinolina, no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^d. En algunas modalidades cada sustituyente R^d es independientemente hidroxi, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, fluoro, etoxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, fenilo, 3-trifluorometilofenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, bencilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, fenoxi, fenilosulfanilo, 4-clorofenilsulfanilo, piridin-2-iloxi, piridin-4-iloxi, o pirrolidin-2-onilo.

En algunas modalidades R^1 y R^2 tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, hexahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-ilo,

57

3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, o 3-amino-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, cada uno sustituido con R^e. En algunas modalidades R^e es acetilo o carbamoilo.

En algunas modalidades A es $-CH_2-$. En otras modalidades A es $-CH_2CH_2-$. En aun otras modalidades, A es $-OCH_2CH_2-$.

En algunas modalidades las entidades químicas de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de:

Ej.	Nombre Químico
1	2-(4-{2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
2	2-{4-[2-(1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
3	2-(4-{2-[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
4	2-(4-{2-[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
5	4-piridin-2-il-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;
6	2-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
7	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;
8	2-{4-[2-(4-fenoxipiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
9	2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
10	2-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
11	2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
12	2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
13	2-(4-{2-[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
14	2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
15	(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
16	*meso*-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;
17	*meso*-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;
18	2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
19	5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;
27	4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;
28	2-{4-[2-(4-bencil piperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
29	2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
30	4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

31	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;
32	1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;
33	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;
34	2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
36	*N*-bencilo-*N*-metilo-2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etanamina;
45	(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
46	1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;
47	4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;
48	2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
49	*meso*-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;
50	*meso*-1-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;
54	*meso*-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;
55	*meso*-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
56	2-(etil{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}amino)etanol;
57	*N*-(ciclopropilmetilo)-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;
58	(1*R*)-*N*-metilo-1-fenilo-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}etanamina;
59	2-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
60	2-[4-(2-piperidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
61	2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
62	4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;
63	2-{4-[2-(4-bencil piperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
64	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;
65	2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-4-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
66	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;
73	2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
74	5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;
75	2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

76	*meso*-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;
77	*meso*-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;
79	2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
80	(1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
81	ácido carboxílico de 1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4;
82	{4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]morfolin-2-il}metanol;
83	1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;
84	2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
85	2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
86	2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
87	2-(4-{[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
88	2-(4-{[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
89	2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propan-2-ol;
90	2-(4-{[(2*S*)-2-metilpiperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
91	2-piperidin-1-il-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;
92	2-(4-{[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
93	2-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
94	(3*R*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-3-ol;
95	{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}metanol;
96	2-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
97	2-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
98	2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
99	2-(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
100	1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;
101	4-piridin-2-il-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;
102	2-{4-[(4-bencilopiperidina-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
103	1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;
104	4-(4-clorofenil)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;
105	4-fenilo-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;
106	(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
107	*meso*-2-(4-{[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

108	{(2*S*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-2-il}metanol;
109	*meso*-*N*-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;
110	*meso*-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;
111	*N*-etil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;
116	*meso*-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;
117	*meso*-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;
121	2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
122	2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
125	2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
126	2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
127	1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona;
128	2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
129	6-fluoro-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;
130	etil 1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxilato;
131	1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;
135	2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
136	2-[4-(2-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
137	1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;
138	7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
139	*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;
140	2-metil-N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]propanamida;
141	*meso*-2-{4-[2-(3-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
142	*meso*-1-[(3-exo)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;
143	7-metil-2-(4-{2-[4-(piridin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
145	6-metil-2-(4-{2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
146	2-(4-{2-[5-(ciclobutilcarbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-

	il]etoxi}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
147	6-cloro-2-(4-{2-[4-(furano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
149	*meso*-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;
154	N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]acetamida;
155	1-{3-[(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)(metil)amino]propilo}pirrolidin-2-ona;
158	1-(2-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol;
159	*meso*-(3-endo)-8-acetil-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;
160	N-metil-2-(methiloxi)-N-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]etanamina;
162	*meso*-2-{[4-({2-[8-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
163	N-[1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
165	N-metil-1-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]piperidina-4-carboxamida;
166	*meso*-N-{(3-endo)-8-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}glicinamida;
171	*meso*-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;
172	N,N-dimetil-1-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)piperidina-4-carboxamida;
178	N-etil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)butan-1-amina;
181	*meso*-(3-*exo*)-8-acetil-N-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;
182	*meso*-N-[(3-*endo*)-8-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;
183	2-({4-[(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
185	*meso*-2-[(4-{[8-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
187	6-cloro-2-[(4-{[4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
188	6-cloro-2-[(4-{[5-(metilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
189	6-cloro-2-{[4-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

191	(1R,4R)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
193	(1S,4S)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
197	6-cloro-2-[(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
198	6-metil-2-[(4-{2-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
203	*meso*-3-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;
205	*meso*-7-metil-2-(4-{[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
206	N-(1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)piridina-4-carboxamida;
209	*meso*-2-(4-{2-[8-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
210	*meso*-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;
211	*meso*-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;
212	*meso*-2-(4-{2-[8-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
213	*meso*-2-(4-{2-[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
214	*meso*-(3-*exo*)-8-acetil-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;
215	*meso*-(3-*exo*)-8-acetil-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;
216	2-metoxi-N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)acetamida;
218	2-{4-[(4-tert-butilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
220	N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;
223	1'-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-1,4'-bipiperidina;
225	3-(4-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperazin-1-il)ácido propanoico;
229	6-metil-2-(4-{[4-(piperazin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
230	*meso*-3-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;
233	*meso*-(3-*exo*)-8-acetil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

234	*meso*-(3-*exo*)-8-acetil-N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;
235	N^2-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-N2-metilglicinamida;
238	*meso*-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-ácido carboxílico;
239	6-cloro-2-(4-{2-[5-(1-metiletil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
241	N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-beta-alanina;
243	N-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina;
245	6-metil-2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
247	1-(1-acetilazetidin-3-il)-N-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-N-metilmetanamina;
254	meso-(3-exo)-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;
255	2-[4-(2-{4-[(4-metilfenilo)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
256	1'-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4'-bipiperidina;
257	2-{4-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
258	N,N-dimetil-2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-2-il}etanamina;
259	N,N-dimetil-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-amina;
260	2-{4-[(4-fenoxipiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
261	2-(4-{[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
262	2-(4-{[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
263	2-(4-{[4-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
264	2-(4-{[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
265	2-(4-{[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
266	(1R,4R)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
267	2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
268	(1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
269	(4R)-4-hidroxi-1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;
270	(4R)-4-hidroxi-1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;
271	N-metil-2-piperidin-1-il-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

272	N-(3-metoxipropilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;
273	etil N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicinato;
274	N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicina;
275	N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-beta-alanina;
276	2-{4-[(5-acetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
277	5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;
278	*meso*-1-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;
279	6-cloro-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
282	1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;
283	1-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;
284	1-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;
287	*meso-endo*-N-[8-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;
288	*meso-endo*-N-[8-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;
289	*meso-endo*-N-[8-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;
290	2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
291	*meso*-N-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;
292	2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
293	*meso*-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;
294	2-(4-{2-[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

y sales, profármacos, solvatos y metabolitos activos de éstos farmacéuticamente aceptables.

En otras modalidades las entidades químicas de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de:

Ej.	Nombre Químico
133	2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
134	meso-N-{(3-endo)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;
161	N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilo)-1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidina-4-carboxamida;
164	2-{[4-({2-[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
186	N-(ciclopropilmetilo)-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}propan-1-amina;
190	2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
192	N-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
195	(4-clorofenil)(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)metanona;
196	n-propilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;
202	meso-3-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;
221	2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
224	1-metil-4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencil]piperazin-2-ona;
231	meso-(3-exo)-8-acetil-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;
232	meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;
240	N-(ciclopropilmetilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-beta-alanina;
244	meso-2-(4-{2-[3-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
253	N-etil-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;

y sales, profármacos, solvatos y metabolitos activos de éstos farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades las entidades químicas de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de:

Ej.	Nombre Químico
114	2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridina;
115	*meso*-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;
144	1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;
151	2-(4-{2-[(1R,4R)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
156	3-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]propan-1-ol;
175	N-metil-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;
176	2-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
200	*meso*-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;
204	N-(ciclopropilmetilo)-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]propano-1,3-diamina;
208	3-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)propan-1-ol;
217	2-(4-{[4-(piridin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
226	2-{4-[(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
227	2-[4-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilo]piperidin-1-il}metil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
236	2-[4-(2-azetidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
246	5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;
248	2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
249	*meso*-N-{(3-exo)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}metanosulfonamida;
250	N-[(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)metil]acetamida;

y sales, profármacos, solvatos y metabolitos activos de éstos farmacéuticamente aceptables.

67

En otras modalidades las entidades químicas de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de:

Ej.	Nombre Químico
20	2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;
21	(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
35	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;
37	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;
38	2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;
39	4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;
40	4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;
41	2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;
42	2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;
43	1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;
44	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-ácido carboxílico;
51	2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;
52	*meso*-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;
53	*meso*-2-(4-{2-[3-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;
67	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;
68	1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;
69	2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;
70	5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;
71	*meso*-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;
72	*meso*-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;
78	(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
112	1-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;
113	1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

118	2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;
119	*meso*-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;
123	2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;
124	2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;
132	1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;
152	2-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;
153	*meso*-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;
157	2-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]etanol;
168	7-metil-2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
169	*meso*-(3-*endo*)-8-acetil-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;
170	*meso*-(3-*exo*)-8-acetil-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;
174	N-etil-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}ciclopropanamina;
194	*meso*-N-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;
201	*meso*-(3-*exo*)-3-{[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;
207	4-metil-1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4-diazepan-5-ona;
219	N-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propanamida;
222	2-(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;
228	*meso*-N-metil-N-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;
242	2-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)etanol;
251	2-{4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;
252	2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;
280	7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;
281	2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;
286	1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

y sales, profármacos, solvatos y metabolitos activos de éstos farmacéuticamente aceptables.

En otras modalidades las entidades químicas de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de:

Ej.	Nombre Químico
22	4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;
23	2-{4-[2-(4-bencilopiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;
24	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;
25	4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;
26	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;
120	2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;
148	*meso*-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;
150	2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;
167	2-({4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;
173	2-[(4-{[4-(2-tienilacetil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;
177	1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenilo]etil}-1,4-diazepan-5-ona;
179	2-{[4-(2-azepan-1-iletil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;
180	2-({4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;
184	2-[(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;
199	*meso*-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;
237	2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;
285	1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

y sales, profármacos, solvatos y metabolitos activos de éstos farmacéuticamente aceptables.

La invención incluye también las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I), preferentemente de aquellos descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en la presente, y los métodos que usan esas sales.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) que es no tóxico,

biológicamente tolerable o biológicamente adecuado de alguna otra manera para su administración al sujeto. Véase, generalmente, S.M. Berge, y otros, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use,* Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son farmacéuticamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes, sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida. Un compuesto de la Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente acídico, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y reaccionar de manera acorde con un cierto número de bases inorgánicas u orgánicas, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenesulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, i-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanesulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto de la Fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable que se desea obtener se puede preparar por cualquier método adecuado disponible en la materia, por ejemplo, mediante el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sullámico, acido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal 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 salicilico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxilo, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos como aquellas incluidas como ejemplos en la presente descripción, y cualquier otro ácido y mezcla de éstos que aquellos con experiencia en la materia consideran como equivalentes o sustitutos aceptables. Las modalidades de sales de esta invención se preparan al añadir el ácido correspondiente a la forma base de los compuestos de esta invención. Los ejemplos ilustrativos de las sales preparadas con las modalidades de esta invención incluyen acetatos, formatos, fumaratos, citratos, cloruros de hidrógeno, tartratos, sulfatos, fosfatos, malatos, malonatos, bezoatos y succinatos. Las modalidades de sales de esta invención se preparan al añadir el ácido correspondiente a la forma base de los compuestos de esta invención. Algunas modalidades de las sales de acuerdo con esta invención se caracterizaron por estar en una relación molar base/ácido de 1:1.

Si el compuesto de la Fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable que se desea obtener se puede preparar por cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal de tierras alcalinas, cualquier mezcla de bases compatible tal como aquellas indicadas como ejemplos en la presente descripción, y cualquier otra base o mezcla de éstos

considerados como equivalentes o sustitutos aceptables de acuerdo con el conocimiento de las personas con experiencia en la materia. Como ejemplos ilustrativos de sales adecuadas se incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como benzilaminas, pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas del sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

En algunas modalidades las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) fueron las sales de cloruro de hidrógeno, fosfato, sulfato, acetato, citrato, L-tartrato, o succinato. En modalidades adicionales los compuestos de la Fórmula (I) se obtuvieron como sales de cloruro de hidrógeno, fosfato, succinato o sulfato. En modalidades adicionales las sales de cloruro de hidrógeno o succinato de los compuestos de la Fórmula (I) se obtuvieron en forma cristalina.

La invención también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), y a métodos que emplean dichos profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de ser administrado a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* mediante una sustancia química o un proceso fisiológico como la solvolisis o clivaje enzimático, o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, al llevar un profármaco a un pH fisiológico se convierte en el compuesto de la Fórmula (I). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco no tóxico, biológicamente tolerable y, de alguna otra manera, biológicamente adecuado para su administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para seleccionar y preparar derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Como ejemplos de profármacos se incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido o una cadena de polipéptidos de dos o más residuos de

aminoácidos (por ejemplo, dos, tres o cuatro) enlazados en forma covalente mediante una amida o enlace éster a un amino libre, hidroxilo o grupo de ácido carboxílico de un compuesto de la Fórmula (I). Como ejemplos de aminoácidos se incluyen los veinte aminoácidos de origen natural, que comúnmente se denominan con tres letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, gamma-ácido aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Se pueden producir otros tipos de profármacos, por ejemplo, al derivar grupos de estructuras de carboxilo libre de la Fórmula (I) como amidas o ésteres de alquilo. Como ejemplos de amidas se incluyen las derivadas del amoniaco, alquil aminas primarias C_{1-6} y aminas secundarias di(C_{1-6}alquilo). Las aminas secundarias incluyen entidades anulares heterocicloalquilo ó heteroarilo con 5 ó 6 elementos. Como ejemplos de amidas se incluyen las que derivan del amoníaco, C_{1-3}aminas alquilo primarias y di(C_{1-2}alquilo)aminas. Como ejemplos de ésteres de la invención se incluyen alquilésteres de C_{1-7}, cicloalquilo, fenilo, y fenilo ésteres de C_{5-7} (alquilo de C_{1-6}). Entre los ésteres preferidos se incluyen los metil ésteres. Los profármacos también se pueden preparar por derivación de grupos hidroxilo libres con grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, según los procedimientos como los descritos en *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, *19*, 115. Los derivados de carbamato de los grupos hidroxilo y amino también pueden producir profármacos. Los derivados de carbonatos, ésteres sulfonatos, y ésteres sulfato de grupos hidroxilo también pueden proporcionar profármacos. La derivación de grupos hidroxi como ésteres (aciloxi)metil y (aciloxi)etil, en donde el grupo acilo puede ser un éster alquilo opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades de éter, amina, o ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster aminoácido según se describió anteriormente, también sirve para producir profármacos. Los profármacos de este tipo se pueden preparar según se describe en *J. Med. Chem.* 1996, *39*, 10.

Las aminas libres también se pueden derivar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas entidades de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

La presente invención también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de la Fórmula (I), y los usos de tales metabolitos en los métodos de la invención. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de la Fórmula (I) o la sal de éste. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar mediante técnicas de rutina conocidas o disponibles en la materia. Ver, por ejemplo, Bertolini y otros, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 2011-2016; Shan y otros, *J. Pharm. Sci.* 1997, *86 (7)*, 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, y otros, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, los profármacos farmacéuticamente aceptables y los metabolitos farmacéuticamente activos (en conjunto, "agentes activos") de la presente invención resultan útiles como moduladores de la LTA4H en los métodos de la invención. Para modular la actividad de la LTA4H, estos métodos comprenden exponer la LTA4H a una cantidad efectiva de al menos una entidad química seleccionada de 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 metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de la Fórmula (I). Las modalidades de esta invención inhiben la actividad LTA4H.

En algunas modalidades la LTA4H está presente en un sujeto con una enfermedad, transtorno, o afección médica mediada por la actividad de la LTA4H, tales como aquellas descritas en la presente descripción. Se busca incluir los

síntomas o estados de enfermedad dentro del ámbito de "afecciones médicas, trastornos o enfermedades".

En consecuencia, la invención se refiere a métodos de usar los agentes activos descritos en la presente para tratar los sujetos diagnosticados con o que sufren de una enfermedad, trastorno, o afección mediada a través de la actividad de la LTA4H, tal como la inflamación. Los agentes activos de acuerdo con la invención pueden, por lo tanto, usarse como agentes antiinflamatorios.

En algunas modalidades un agente activo de la presente invención se administra para tratar la inflamación. La inflamación puede estar asociada con varias enfermedades, trastornos, o afecciones, tal como trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos, trastornos de inmunodeficiencia, que incluyen las enfermedades y afecciones más específicas dadas a continuación. En relación a la aparición y evolución de la inflamación, enfermedades inflamatorias o enfermedades mediadas por la inflamación incluyen, pero no se limitan a, inflamación aguda, inflamación alérgica e inflamación crónica.

Los tipos ilustrativos de inflamación que pueden tratarse con un agente modulador de la LTA4H incluyen la inflamación debida a cualquiera de una pluralidad de condiciones tales como alergia, aneurisma aórtico abdominal, asma, pólipos nasales, rinitis alérgica, comezón nasal, inflamación ocular (por ejemplo, inflamación ocular post-quirúrgica), conjuntivitis, uveitis, ojo seco, soriasis, pruritis, comezón, comezón en la piel, dermatitis atópica, urticaria (sarpullido), dermatitis de contacto, escleroderma, quemaduras de la piel, acné, enfermedad inflamatoria del intestino (incluso colitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aterosclerosis, artritis (incluso artritis reumatoide), esclerosis múltiple, infarto del miocardio, apoplejía, dolor, gingivitis, bronquitis, fibrosis quística, cáncer gastrointestinal superior, sepsis, enfermedad autoinmune de

las tiroides, y diabetes mellitus inmuno-mediada (también conocida como tipo 1) y lupus, las que se caracterizan por una inflamación excesiva o prolongada en alguna etapa de la enfermedad. Otras enfermedades autoinmunes que conducen a la inflamación incluyen miastenia gravis, neuropatías autoinmunes, tales como Guillain-Barré, uveitis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome anti-fosfolipido, vasculitis, tales como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiformis, pénfigo vulgar, vitiligio, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune y orquitis, enfermedad autoinmune de la glándula adrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, tales como espondilitis anquilosante, síndrome de Sjogren, y síndrome de Sjogren-Larsson.

El prurito que se puede tratar con un agente modulador de la LTA4H de acuerdo con la invención incluye aquel que es un síntoma de enfermedades cutáneas alérgicas (tales como dermatitis atópica y sarpullido) y otros trastornos metabólicos (tales como fallo renal crónico, colestasis hepática, y diabetes mellitus).

En otras modalidades un agente activo de la presente invención se administra para tratar la alergia, aneurisma aórtico, asma, enfermedades autoinmunes, pruritis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, o enfermedad cardiovascular, incluso aterosclerosis y prevención del infarto del miocardio. En modalidades adicionales, un agente activo de la presente invención, solo o en combinación con algún otro agente, se administra para tratar aneurismas aórticos, retardar en el tiempo o evitar la intervención quirúrgica para reparar aneurismas aórticos, ralentizar el progreso de los aneurismas aórticos, o evitar o ralentizar el progreso hacia o la incidencia de la ruptura aórtica. En algunas modalidades un agente activo, solo o en combinación con algún otro agente, se administra para cualquiera de esos tratamientos cuando el aneurisma aórtico es un

aneurisma aórtico abdominal. Los ejemplos de modalidades de ese otro agente se dan por los antagonistas del receptor CysLT y los inhibidores de la LTC4 sintasa.

De esta forma, los agentes activos se pueden usar para tratar los sujetos diagnosticados con o que sufren de una enfermedad, trastorno, o afección mediada a través la actividad de la LTA4H. Como se usa en la presente descripción, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la administración de un agente activo o composición de la invención a un sujeto para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico mediante la modulación de la actividad de la LTA4H. El tratamiento incluye reversión, mejoramiento, alivio, inhibición del avance, disminución de la gravedad o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección mediados por la modulación de la actividad de la LTA4H. El término "sujeto" se refiere al paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, tal como un ser humano. Los "moduladores" incluyen inhibidores y activadores, y los "inhibidores" se refieren a compuestos que reducen, previenen, inactivan, desensibilizan o desregulan la expresión o actividad de la LTA4H, y "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan o regulan de manera ascendente la expresión o actividad de la LTA4H. Las modalidades de las entidades químicas de acuerdo con esta invención son entidades químicas que modulan la LTA4H.

En los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención, una cantidad efectiva de por lo menos un agente activo de acuerdo con la invención se administra a un sujeto que sufre dicha enfermedad, trastorno o afección o a quien se le ha diagnosticado ésta. Una "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad o dosis suficiente para, generalmente, producir el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección específica. Cuando se hace referencia a modular el receptor objetivo, una "cantidad efectiva" significa una cantidad suficiente para al menos

afectar la actividad de tal receptor. La medición de la actividad del receptor objetivo se puede realizar por métodos analíticos de rutina. La modulación del receptor objetivo es útil en una variedad de contextos, que incluye los ensayos y las condiciones del tratamiento modulados a través de la actividad de la LTA4H.

Además, las cantidades o dosis efectivas de los agentes activos de la presente invención se pueden determinar con métodos de rutina tales como modelado, estudios de aumento de dosis o pruebas clínicas, y tomando en consideración factores de rutina, por ejemplo, el modo o ruta de administración o suministro de fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o actual del sujeto, la condición de salud del sujeto y sus respuesta a los fármacos y la opinión del médico tratante. Una dosis ejemplar se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg del agente activo por kg del peso corporal del sujeto por día, preferentemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 35 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg por día en unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para una persona de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día. Se contemplan las dosificaciones de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 60 mg/día. En algunas modalidades esas dosificaciones podrían administrarse una vez por día. Ejemplos de modalidades de esta invención se dan a través de tabletas que contienen de aproximadamente 0,005 mol de base libre por tableta a aproximadamente 0,5 mol de base libre por tableta. Otras modalidades se dan a través de tabletas que contienen de aproximadamente 0,005 mol de base libre por tableta a aproximadamente 0,01 mol de base libre por tableta. Modalidades adicionales se dan a través de tabletas que contienen de aproximadamente 0,03 mol de base libre por tableta a

aproximadamente 0,06 mol de base libre por tableta. Otras modalidades se dan a través de tabletas que contienen de aproximadamente 0,3 mol de base libre por tableta a aproximadamente 0,6 mol de base libre por tableta. Algunas modalidades de esta invención se prepararon con aproximadamente 0,0095 mol de base libre por tableta. Otras modalidades de esta invención se prepararon con aproximadamente 0,047 mol de base libre por tableta. Aun otras modalidades de esta invención se prepararon con aproximadamente 0,47 mol de base libre por tableta.

Una vez producida la mejora en la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para el tratamiento de prevención o mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir en función de los síntomas, hasta un nivel en el que el efecto terapéutico o profiláctico deseado se mantenga. Por supuesto, si los síntomas se alivian a un nivel adecuado, se puede concluir el tratamiento. Los pacientes pueden, de todas formas, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo si vuelven a aparecer los síntomas.

Además, los agentes activos de la invención se pueden usar en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las afecciones anteriores o con otros ingredientes activos. Las sales de montelukast son ejemplos de esos ingredientes activos adicionales, tal como el montelukast sódico. Las afecciones que son mediadas por la actividad de la LTA4H, tal como asma, por ejemplo, se pudieran tratar por las modalidades de esta invención tales como los agentes activos de esta invención solos o en combinación con otros, tales como las sales de montelukast. Se pueden coadministrar otros ingredientes activos en forma separada con un agente activo de la Fórmula (I) o incluidos con dicho agente en una composición farmacéutica, de conformidad con la invención. En una modalidad ilustrativa, los ingredientes activos adicionales son aquellos cuya eficacia para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad de la LTA4H es conocida o descubierta, como otro modulador de la LTA4H o un compuesto activo contra otro objetivo

asociado con la afección, trastorno o enfermedad en particular. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, al incluir en la combinación un compuesto que aumente la potencia o eficacia de un agente de conformidad con la invención), reducir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida del agente activo de conformidad con la invención.

Otras modalidades de esta invención comprenden, además, la administración de al menos un antagonista del receptor CysLT (por ejemplo, Montelukast/Singulair®) y/o al menos un inhibidor de la LTC4 sintasa. En algunas modalidades de esta invención, ese modulador de la LTA4H y y el antagonista del receptor CysLT y/o el inhibidor de la LTC4 sintasa se administran en conjunto. Los ejemplos de antagonistas del receptor CysLT son los antagonistas CysLT1 y CysLT2.

Los agentes activos de la invención se usan solos o en combinación con uno o más ingredientes activos para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende una cantidad efectiva de al menos un agente activo de acuerdo con la invención. Tales composiciones pueden comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable y biológicamente adecuada de cualquier otra forma para su administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte agregada a una composición farmacológica o usada como vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente, y que es compatible con ellos. Como ejemplos de excipientes se incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de la celulosa, gelatina, aceites vegetales y glicoles de polietileno. Los excipientes adecuados pueden también incluir los antioxidantes. Tales antioxidantes se pueden usar en una composición farmacéutica o en un medio de almacenamiento para prolongar la vida útil del fármaco.

Las formas de suministro de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de agentes activos se pueden preparar con excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de composición conocidas, o que estén disponibles para aquellos con experiencia en la materia. Las composiciones se pueden administrar en los métodos inventivos por medio de una vía adecuada de suministro, por ejemplo, oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

La preparación puede ser en forma de tabletas, cápsulas, sachets, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferentemente, las composiciones se formulan por infusión intravenosa, administración tópica o administración oral. En otras modalidades preferidas, los compuestos de la presente invención son inhibidores oralmente activos de la LTA4H. Algunas modalidades de esta invención se preparan con una imagen de tableta redonda, otras modalidades se preparan con una imagen de tableta en forma de cápsula, y aun otras modalidades se preparan con una imagen de tableta ovalada. Otras modalidades de imágenes de la tableta se prepararon con masas de aproximadamente 100 mg, 500 mg y 1000 mg.

Para la administración oral, los agentes activos de la invención se pueden suministrar como tabletas o cápsulas, o en forma de solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones que se administran por vía oral, los agentes activos se pueden formular para producir una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg/kg por día.

Las tabletas orales pueden incluir los ingredientes activos mezclados con excipientes compatibles farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Entre los

rellenadores inertes adecuados se incluyen sodio y carbonato cálcico, sodio y fosfato cálcico, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metil celulosa, estearato magnésico, manitol, sorbitol, y similares. Los excipientes orales líquidos ilustrativos incluyen etanol, glicerina, agua y similares. El almidón, el polivinilo-pirrolidona (PVP), el almidón gliconato de sodio, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son agentes desintegrantes ilustrativos. Entre los agentes aglutinantes se incluyen el almidón y la gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Si se lo desea, se pueden recubrir las tabletas con un material tal como monoestearato de glicerilo o glicerilo diestearato para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o con un recubrimiento entérico. La Lactosa Fast Flo núm. 316 es un ejemplo de una carga que se usó en la preparación de las modalidades de esta invención. Avicel PH102 es otro ejemplo de una carga que se usó en la preparación de las modalidades de esta invención. Poliplasdone XL-10 es un ejemplo de un desintegrador que se usó en la preparación de las modalidades de esta invención. El estearato magnésico es un ejemplo de un lubricante que se usó en la preparación de las modalidades de esta invención. El ferróxido amarillo es un ejemplo de un pigmento que se usó en la preparación de las modalidades de esta invención. Los excipientes intragranulares que se usaron en la preparación de las modalidades de esta invención se dan ilustrativamente por las cargas, desintegradores, lubricantes y pigmentos, tales como lactosa fast flow núm. 316, avicel PH102, poliplasdone XL-10, ferróxido amarillo y estearato magnésico. Los excipientes extragranulares que se usaron en la preparación de las modalidades de esta invención se dan ilustrativamente por los lubricantes y desintegradores, tales como estearato magnésico y poliplasdone XL-10.

Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura se pueden mezclar los ingredientes activos con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con agua, y aceite tal como aceite de

aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de una cadena corta de ácidos grasos, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Las modalidades de esta invención se proporcionan en formas de tabletas con una cantidad de compuesto activo correspondiente a de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % de la base libre. Otras modalidades contienen el compuesto activo correspondiente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % de la base libre. Aún otras modalidades contienen el compuesto activo correspondiente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % de la base libre. Más modalidades contienen el compuesto activo correspondiente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % de la base libre. Modalidades adicionales contienen el compuesto activo correspondiente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % de la base libre. Las modalidades de esta invención en forma de dosis de tabletas de aproximadamente 5 mg por tableta y aproximadamente 25 mg por tableta se prepararon en forma de composiciones con el compuesto activo correspondiente a aproximadamente 5 % de la base libre. Las modalidades de esta invención en forma de dosis de tabletas de aproximadamente 250 mg por tableta se prepararon en forma de composiciones con el compuesto activo correspondiente a aproximadamente 25 % de la base libre. Las cantidades reales dependen de la sal de elección. En algunas modalidades la lactosa se puede usar como el excipiente ajustable para la corrección adecuada del lote en dependencia de la forma de la sal específica que se use. En otras modalidades se puede usar avicel como el excipiente ajustable para la corrección adecuada del lote en dependencia de la forma de la sal específica que se use. Las modalidades de esta invención en la forma de tabletas comprenden de aproximadamente 70 % a aproximadamente 95 % de excipientes intragranulares no activos y de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 4 % de excipientes extragranulares no activos. Las modalidades de esta invención en la forma de tabletas comprenden de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 % de excipientes

intragranulares no activos y de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,3 % de excipientes extragranulares no activos. Las modalidades de esta invención en la forma de tabletas comprenden de aproximadamente 70 % a aproximadamente 75 % de excipientes intragranulares no activos y de aproximadamente 3 % a aproximadamente 4 % de excipientes extragranulares no activos. Las modalidades de esta invención en la forma de tabletas comprenden de aproximadamente 65 % a aproximadamente 95 % de carga intragranular. Las modalidades de esta invención en la forma de tabletas comprenden de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 % de carga intragranular. Las modalidades de esta invención en la forma de tabletas comprenden de aproximadamente 65 % a aproximadamente 70 % de carga intragranular. Las modalidades de esta invención en forma de tabletas comprenden de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 3,5 % de desintegrador intragranular. Las modalidades de esta invención en forma de tabletas comprenden de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,4 % de pigmento intragranular. Las modalidades de esta invención en forma de tabletas comprenden de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de lubricante intragranular. Las modalidades de esta invención en forma de tabletas comprenden de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de lubricante extragranular. Las modalidades de esta invención en forma de tabletas comprenden de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 3,5 % de desintegrador extragranular. Las modalidades de esta invención en la forma de tabletas comprenden de aproximadamente 91,2 % de carga intragranular, aproximadamente 3,0 % de desintegrante intragranular, aproximadamente 0,30 % de pigmento intragranular y aproximadamente 0,25 % de lubricante intragranular. Las modalidades de esta invención en forma de tabletas comprenden aproximadamente 0,25 % de lubricante extragranular. Las modalidades de esta invención en la forma de tabletas comprenden de aproximadamente 67,7 % de carga intragranular, aproximadamente 3,0 % de

desintegrante intragranular, aproximadamente 0,30 % de pigmento intragranular y aproximadamente 0,75 % de lubricante intragranular. Las modalidades de esta invención en forma de tabletas comprenden aproximadamente 0,25 % de lubricante extragranular y aproximadamente 3,0 % de desintegrador extragranular.

El equipo para la formación de las tabletas que se usó en la preparación de algunas modalidades de esta invención comprendió la tecnología estándar que se usa a este efecto, que incluye tamiz de malla 60 y balanza para pesar, compactador de rodillos TFC de laboratorio para la compactación, granulador TFC de laboratorio para la granulación, mezclador Bohle bin para el mezclado, y prensa Piccola para formar las tabletas con varios juegos de punzones en dependencia de la imagen de la tableta que se selecciona.

El proceso de formación de las tabletas que se usó en las modalidades de esta invención comprendió el mezclado con cizalladura a bajo nivel de los excipientes, el mezclado con cizalladura a bajo nivel con lubricante, molienda y formación de la tableta. Algunas modalidades del proceso incluyeron el mezclado geométrico.

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

Los agentes activos de esta invención también se pueden administrar por vías no orales. Por ejemplo, se pueden formular composiciones para administración rectal en forma de supositorio. Para uso parenteral, que incluye rutas intravenosas, intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas, se pueden proporcionar los agentes de la invención en soluciones o suspensiones acuosas estériles, reguladas a un pH adecuado e isotonicidad o un aceite parenteralmente aceptable. Entre los vehículos acuosos adecuados se incluye la solución de Ringer y el cloruro sódico isotónico. Dichas formas pueden presentarse como dosis unitarias en forma de ampollas o dispositivos de inyección descartables, tales como multidosis, por ejemplo, frascos de los que se puede sacar la dosis adecuada, o en forma sólida o preconcentrada que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas van de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg por minuto del agente adicionado con un portador farmacéutico durante un período que va de varios minutos a varios días.

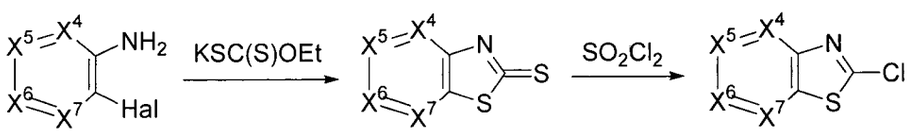
Para administración tópica, los agentes se pueden mezclar con un portador farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1 % a 10 % del fármaco al vehículo. Otro modo de administrar los agentes de la invención puede consistir en la formulación deun parche para afectar el suministro transdérmico.

Los agentes activos pueden administrarse alternativamente en los métodos de esta invención por inhalación por vía nasal u oral, por ejemplo, en una formulación en atomizador que también contenga un portador adecuado.

A continuación, se darán ejemplos ilustrativos de entidades químicas útiles para los métodos de la invención como referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos, para su preparación general, junto con los ejemplos específicos. Los expertos reconocen que para obtener los varios compuestos que conforman la presente, los primeros materiales pueden seleccionarse apropiadamente para que los sustituyentes que se desee usar en última instancia se transporten mediante un esquema de reacción con o sin protección, de manera adecuada para obtener el producto deseado. O bien, puede ser necesario o

deseable emplear, en lugar del último sustituyente deseado, un grupo adecuado que se pueda transportar mediante el esquema de reacción y reemplazar de manera adecuada con el sustituyente deseado. Además, aquellos con experiencia en la materia reconocerán que las etapas sintéticas que se muestran pueden realizarse en un orden diferente de aquel representado en los Esquemas a continuación. A menos que se especifique lo contrario, las variables son las definidas anteriormente, con referencia a la Fórmula (I).

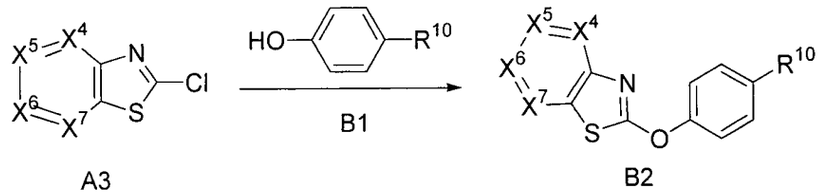
ESQUEMA A



A1 A2 A3

Los productos intermedios de la Fórmula A3 se encuentran comercialmente disponibles o se preparan de acuerdo con el Esquema A (Ver: Publ. de la solicitud de patente internacional núm. WO2007/146066;. solicitud de patente internacional núm. WO 2006/04475; y L. Zhu, y otros. *J. Heterocyclic Chem.* 2005, 42, 727-730.). Los compuestos A1, en donde Hal es bromo o cloro, reaccionan con un xantato de alquil potasio, preferentemente, xantato de etil potasio, en un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP) a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 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 se pueden convertir opcionalmente en sus sales de hidrocloruro correspondientes para almacenamiento.

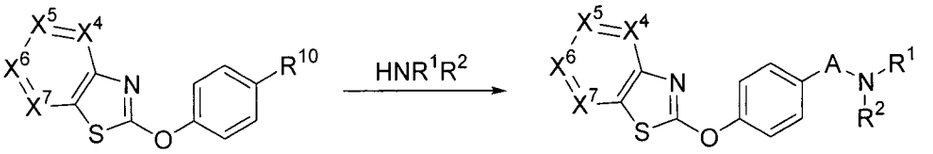
ESQUEMA B



Los productos intermedios de la Fórmula B2 se preparan de acuerdo con el Esquema B. Los análogos de clorotiazol A3 reaccionan con los fenoles B1, en donde R^{10} es –CHO (opcionalmente protegido como un complejo de bisulfito), -CH_2CHO, -A-OH, -A-NR^1R^2, o -A-LG (en donde LG es un grupo de salida adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, p-toluenosulfonilo, o metanosulfonilo), en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, o K_3PO_4, en un solvente polar tal como DMF, acetonitrilo, metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol, o terc-butanol, para formar los compuestos B2. En otros métodos, los compuestos B1 se convierten a sus sales de sodio o potasio correspondientes antes de la reacción con los compuestos A3 en un solvente tal como DMF, tetrahidrofurano (THF) o éter de dietilo. en donde R^{10} es –A-NR^1R^2, los compuestos B2 son compuestos de la Fórmula (I). Los compuestos B2 donde R^{10} es –A-OH se transforman entonces en los compuestos B2, en donde R^{10} es –CHO por métodos de oxidación conocidos en la materia. Alternativamente, los compuestos B2 en donde R^{10} es un éster se pueden reducir a los aldehídos correspondientes donde R^{10} es –CHO o –CH_2CHO. Tales aldehídos se transforman opcionalmente a los aductos de bisulfito correspondientes para la purificación y/o almacenamiento. Alternativamente, los compuestos B2 en donde R^{10} es -A-OH se transforman en los compuestos B2 en donde R^{10} es -A-LG por métodos de sulfonilación o halogenación estándares conocidos en la materia. En los métodos preferidos, tales alcoholes reaccionan con anhídrido metanosulfónico y una base amina terciaria en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano, o con

cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o $POCl_3$, puro o en un solvente tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano (DCE), tolueno, o acetonitrilo.

ESQUEMA C



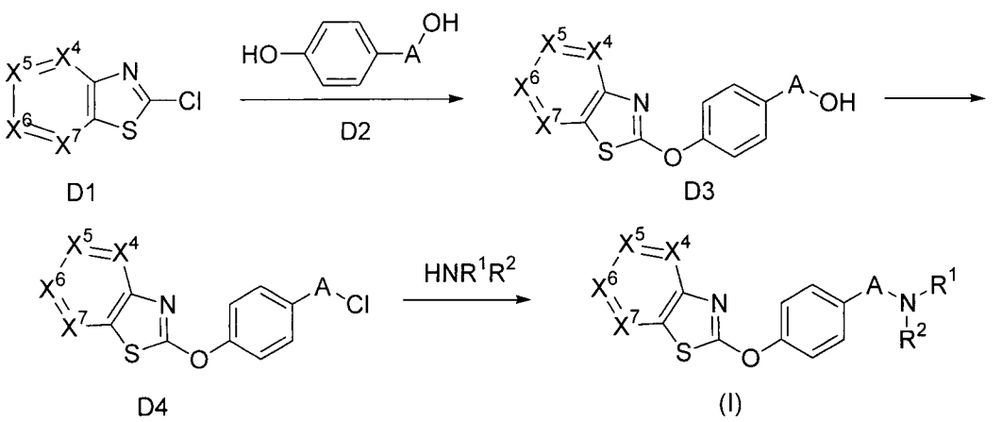
B2 (I)

Los compuestos de la Fórmula (I) se preparan alternativamente de acuerdo con el Esquema C. Los compuestos B2 en donde R^{10} es -A-LG y LG es un grupo de salida adecuado tal como cloro, bromo, yodo, p-toluenosulfonilo, o metanosulfonilo), reaccionan con aminas HNR^1R^2, las cuales se encuentran comercialmente disponibles o se preparan de acuerdo con los métodos descritos en: Pat Eur. EP 0266576; solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 60/984.126; US 4.432.983; sol. patente internacional núm. WO 2007/077508; Eur. J. Med. Chem. 1984, 19(2), 105-110, y Mapes y otros., Org. Process Res Dev., 2007, 11, 482-486. En algunas modalidades las aminas HNR^1R^2 se usan en forma de base libre, y en algunas modalidades las aminas HNR^1R^2 se usan en la forma de sal correspondiente (tal como una forma de sal de hidrocloruro). Una persona con experiencia en la materia reconocerá que las aminas HNR^1R^2 que contienen una funcionalidad amina adicional pueden tener esa funcionalidad opcionalmente protegida con un grupo de protección de nitrógeno adecuado. Las reacciones se realizan, preferentemente, en presencia de una base adecuada (tal como Et_3N, iPr_2NEt, piridina, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, o K_3PO_4), en un solvente polar (tal como acetonitrilo, DMF, MeOH, EtOH, isopropanol, terc-butanol, o *terc*-amil alcohol) para dar los compuestos de la Fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se prepararon a partir de los compuestos B2, en donde R^{10} es –CHO o $–CH_2CHO$. Los aldehídos B2 se

pueden usar o purificar, opcionalmente, en una forma protegida, tal como un complejo de bisulfito. La reacción de los aldehídos B2 con aminas HNR^1R^2 (usadas como aminas libres o sales correspondientes) en presencia de un agente reductor adecuado (tal como $NaCNBH_3$ o $NaB(OAc)_3H$) en un solvente tal como DCE, CH_2Cl_2, MeOH, o EtOH, y opcionalmente con el empleo de un catalizador ácido (tal como ácido acético o $ZnCl_2$), proporciona los compuestos de la Fórmula (I). En algunas modalidades la reacción con las sales de HNR^1R^2 correspondientes pueden emplear opcionalmente una base, tal como Et_3N, para producir la amina libre *in situ*.

ESQUEMA D



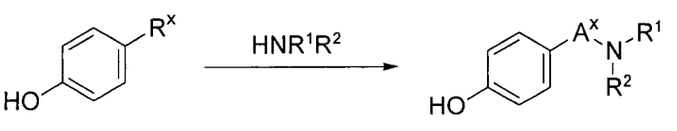
En modalidades preferidas, los compuestos de la Fórmula (I) se preparan tal como se muestra en el Esquema D. Los compuestos D1 reaccionan con los fenoles D2 para dar los compuestos D3. En algunas modalidades las reacciones se realizan en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, o K_3PO_4, en un solvente polar tal como DMF, acetonitrilo, MeOH, EtOH, isopropanol, o terc-butanol. En otras modalidades las reacciones se realizan por medio del uso de K_2CO_3 o Cs_2CO_3, en DMF o acetonitrilo. Después, los compuestos D3 se transforman en cloruros D4 por métodos de la clorinación. En modalidades preferidas, las reacciones se llevan a cabo por el tratamiento con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o $POCl_3$, puro o en un solvente tal como

diclorometano, dicloroetano, tolueno, o acetonitrilo. En algunas modalidades las reacciones se llevan a cabo por la reacción con cloruro de tionilo en diclorometano. Los compuestos D4 reaccionan después con las aminas HNR^1R^2 para dar los compuestos de la Fórmula (I). En algunas modalidades las reacciones se realizan en presencia de una base adecuada, tal como Et_3N, piridina, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, o K_3PO_4, en un solvente polar, tal como acetonitrilo, DMF, MeOH,EtOH, isopropanol, o terc-butanol. En otras modalidades las reacciones se realizan por medio del uso de K_2CO_3 or Cs_2CO_3 en acetonitrilo.

ESQUEMA F

Las modalidades de algunos compuestos de la Fórmula (I) se prepararon alternativamente de acuerdo con el Esquema F.

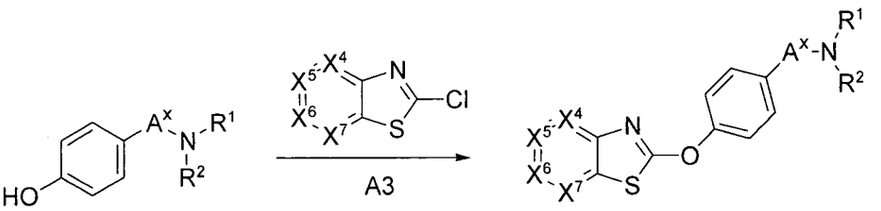
El compuesto BX reacciona en presencia de un agente reductor adecuado, tal como $NaB(OAc)_3H$, $NaCNBH_3$, y mezclas químicamente compatibles de éstos, en un solvente, tal como MeOH, EtOH, 2-propanol, acetonitrilo, DCE, CH_2Cl_2, y mezclas químicamente compatibles de éstos, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido acético, con el compuesto HNR^1R^2 para hacer F1, en donde HNR^1R^2 se usa en forma de amina libre, en una forma de sal o en la forma de mezclas de éstos.



BX F1

R^x es uno de -CHO y $-CH_2CHO$, y A^X es uno de $-CH_2-$ y $-CH_2CH_2-$. El compuesto F1 reacciona con A3 en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, K_3PO_4, y mezclas químicamente compatibles de éstos, en un solvente polar tal como DMF, acetonitrilo, metanol (MeOH), etanol (EtOH),

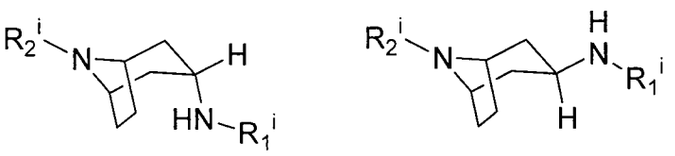
isopropanol, terc-butanol, y mezclas químicamente compatibles de éstos, para formar el compuesto (I^X),



F1 I^X

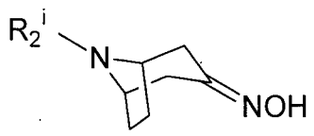
La síntesis de acuerdo con el Esquema F evita el uso de solventes halogenados y cloruro de tionilo, evita la formación de productos intermedios sustituidos con halógeno, es más corto que otros procesos de síntesis, y reduce el riesgo de reacciones colaterales y subproductos.

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



a endo **b** exo

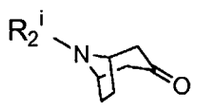
son productos intermedios integrales utilizados en una variedad de fármacos. Ver, por ejemplo, la patente núm. WO 2005/101989, patente US 4.432.983, y M.G. Hael, y otros., Organic Process Research & Development, 1997, 1, 198-210. Se desarrollaron varios métodos para la síntesis de 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilaminas **a** y **b** endo y/o exo sustituidos, pero se desea una síntesis muy selectiva de la forma endo. Esa síntesis muy selectiva de la forma endo se desarrolló en el contexto de esta invención. Las modalidades de esta síntesis se realizaron en una etapa de síntesis a partir de la oxima correspondiente



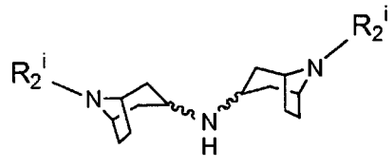
Se espera que esta endo síntesis sea aplicable a las síntesis de endo **a** sustituidos similares, en donde R_2^i son grupos de protección no sensibles al ácido y R_1^i son grupos funcionales acilados que se derivan a través de la reacción con anhídridos de ácido sustituidos. Por ejemplo, las modalidades de esta síntesis se proporcionan por los procesos de síntesis descritos en la presente cuando R_1^i es uno de H, alquilo de C_{1-6}C(O)-, arilC(O)-, y EstOC(O)-, en donde la porción "Est" significa que el grupo carboxi está en algunas modalidades en forma de éster. En algunas modalidades las porciones alquilo de C_{1-6} (recto o ramificado) y de arilo en R_1^i se sustituyen, opcionalmente, con al menos un sustituyente tal como halo y alquilo de C_{1-6} recto o ramificado. Como otros ejemplos, las modalidades de esta síntesis se proporcionan a través de los procesos de síntesis descritos en la presente cuando R_2^i es uno de H, alquilo de C_{1-10}(recto o ramificado), -CH_2aril, -$S(O)_2$aril, y –$S(O)_2$alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades las porciones alquilo de C_{1-10}recto o ramificado y de arilo en R_2^i se sustituyen, opcionalmente, con al menos un sustituyente tal como halo y alquilo de C_{1-6}.

En las metodologías sintéticas convencionales, la síntesis es un proceso en dos etapas que incluye la reducción de oximas bicíclicas sustituidas a aminas primarias a través de la hidrogenación, hidrogenación por transferencia, aleación de aluminio-níquel o metal Na y después la acetilación para formar la acetamida bicíclica. Se conoce que en condiciones de hidrogenación ácidas o básicas, cierta estereoquímica endo bicíclica puede favorecerse por encima de la exo pero, frecuentemente, como mezclas de ambas. En el contexto de esta invención se encontró que la implementación de condiciones de síntesis convencionales

conducen a una pobre selectividad endo y/o las mezclas de la forma endo con otras especies tales como las siguientes cetonas y/o dímeros:

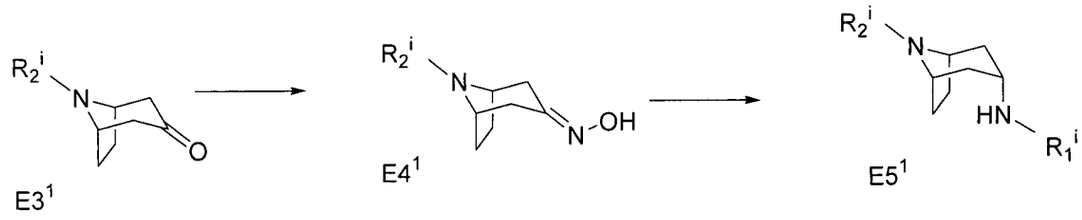


cetona

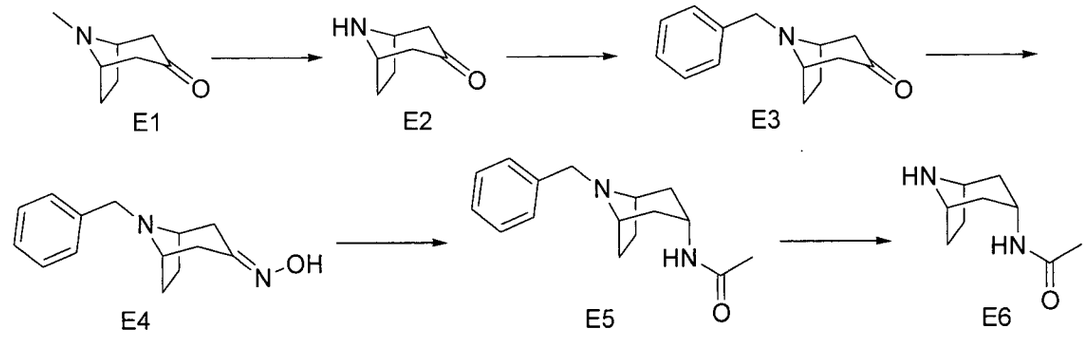


dímero

ESQUEMA E1



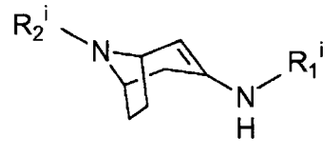
ESQUEMA E



En algunos métodos de la invención, los compuestos $E5^1$ se preparan de acuerdo con el Esquema E1 por acetilación y reducción de oxima $E4^1$. Cuando se desea que $E5^1$ esté en una forma final como una amina secundaria (R_2^i es entonces H), la protección adecuada de este grupo puede implementarse después, tal como por elección de otra forma aceptable del sustituyente R_2^i como es descrito en la presente. Por ejemplo, al proteger el miembro N sustituido con R_2^i con $R_2^{i'}$, en donde $R_2^{i'}$ es uno de los sustituyentes R_2^i excepto para H. Por lo tanto, algunas modalidades de la Fórmula (I) están disponibles de acuerdo con los Esquemas A-D al usar el compuesto $E5^1$ como la amina HNR^1R^2. Los compuestos $E5^1$ se obtienen de la reducción de la oxima $E4^1$, la cual se encuentra comercialmente disponible o se puede obtener convencionalmente a partir de tropinona. Las modalidades de metodologías de síntesis de acuerdo con esta invención generan compuestos $E5^1$ a partir de los compuestos $E4^1$ en una solo paso de reacción, con alta selectividad, y con procedimientos de aislamiento simplificados. En algunas modalidades los compuestos $E4^1$ reaccionan con anhídridos

de ácido carboxílico e hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado en un solvente químicamente compatible.

En algunas modalidades el producto intermedio HNR^1R^2 es el compuesto *N*-[(3-*endo*)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (E6). En algunos métodos de la invención, el compuesto E6 se prepara de acuerdo con el Esquema E. Por lo tanto, algunas modalidades de la Fórmula (I) están disponibles de acuerdo con los Esquemas A-D al usar el compuesto E6 como la amina HNR^1R^2. El compuesto E6 se prepara por desbencilación del compuesto E5. El compuesto E5 está disponible por reducción del compuesto E4 oxima, el cual se encuentra comercialmente disponible (véase, además, la patente de los Estados Unidos núm. 4.432.983) y, generalmente, preparado a partir de tropinona (E1) como se describe en la materia. Los compuestos E5 y E6 se conocen (Ver, Eur. J. Med. Chem. 1984, 19(2), 105-110; Pat. Eur. EP 0159174). Sin embargo, los métodos de la invención generan el compuesto E5 a partir del compuesto E4 en un solo paso de reacción, con alta selectividad, y con procedimientos de aislamiento simplificados. Mientras que la reducción *endo* selectiva de la oxima E4 y los análogos relacionados se conoce (Ver, Bagley y otros. J. Het. Chem. 1982, 19(3), 485-488; Wilstatter, Chem. Ber. 1896, 29, 393-403; Blackburn y otros., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16(10), 2621-2627; Suzuki y otros., Chem. Pharm. Bull. 2001, 49(1), 29-39; Lewin y otros., J. Med. Chem. 1998, 988-995; Pat. Eur. EP 0159174), los procedimientos reportados generan las aminas libres correspondientes en lugar de los productos funcionalizados, tal como la acetamida en E6. Los compuestos de amina libre son difíciles de aislar, y requieren generalmente la formación de la sal correspondiente. En la presente invención la amina funcionalizada deseada se preparó en una sola etapa con alta selectividad *endo* por encima de la enamina correspondiente:



enamina

En algunas modalidades el compuesto E4 reacciona con hidrógeno en presencia de anhídrido acético para formar el compuesto E5 en una sola etapa. En otras modalidades las reacciones se realizan por la reacción de un compuesto E4 con anhídrido de ácido carboxílico (tal como anhídridos acético, propiónico, etilbutírico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, trimetil acético, y trifluoroacético) e hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado (tal como Pt/C, Ni Raney, Rh/C, o una mezcla de éstos), en un solvente tal como acetato de etilo, ácido acético, MeOH, EtOH, isopropanol, o una mezcla de éstos. En algunas modalidades la reacción de un compuesto E4 con anhídrido acético e hidrógeno se lleva a cabo en acetato de etilo, con Pt/C como catalizador, y con la adición de ácido acético. En otras modalidades se usó un instrumento de hidrogenación de flujo continuo H-Cube Midi™ con catalizador de Pt/C para reaccionar el compuesto E4 con acetato de etilo, anhídrido acético y ácido acético, una reacción que proporcionó E5 endo. En algunas modalidades 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 aproximadamente 0,1 M. Los métodos de la invención comprenden, además, reaccionar un compuesto E5 para formar *N*-[(3-*endo*)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (compuesto E6) como se describe en la presente descripción.

Las modalidades de esta invención incluyeron las reacciones que se llevaron a cabo con cantidades de 10 % de catalizador Pt/C en el intervalo de aproximadamente 0,015 g a aproximadamente 0,15 g, con aproximadamente 10 eq de anhídrido acético en solventes a base de EtOAc en presencia de varias cantidades de AcOH. Otras modalidades incluyeron las reacciones que se llevaron a cabo con 5 %

Pt/C, las cantidades del catalizador en el intervalo de aproximadamente 0,025 g a aproximadamente 0,25 g, con aproximadamente 10 eq a aproximadamente 40 eq de anhídrido acético en solventes a base de EtOAc en presencia de varias cantidades de AcOH. Aun otras modalidades incluyeron las reacciones que se llevaron a cabo con el catalizador de Ni Raney, con aproximadamente 2 eq a aproximadamente 10 eq de anhídrido acético en solventes tales como EtOAc, ácido acético, y solventes a base de EtOAc en presencia de varias cantidades de AcOH. Las modalidades de esta invención que incluyeron el uso de hidrogenación de flujo continuo tuvieron una variedad de condiciones de reacción, tales como concentraciones de la mezcla de acetato de etilo, anhídrido acético y ácido acético en el intervalo de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 0,6 M, uso de 10 % de catalizador Pt/C, tasas de flujo de la solución de aproximadamente 3 ml/min, tasas de flujo de hidrógeno de aproximadamente 45 ml/min, a presiones de aproximadamente 8 MPa (80 bar) y temperaturas de aproximadamente 60 °C.

Las metodologías de síntesis proporcionadas en la presente permiten la síntesis de las modalidades de los compuestos de acuerdo con esta invención, si se desea en forma meso, endo o exo. Si las modalidades específicas se muestran solamente en una de esas formas o en una pluralidad de ellas, las diferentes formas meso, endo y exo se consideran dentro del alcance de esta invención. Donde los esquemas anteriores producen los compuestos de la Fórmula (I) en una forma protegida, tal como donde una amina se protege con un grupo de protección adecuado (tal como el grupo terc-butilcarbamoil), esos productos intermedios se transforman en los compuestos de la Fórmula (I) por medio del uso de métodos generalmente conocidos. Por ejemplo, en donde el grupo de protección es un grupo Boc, la desprotección se lleva a cabo por medio del uso de un ácido tal como HCl o ácido trifluoacético (TFA), en un solvente tal como éter dietílico, dioxano, o CH_2Cl_2. Los

sustituyentes adicionales en el grupo -NR^1R^2 se instalan después por protocolos de acilación o carbamoilación por medio del uso de métodos conocidos en la materia.

Los métodos de síntesis adicionales se describen en la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos núm. US2005/0043378 y US2005/0043379.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden transformar a sus sales correspondientes por medio de métodos descritos en la materia. Por ejemplo, una amina de la Fórmula (I) se trata con TFA, HCl, o ácido cítrico en un solvente tal como éter de dietilo, CH_2Cl_2, THF, MeOH, o isopropanol para proporcionar la forma de sal correspondiente.

Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente se pueden obtener como enantiómeros, diastereómeros o regioisómeros únicos, mediante síntesis enantio-, diastero- o regio específica, o por resolución. Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas anteriores también pueden obtenerse como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1) o como mezclas de diastereómeros o regioisómeros. Cuando se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, los enantiómeros únicos se pueden aislar mediante métodos de separación convencionales conocidos para aquellos con experiencia en la materia, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diastereoméricas, derivación en aductos diastereoméricos, biotransformación o transformación enzimática. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, se pueden separar isómeros únicos mediante métodos convencionales como cromatografía o cristalización.

Los siguientes ejemplos específicos se ofrecen para ilustrar mejor la invención y las distintas modalidades preferidas.

100

EJEMPLOS

Métodos químicos:

En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a menos que se indique de otra forma.

A menos que se indique de otra forma, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta). En el caso de las soluciones "secas", generalmente, éstas se secaron sobre un agente de secado tal como Na_2SO_4 o $MgSO_4$. En el caso de las mezclas, soluciones y extractos "concentrados", típicamente, éstos se concentraron en un evaporador rotativo. La cromatografía de columna se realizó típicamente en columnas de gel de sílice desechables para cromatografía rápida (Teledyne Isco, Inc.). Las reacciones en microondas se realizaron en un reactor de microondas CEM Discover.

La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) analítica de fase inversa se realizó en un instrumento Agilent serie 1100 por medio del uso de uno de los siguientes gradientes: 1 a 99 % acetonitrilo/agua (0,05 % ácido trifluoroacético) en 5,0 min o 7,0 min con una tasa de flujo de 1 ml/min (columna Waters XTerra MS C18 (5 µm, 4,6x100 mm) o columna Phenomenex Synergi max-RP (4 µm, 4,6x150 mm)) o 1 a 99 % acetonitrilo/agua (20 mM NH_4OH) en 5,0 min o 7,0 min con una tasa de flujo de 1,5 ml/min (columna Phenomenex Gemini C18 (5 µm, 3,0x150 mm)). La LC/MS analítica de fase inversa se realizó en un instrumento Agilent serie 1100 por medio del uso de 5 a 99 % acetonitrilo/agua (0,05 % ácido trifluoroacético) en 5,0 min o 7,0 min con una tasa de flujo de 0,6 ml/min (columna Waters XTerra RP18 (5 µm, 3,0x100 mm)) o en un instrumento Waters 2790 por medio del uso de 5 a 99 % acetonitrilo/agua (0,1 % ácido fórmico) en 5,0 min con una tasa de flujo de 0,6 ml/min (columna Waters XTerra RP18 (5 µm, 3,0x100 mm)).

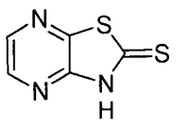
La HPLC preparativa de fase inversa se realizó en una LC/MS Dionex APS2000 o HPLC con una columna Phenomenex Gemini C18 (5 µm, 30x100 mm) o una columna Waters XBridge C18 (5 µm, 30x100 mm) y gradientes variables de acetonitrilo/agua (20 mM NH_4OH) a una tasa de flujo de 30 ml/min. Alternativamente, la purificación se realizó con una columna Phenomenex Gemini C18 (5 µm, 50x100 mm) o una columna Waters XBridge C18 (5 µm, 50x100 mm) y gradientes variables de acetonitrilo/agua (20 mM NH_4OH) a una tasa de flujo de 80 ml/min. Las sales de formato de los compuestos deseados se obtuvieron cuando se realizaron las purificaciones por medio del uso de una columna Inertsil ODS-3 C18 (3 µm, 30x100 mm) a 46 °C con gradientes variables de acetonitrilo/agua (0,1 % ácido fórmico) a una tasa de flujo de 90 ml/min.

Se obtuvieron espectros de masa (MS) en un equipo Agilent serie 1100 MSD mediante ionización por electroatomización (ESI) en modo positivo, a menos que se indique lo contrario. Calculado (calcd.) la masa corresponde a la masa exacta.

Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) en espectrómetros DRX modelo Bruker. El formato de los datos de ^1H NMR a continuación es: cambio químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento *J* en Hz, integración). La interpretación de la NMR se realizó por medio del uso del programa MestReC o MestReNova para asignar el cambio químico y la multiplicidad. En los casos en donde se observaron dos picos adyacentes de altura igual o desigual, estos dos picos pueden marcarse como un multiplete o como un doblete. En el caso de un doblete se puede asignar una constante de acoplamiento que usa este programa. En cualquier ejemplo dado, uno o más protones pueden no reportarse debido a la oscuridad por los picos de agua y/o solvente.

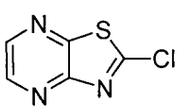
Los nombres químicos se generaron típicamente por medio del uso de ACD/Name Versión 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).

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



A una mezcla de 2-amino-3-cloropirazina (5,0 g, 38,6 mmol) y xantato de etil 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 por 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió ácido acético glacial (10 ml) y agua (1500 ml) a la solución. El sólido que precipitó se filtró. El sólido se suspendió en 1:1 EtOH/agua (500 ml) y se sonificó. El sólido se filtró una vez más, se lavó con agua, y se secó con $CaSO_4$ *al vacío* por 16 h para producir el producto (4,36 g, 67 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 14,69 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 2,8, 1H), 8,39 (d, J = 2,8, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_5H_3N_3S_2$, 168,98; m/z encontrado, 170,00 $[M+H]^+$.

Intermedio 2: 2-cloro[1,3]tiazol[4,5-*b*]pirazina.

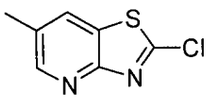


Una mezcla de [1,3]tiazol[4,5-*b*]pirazina-2(3*H*)-tiona (4,36 g, 25,8 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) se sonificó por 5 min. Durante la agitación se añadió cloruro de sulfurilo (60 ml), y la solución se calentó hasta 40 °C por 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se colocó en un baño de hielo. Se añadió agua (250 ml) lentamente, seguido por la adición lenta de NaOH 4 N (550 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc, 2 x 1800 ml), se secó, y se

concentró para producir el producto (2,63 g, 53 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,84 (d, J = 2,5, 1H), 8,75 (d, J = 2,5, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_5H_2ClN_3S$, 170,97; m/z encontrado, 172,10 $[M+H]^+$.

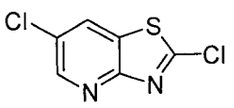
Los productos intermedios 3 al 9 se prepararon usando métodos análogos a aquellos descritos para el producto intermedio 2.

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



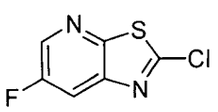
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 2,44 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_7H_5ClN_2S$, 183,99; m/z encontrado, 185,00 $[M+H]^+$.

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



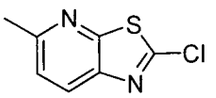
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_6H_2Cl_2N_2S$, 203,93; m/z encontrado, 204,90 $[M+H]^+$.

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



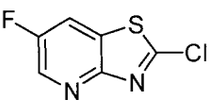
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,77 (s, 1H), 8,55-8,46 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_6H_2ClFN_2S$, 187,96; m/z encontrado, 189,00 $[M+H]^+$.

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



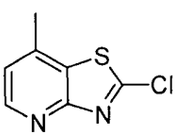
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,32 (d, J = 8,4, 1H), 7,56 (d, J = 8,5, 1H), 2,67 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_7H_5ClN_2S$, 183,99; m/z encontrado, 185,00 $[M+H]^+$.

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



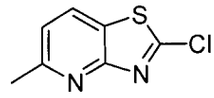
^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8,75 (dd, J = 2,8, 0,9, 1H), 8,58 (dd, J = 8,2, 2,9, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_6H_2ClFN_2S$, 187,96; m/z encontrado, 189,00 $[M+H]^+$.

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



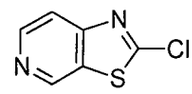
^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8,61 (d, J = 4,9, 1H), 7,41 (dd, J = 4,8, 0,6, 1H), 2,58 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_7H_5ClN_2S$, 183,99; m/z encontrado, 185,00 $[M+H]^+$.

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



^{1}H NMR (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 $C_7H_5ClN_2S$, 183,99; m/z encontrado, 185,00 $[M+H]^+$.

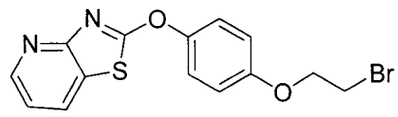
Intermedio 10: 2-cloro[1,3]tiazol[5,4-*c*]piridina.



A una mezcla de dimetilformamida (DMF, 1,1 ml) y DCE (8 ml) enfriada con hielo se añadió una solución de cloruro de oxalilo (1,73 ml) en DCE (4 ml) en forma de gotas. Se formó un precipitado blanco, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 min. Se añadió [1,3]tiazol[5,4-*c*]piridina-2(1*H*)-tiona (1 g, 6 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y $NaHCO_3$ (100 ml) saturado (sat.) acuoso (ac.) 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 marrón (1 g, 87 %). ^{1}H NMR (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 $C_6H_3ClN_2S$, 169,97; m/z encontrado, 171,0 $[M+H]^+$.

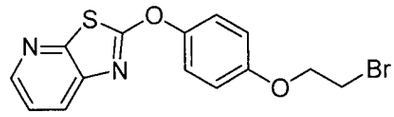
Intermedio 11: 2-[4-(2-bromoetoxi)fenoxi][1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina.



Una mezcla de hidrocloruro de 2-cloro[1,3]tiazol[4,5-*b*]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) por 16 h. Después de la filtración a través de tierra diatomácea, el filtrado orgánico se particionó con NaOH 1 M (3 x 10 ml) y NaCl sat. ac. (1 x 10 ml) La capa orgánica se secó y se concentró para producir un aceite rojo. La desecación adicional a alto vacío produjo un sólido marrón en aceite rojo. Se añadió éter dietílico, y la mezcla se sonificó por 20 min para dar una suspensión homogénea. El sólido color rosa se filtró y se desechó, y la solución de éter se concentró para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1,28 g, 87 %). ^{1}H NMR (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 $C_{14}H_{11}BrN_2O_2S$, 349,97; m/z encontrado, 351,0 $[M+H]^+$.

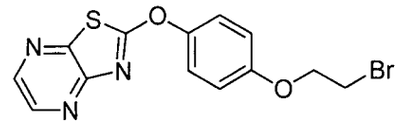
Los producto intermedios 12-13 se prepararon con el uso de métodos análogos a los descritos en el producto intermedio 11.

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



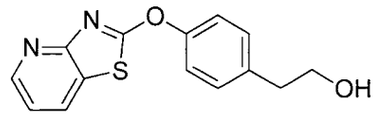
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (dd, *J* = 4,6, 1,3, 1H), 7,95 (td, *J* = 8,0, 2,2, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,2, 4,8, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 2H), 4,34 (t, *J* = 6,2, 2H), 3,68 (t, *J* = 6,2, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{11}BrN_2O_2S$, 349,97; m/z encontrado, 351,00 $[M+H]^+$.

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



^{1}H NMR (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 $C_{13}H_{10}BrN_3O_2S$, 351,0; m/z encontrado, 351,9 $[M+H]^+$.

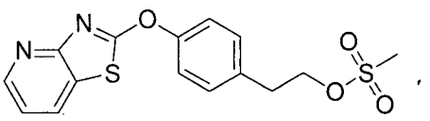
Intermedio 14: 2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etanol.



A una solución de 4-hidroxifenetil alcohol (1,16 g, 8,4 mmol, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 (1,94 g, 14,06 mmol, 2 equiv.) en CH_3CN (12 ml) se añadió 2-cloro[1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina (1,2 g, 7,03 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó por 16 h. Se añadió Na_2CO_3 sat. ac. (25 ml) a la mezcla de reacción, el cual después se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas

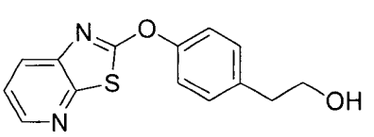
combinadas se secaron, se filtraron, y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna (50 % EtOAc/hexanos-100 % EtOAc), lo cual proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja claro (74 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{12}N_2O_2S$, 272,32; m/z encontrado, 273,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (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: Etil metanosulfonato de 2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil].



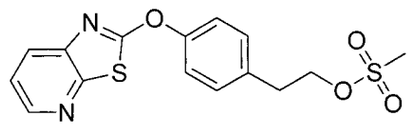
A una solución de 2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etanol (1,21 g, 4,46 mmol, 1 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (54 mg, 0,44 mmol, 0,1 equiv.) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,93 ml, 5,36 mmol, 1,2 equiv.). Se añadió anhídrido metanosulfónico (934 mg, 5,36 mmol, 1,2 equiv.) mientras que la solución se agitó en un baño de agua fría. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 min. La mezcla de reacción se lavó con NH_4Cl sat. ac. (2 x 20 ml), seguido por 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 $C_{15}H_{14}N_2O_4S_2$, 350,41; m/z encontrado, 351,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (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*]piridin-2-iloxi)fenil]etanol.



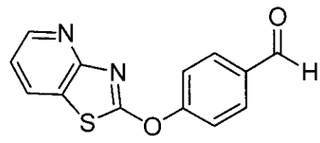
El compuesto del título se preparó por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el producto intermedio 14. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1H), 7,35-7,26 (m, 5H), 3,88 (dd, *J* = 12,3, 6,5, 2H), 2,90 (t, *J* = 6,6, 2H), 2,13 (t, *J* = 5,7, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{12}N_2O_2S$, 272,06; m/z encontrado, 273,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 17: Etil metanosulfonato de 2-[4-([1,3]tiazol[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenil].



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en el Intermedio 15. ^{1}H NMR (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, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,8, 2H), 2,92 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{14}N_2O_4S_2$, 350,04; m/z encontrado, 351,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 18: 4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)benzaldehído.

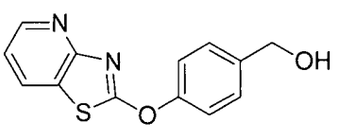


A una solución de 2-cloro[1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina (25 g, 147 mmol) en CH_3CN (500 ml) se añadió 4-hidroxibenzaldehído (19,8 g, 147 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (22,3 g, 147 mmol, 1 equiv.). La mezcla heterogénea se calentó a reflujo por 72 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La purificación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

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

Método B. Los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con CH_3CN (100 ml). Al filtrado se añadió una solución acuosa de $NaHSO_3$ (22 g, 147 mmol, 54 ml agua). Después de agitar por 3,5 h. la mezcla se filtró y la torta húmeda se secó al vacío toda 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 (520 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (8 g en 540 ml agua, 1,25 equiv.). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 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 % en dos etapas). ^{1}H NMR (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, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_8N_2O_2S$, 256,04; m/z encontrado, 257,2 $[M+H]^+$.

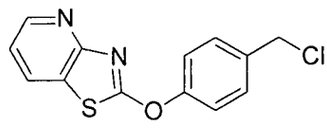
Intermedio 19: [4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]metanol.



A una suspensión de hidrocloruro de 2-cloro[1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina (1,0 equiv.) en CH_3CN (0,25 M), se añadió K_2CO_3 (polvo, malla 325; 2,1 equiv.). La mezcla se agitó a 50 °C en N_2 por 3 h antes de la adición de 4-hidroximatil-fenol (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Parte del producto precipitó fuera de la solución de reacción

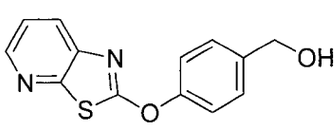
y se disolvió por adición de CH_2Cl_2. Después, la sal inorgánica insoluble se filtró y se lavó con CH_2Cl_2. La solución del filtrado se concentró para dar el compuesto del título (99 %), el cual se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{10}N_2O_2S$, 258,1; m/z encontrado, 258,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (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.



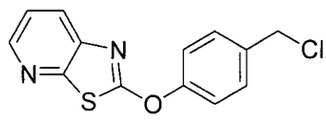
A una solución de [4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]metanol (1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,3 M), se añadió lentamente $SOCl_2$ (1,2 equiv.) por 1 h a temperatura ambiente. En algunas modalidades se usó un exceso de cloruro de tionilo, el cual se destiló antes de la etapa de reacción posterior. Después de agitar a temperatura ambiente por otros 30 min, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título (100 %), el cual se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9ClN_2OS$, 276,0; m/z encontrado, 277,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (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*]piridin-2-iloxi)fenil]metanol.



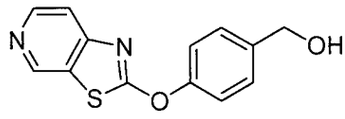
A una solución de 2-cloro[1,3]tiazol[5,4-*b*]piridina (103 mg, 0,604 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió 4-hidroximatil-fenol (75 mg, 0,604 mmol, 1,0 equiv.) y Cs_2CO_3 (221 mg, 0,628 mmol, 1,04 equiv.). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 14 h. Después la mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea, diluida 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 color crema (140 mg, 90 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{10}N_2O_2S$, 258,1; m/z encontrado, 259,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (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.



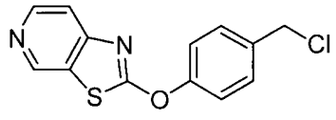
A una solución de [4-([1,3]tiazol[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]metanol (140 mg, 0,542 mmol) en CH_2Cl_2 (3,6 ml) se añadió $SOCl_2$ (43 µL, 0,596 mmol, 1,1 equiv.). La solución se dejó agitar en N_2 a temperatura ambiente por 4 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado como un sólido color crema (157 mg, 92 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9ClN_2OS$, 276,0; m/z encontrado, 277,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8,47 (dd, J = 4,4, 1,5, 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*]piridin-2-iloxi)fenil]metanol.



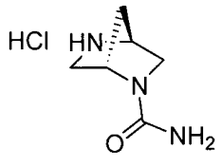
El compuesto del título se preparó por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Intermedio 21. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,82 (d, *J* = 1,2, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,6, 1H), 7,61 (dd, *J* = 5,6, 0,8, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 4,76 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para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

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



El compuesto del título se preparó por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el producto intermedio 22. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9ClN_2OS$, 276,01; m/z encontrado, 277,00 $[M+H]^+$.

Intermedio 25: Hidrocloruro de (1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

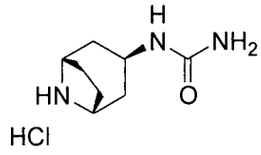


A una solución de *terc*-butil-(*S,S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (35,6 g, 179 mmol) en CH_2Cl_2 (600 ml) se añadió trimetilsililisocianato

(82,5 g, 716 mmol, 4 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 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 equiv.). La solución se torna rápidamente heterogénea. La suspensión entonces se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de la concentración, el producto deseado se aisló como un sólido blanco (33 g, 104 %), el cual se usó directamente en la siguiente etapa. [Nota: se encontró que el balance de masa era de 104 %, el cual surge del HCl adicional que no se pudo eliminar por la evaporación normal al vacío]. ^{1}H NMR (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).

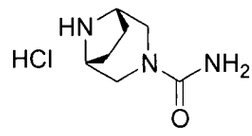
Los producto intermedios 26-29 se prepararon con el uso de métodos análogos a los descritos en el producto intermedio 25.

Intermedio 26: Hidrocloruro de *meso*-1-[(3-*endo*)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea.



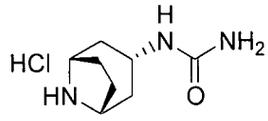
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 4,16-4,07 (m, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 0,5H), 3,75-3,60 (m, 0,5H), 2,60 (ddd, *J* = 16,4, 7,3, 4,7, 1H), 2,40-2,23 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H).

Intermedio 27: Hidrocloruro de *meso*-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida.



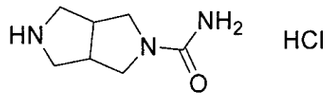
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 4,41-4,24 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 4,02-3,87 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_7H_{13}N_3O$, 155,11; m/z encontrado, 156,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 28: Hidrocloruro de *meso*-1-[(3-*exo*)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea.



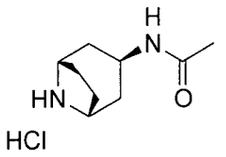
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 4,09 (s, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 6H), 1,81 (t, *J* = 12,3, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_8H_{15}N_3O$, 169,12; m/z encontrado, 170,10 $[M+H]^+$.

Intermedio 29: Hidrocloruro de hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida.



^{1}H NMR (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: Hidrocloruro de *meso*-*N*-[(3-*endo*)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.



A una solución de *terc*-butil (3-*endo*)-3-amino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (3,4 g, 15 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se añadió anhídrido acético (1,2 ml, 16,5 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Después de la concentración, el sólido blanco resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml) y se trató con HCl (4 M en dioxano, 15 ml, 4 equiv.). La solución se torna rápidamente heterogénea. La suspensión entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el producto deseado se aisló como un sólido blanco (3,35 g, 109 %). [Nota: se encontró que el balance de masa era de 109 % se atribuye al HCl adicional que no se pudo eliminar por la evaporación normal a presión reducida]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 4,05-3,99 (m, 2H), 3,99-3,94 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 4H), 2,21-2,07 (m, 4H), 2,04 (s, 3H).

Síntesis alternativa del Intermedio 30:

Etapa 1: Hidrocloruro de *meso*-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona. Una solución de tropinona (1,0 equiv.) en tolueno (1,2 M) se trató con cloroformato de 1-cloroetil (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo toda la noche (18 h) y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta un aceite marrón. A este aceite marrón se añadió lentamente MeOH (1,2 M en relación al material de partida) durante un período de 10 min con agitación vigorosa. Después de calentar a reflujo por 3 h. la reacción se enfrió hasta la tempertura ambiente y después se concentró hasta un aceite color oscuro. Se añadió, CH_3CN (4,8 M en relación al material de partida) con agitación vigorosa, para formar un precipitado. A esta mezcla se añadió EtOAc (1,2 M en relación al material de partida). La suspensión resultante se agitó toda la noche y se filtró para recuperar el compuesto del título como un sólido marrón. El filtrado se concentró antes de la adición de CH_3CN/EtOAc (1:4). Los sólidos se filtraron

para recuperar otra porción del producto para un rendimiento total de 78 %. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 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 $C_7H_{11}NO$, 125,08; m/z encontrado, 126,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *meso*-8-Bencil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona. Una mezcla de hidrocloruro de *meso*-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona (1,0 equiv.), bromuro de bencilo (1,0 equiv.), y Na_2CO_3 (2,5 equiv.) en CH_3CN (0,8 M) se calentó a reflujo por 2 h y después se concentró hasta la mitad del volumen original. La mezcla se templó con agua (1,2 M en relación al material de partida) y *terc*-butil metil éter (1,2 M en relación al material de partida) y después, se acidificó lentamente, con agitación vigorosa, hasta pH 1-2 con HCl concentrado. La capa acuosa separada se basificó con bolillas de NaOH hasta que se obtuvo un pH 13-14 y se extrajo con *terc*-butil metil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (75 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 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 $C_{14}H_{17}NO$, 215,13; m/z encontrado, 216,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *meso*-8-Bencil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona oxima. A una solución de *meso*-8-Bencil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona (1,0 equiv.) en EtOH (0,78 M) y agua (0,78 M). Se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (2,0 equiv.) que provoca una exoterma leve. Se añadió lentamente $NaHCO_3$ con agitación vigorosa en seis porciones durante un período de 15 min para minimizar la formación de gas. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C por 1 h. y adquirió una apariencia turbia antes de que ocurriera la precipitación. Después de agitar por 48 h a temperatura ambiente, la suspensión blanca se filtró y se lavó con 9:1 agua/EtOH (0,25 M en relación al material de partida). Los sólidos blancos se secaron para recuperar el compuesto del título (93 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

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 $C_{14}H_{18}N_2O$, 230,14; m/z encontrado, 231,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: meso-N-[(3-endo)-8-Bencil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida. A una solución de *meso*-8-Bencil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona oxima (1,0 equiv.) en EtOAc (1,6 M) se añadió anhídrido acético (1,05 M), ácido acético (15 % en peso) y 10 % Pt/C (41 % en peso). La mezcla se agitó a 379 kPa (55 psi) H_2 (g) toda la noche a temperatura ambiente. Después que la reacción se completó, el catalizador se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se apagó con agua, y después se basificó cuidadosamente hasta pH 10-11 usando exceso de bolillas de NaOH en un baño frío. Se tomó precaución ya que una exoterma alta podría provocar la desacilación parcial y la hidrólisis de la amina para dar *meso*-8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (6 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron hasta un sólido crudo. El producto crudo se hizo una suspensión acuosa durante la noche en 1:1 *terc*-butil metil éter/hexanos (0,6 M en relación al material de partida) y se filtró para recuperar el compuesto del título con un rendimiento de aproximadamente 75 %, del cual al menos 95 % fue en forma endo. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1,58 (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 $C_{16}H_{22}N_2O$, 258,17; m/z encontrado, 259,1 $[M+H]^+$.

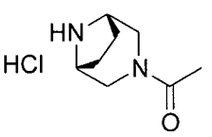
En otras modalidades a una solución de *meso*-8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona oxima (1,0 equiv.) en EtOAc (0,1 M) se añadió AcOH (0,5 equiv.) y anhídrido acético (10 equiv.) para formar una solución de acetato de etilo, anhídrido acético y ácido acético de aproximadamente 0,1 M. Un instrumento de hidrogenación de flujo continuo H-Cube Midi™ con 10 % Pt/C se utilizó para

hidrogenar la mezcla a un tasa de flujo de 3 ml/min, 8 MPa (80 bar) y 60 °C. Después de finalizar, el análisis GC/MS mostró una relación 95/5 de isómero endo/enamina. La mezcla de reacción del instrumento de hidrogenación de flujo continuo se concentró hasta un aceite, después se lavó con solución de NaOH 1 N y EtOAc. La capa orgánica se extrajo, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para recuperar el compuesto del título (80 %).

Etapa 5: *meso-N*-[(3-*endo*)-8-Azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida. A una solución de *meso-N*-[(3-*endo*)-8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (1,0 equiv.) en EtOH (0,5 M) se añadió 20 % $Pd(OH)_2$ (16 % en peso). La mezcla se agitó a 379 kPa (55 psi) $H_{2(g)}$ toda la noche a temperatura ambiente. Después que la reacción se completó, el catalizador se filtró y se lavó con EtOH (1,2 M en relación al material de partida). El filtrado se concentró hasta un sólido blanco, y después se secó toda la noche para proporcionar el compuesto del título (100 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 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). ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 169,01, 53,31, 41,97, 37,34, 29,08, 23,55. MS (ESI): masa calculada para $C_9H_{16}N_2O$, 168,13; m/z encontrado, 169,1 $[M+H]^+$.

Los intermedios 31-34 se prepararon por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el intermedio 30.

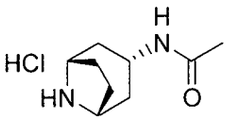
Intermedio 31: Hidrocloruro de *meso*-3-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano.



120

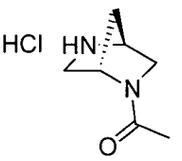
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 4,45-4,36 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 2H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_8H_{14}N_2O$, 154,14; m/z encontrado, 155,1 $[M+H]^+$.

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



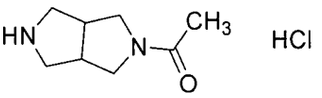
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 4,20 (tt, *J* = 11,6, 5,6, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,19-2,03 (m, 6H), 1,96 (d, *J* = 3,0, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_9H_{16}N_2O$, 168,13; m/z encontrado, 169,20 $[M+H]^+$.

Intermedio 33: Hidrocloruro de (1*S*,4*S*)-2-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano.



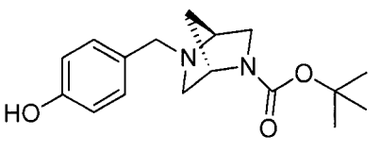
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 4,98-4,78 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 17,2, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,43 (q, *J* = 11,6, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,23 (d, *J* = 11,5, 0,6H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 2,01 (d, *J* = 11,5, 0,4H). MS (ESI): masa calculada para $C_7H_{12}N_2O$, 140,09; m/z encontrado, 141,10 $[M+H]^+$.

Intermedio 34: Hidrocloruro de 2-acetiloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol.



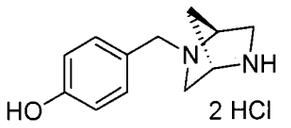
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,59 (s, 1H), 3,86 (s, 8H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,09-2,90 (m, 2H).

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



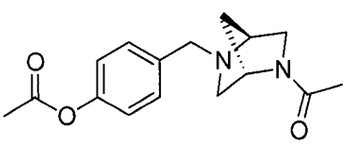
A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (20 g, 0,163 mol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (340 ml) se añadió *terc*-butil (1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (35,7 g, 0,18 mol, 1,1 equiv.), ácido acético (2,8 ml, 0,05 mol, 0,3 equiv.) y triacetoxiborohidruro de sodio (41,4 g, 0,195 mol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ sat. ac. (3 x 150 ml) y NaOH 1 M (1 x 100 ml). Las capas acuosas combinadas se reacidificaron con HCl 1 M y se extrajeron con CH_2Cl_2 (2 x 300 ml). Las capas orgánicas se secaron, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía de columna (5 % MeOH/CH_2Cl_2) produjo el producto como un sólido pulverulento blanco (24,4 g, 50 %). ^{1}H NMR (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 $C_{17}H_{24}N_2O_3$, 304,38; m/z encontrado, 305,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 36: Dihidrocloruro de 4-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil]fenol.



A una solución de *terc*-butil (1*S*,4*S*)-5-(4-hidroxibencil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (3,47 g, 0,0114 mol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (42 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 22,5 ml, 0,114 mol, 10 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Después, la mezcla se concentró y proporcionó un sólido blanco (100 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,60-11,28 (m, 1H), 10,38-9,95 (m, 1H), 9,93-9,56 (m, 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 $C_{12}H_{16}N_2O$, 204,27; m/z encontrado, 205,1 $[M+H]^+$.

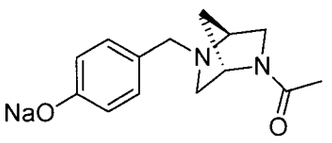
Intermedio 37: Acetato de 4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenilo.



A una solución de acetato de 4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenilo (3,3 g, 13,73 mmol, 1 equiv.) y Et_3N (8,42 ml, 60,4 mmol, 4,4 equiv.) en CH_2Cl_2 (44 ml) se añadió anhídrido acético (2,85 ml, 30,21 mmol, 2,2 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente por 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 de columna (5 % MeOH/CH_2Cl_2) produjo el compuesto del título como un aceite amarillo claro (2,33 g, 59 %). ^{1}H NMR (500

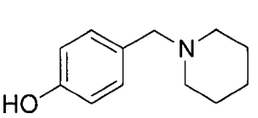
MHz, $CDCl_3$): 7,34 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 4,75 (s, 0,5H), 4,22 (s, 0,5H), 3,73 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,29 (dd, *J* = 9,8, 2,6, 0,5H), 3,24 (dd, *J* = 11,4, 2,1, 0,5H), 2,98 (dd, *J* = 9,9, 2,2, 0,5H), 2,82 (dd, *J* = 9,8, 2,2, 0,5H), 2,75 (d, *J* = 10,5, 0,5H), 2,55 (d, *J* = 9,8, 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), 1,77 (d, *J* = 9,9, 0,5H), 1,64 (d, *J* = 10,5, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{20}N_2O_3$, 288,34; m/z encontrado, 289,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 38: Fenolato sódico de 4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metilo}.



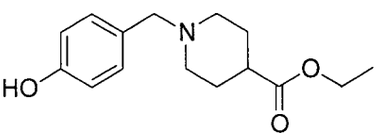
A una solución de acetato de 4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenilo (2,33 g, 8,08 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (12,1 ml) y MeOH (8,1 ml) se añadió una solución de NaOH (0,323 g, 8,08 mmol, 1 equiv.) en agua (4,1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto como un sólido color hueso (100 %). ^{1}H NMR (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, 0,5H), 2,82 (dd, *J* = 10,2, 2,2, 0,5H), 2,67 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 9,9, 0,5H), 1,66 (d, *J* = 9,9, 0,5H).

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



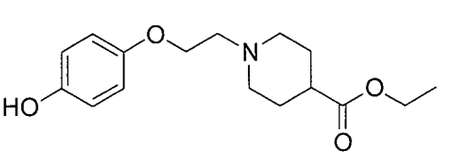
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a aquellos descritos para el producto intermedio 35, al sustituir DCE por CH_2Cl_2. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,14-7,03 (m, 2H), 6,75 (br s, 1H), 6,62-6,53 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,49 (s, 4H), 1,66-1,59 (m, 4H), 1,50-1,42 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{17}NO$, 191,13; m/z encontrado, 192,20 $[M+H]^+$.

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



El compuesto del título se preparó por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Intermedio 35. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 7,23-7,13 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 2H), 4,13 (q, J = 7,1, 2H), 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, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{21}NO_3$, 263,15; m/z encontrado, 264,2 $[M+H]^+$.

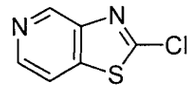
Intermedio 41: Etil 1-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]piperidina-4-carboxilato.



A una suspensión agitada de 4-(2-bromo-etoxi)-fenol (600 mg, 2,77 mmol) y etil isonipecotato (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 toda la noche y

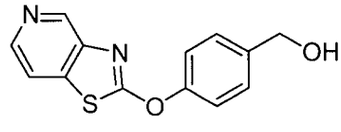
después se concentró para proporcionar el compuesto del título, el cual se usó inmediatamente en la siguiente etapa. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{23}NO_4$, 293,16; m/z encontrado, 294,1 $[M+H]^+$.

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



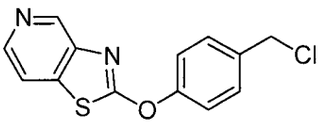
El compuesto del título se preparó por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Intermedio 10. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 9,26 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 6,1, 1H), 7,77 (dd, *J* = 5,5, 0,9, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_6H_3ClN_2S$, 169,97; m/z encontrado, 171,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 43: [4-([1,3]tiazol[4,5-*c*]piridin-2-iloxi)fenil]metanol.



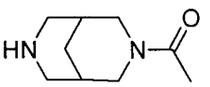
El compuesto del título se preparó por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el producto Intermedio 21. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,99 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,3, 1H), 7,67 (dd, *J* = 5,3, 0,8, 1H), 7,39-7,38 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 4,78 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{10}N_2O_2S$, 258,05; m/z encontrado, 259,00 $[M+H]^+$.

Intermedio 44: 2-[4-(clorometil)fenoxi][1,3]tiazol[4,5-*c*]piridina.



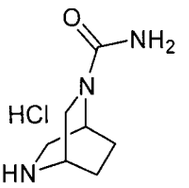
El compuesto del título se preparó por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Intermedio 22. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 9,02 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 2H), 4,62 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_9ClN_2OS$, 276,01; m/z encontrado, 277,00 $[M+H]^+$.

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



A *meso*-3-bencil-3,7-diazabiciclo[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 por 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 para producir 1-(7-bencil-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-etanona (1,32 g, 100 %). Este producto intermedio (1,22 g, 4,72 mmol) se disolvió en etanol (12 ml) y se añadió en una mezcla de 20 % hidróxido de paladio (150 mg) y etanol (10 ml). La mezcla se agitó en un balón de hidrógeno por 48 h. se filtró a través de Celita, y se concentró para producir el producto (794 mg, 100 %). ^{1}H NMR (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 $C_9H_{16}N_2O$, 168,13; m/z encontrado, 169,20 $[M+H]^+$.

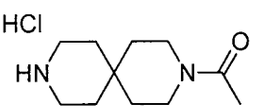
Intermedio 46: Hidrocloruro de (1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxamida.



Este producto intermedio se preparó usando métodos análogos a aquellos descritos para el Intermedio 25. ^{1}H NMR (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 $C_7H_{13}N_3O$, 155,11; m/z encontrado, 156,15 $[M+H]^+$.

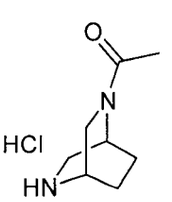
Los Intermedios 47-48 se prepararon con métodos análogos a los descritos en el Intermedio 30.

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



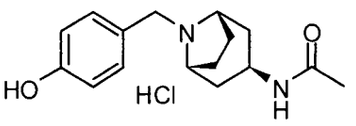
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 3,63-3,51 (m, 4H), 3,23-3,16 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,81-1,73 (m, 4H), 1,68-1,52 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{20}N_2O$, 196,16; m/z encontrado, 197,10 $[M+H]^+$.

Intermedio 48: Hidrocloruro de 1-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2,2.2]oct-2-il]etanona.



^{1}H NMR (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, 0,5H), 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 $C_8H_{14}N_2O$, 154,11; m/z encontrado, 155,20 $[M+H]^+$.

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

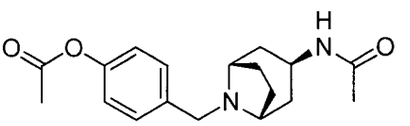


Hidrocloruro de *meso-N*-[(3-*endo*-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il) acetamida (1,552 kg, 7,58 mol) se añadió a una suspensión de carbonato potásico (2,068 kg, 15,0 mol) en acetonitrilo (19,40 kg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 60 °C por 2 horas, y después las sales se eliminaron por filtración. La torta del filtro se lavó con acetonitrilo (9,312 kg) a 60 °C por 30 min, antes de que las sales se filtraran nuevamente. Las soluciones de acetonitrilo se unieron y aproximadamente 50 % del solvente se eliminó por destilación. Al residuo se añadió 4-hidroxibenzaldehído (1,107 kg, 9,06 mol) a temperatura ambiente, seguido por ácido acético (0,449 kg, 7,48 mol). Cuando se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,836 kg, 8,66 mol) a la solución marrón resultante se observó una aumento de temperatura de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C hasta que la reacción se completó (aproximadamente 5 h. y se monitoreó por HPLC). Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se añadió isopropanol (12,882 kg) en 40 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después se destilaron 13,90 kg del solvente. Se añadió isopropanol (12,882 kg) y se destilaron

los otros 10,26 kg de solvente. La suspensión espesa resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con isopropanol (5,0 kg). El filtrado naranja rojizo se calentó hasta 45 °C y se añadió ácido clorhídrico (HCl 37 % ac.) (0,817 kg, 8,28 mol) en forma de gotas en 20 min (hasta pH 2 – 3), y esto resultó en la cristalización del producto. La mezcla se mantuvo a 40 – 45 °C por 1 h. antes de que se añadiera acetona (6,0 kg). Después de enfriar hasta 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. Rendimiento: 2,35 kg sólido amarillento (96 %).

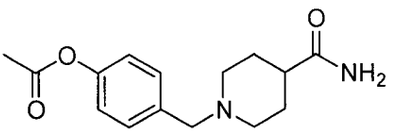
Los Intermedios 50-51 se prepararon usando métodos análogos a aquellos descritos para el Intermedio 35, al sustituir 4-acetoxibenzaldehído por 4-hidroxibenzaldehído.

Intermedio 50: Acetato de *meso*-4-{[(3-*endo*)-3-(acetilamino)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenilo



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,37 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 5,83-5,72 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,1, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,24-3,15 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25-2,07 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,59 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{24}N_2O_3$, 316,18; m/z encontrado, 317,20 $[M+H]^+$.

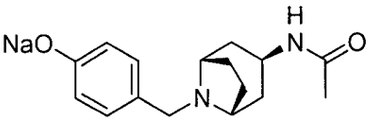
Intermedio 51: Acetato de 4-[(4-carbamoilpiperidin-1-il)metil]fenilo.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,33 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 5,58-5,20 (m, 2H), 3,50 (d, *J* = 7,9, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,01 (td, *J* = 11,6, 2,4, 2H), 1,88 (d, *J* = 12,8, 2H), 1,76 (ddd, *J* = 15,5, 12,3, 3,6, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{20}N_2O_3$, 276,15; m/z encontrado, 277,10 $[M+H]^+$.

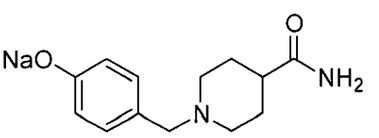
Los Intermedios 52-53 se prepararon con métodos análogos a los descritos en el Intermedio 38.

Intermedio 52: Fenolato sódico de*meso*-4-{[(3-*endo*)-3-(acetilamino)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metilo}.



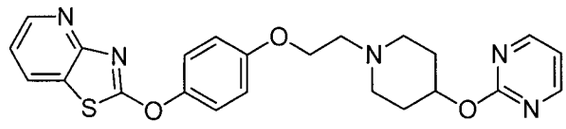
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): 7,10-7,06 (m, 2H), 6,68-6,63 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 7,1, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 5H), 1,94-1,87 (m, 4H), 1,66 (d, *J* = 13,8, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{22}N_2O_2$ (fenol), 274,17; m/z encontrado, 275,10 $[M+H]^+$.

Intermedio 53: Fenolato sódico de 4-[(4-carbamoilpiperidin-1-il)metilo].



^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,05-7,01 (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* = 11,8, 2,7, 2H), 1,83-1,67 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{18}N_2O_2$ (fenol), 234,14; m/z encontrado, 235,10 $[M+H]^+$.

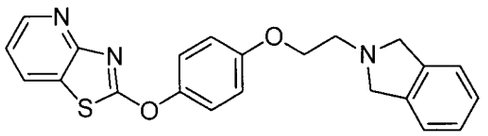
Ejemplo 1: 2-(4-{2-[4-(Pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina.



A una solución de 2-[4-(2-bromoetoxi)fenoxi][1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina (131 mg, 0,37 mmol) y 2-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina (80 mg, 0,45 mmol, 1,2 equiv.) en CH_3CN (1,9 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (97 µl, 0,56 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se dejó agitar a 70 °C por 18 h. Después, la solución se enfrió hasta la tempertura ambiente, se filtró y se purificó mediante el uso de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo marrón (64 mg, 38 %). ^{1}H NMR (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), 5,14-5,04 (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), 2,16-2,04 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_5O_3S$, 449,15; m/z encontrado, 450,1 $[M+H]^+$.

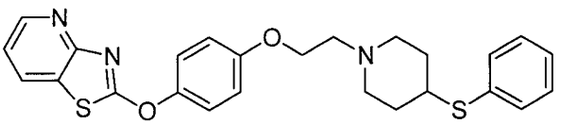
Los Ejemplos 2-13 se prepararon con métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1.

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



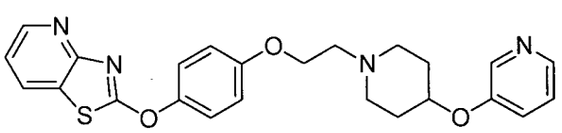
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 5H), 7,02-6,98 (m, 2H), 4,21 (t, *J* = 5,7, 2H), 4,08 (s, 4H), 3,20 (t, *J* = 5,7, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}N_3O_2S$, 389,12; m/z encontrado, 390,1 $[M+H]^+$.

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



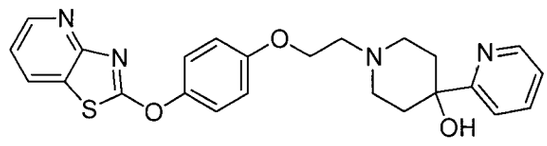
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 4,12 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,18-3,08 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}N_3O_2S_2$, 463,14; m/z encontrado, 464,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4: 2-(4-{2-[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina.



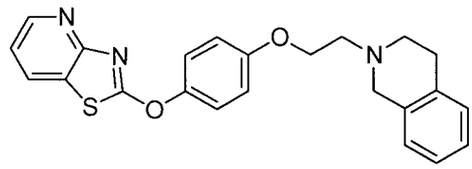
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 8,23-8,18 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 2H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,14 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,91-2,82 (m, 4H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_3S$, 448,16; m/z encontrado, 449,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5: 4-piridin-2-il-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 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), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_3S$, 448,16; m/z encontrado, 449,1 $[M+H]^+$.

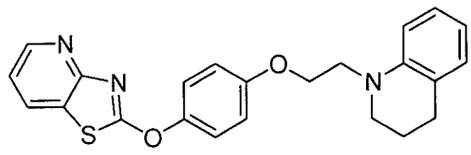
Ejemplo 6: 2-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 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), 7,14-7,09 (m, 3H), 7,05-7,02 (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),

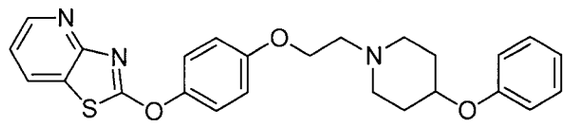
2,96-2,92 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}N_3O_2S$, 403,14; m/z encontrado, 404,1 $[M+H]^+$.

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



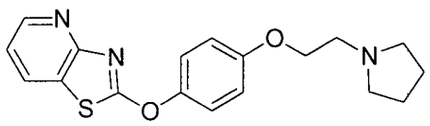
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 3H), 6,64 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,59 (dd, *J* = 7,7, 6,9, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,1, 2H), 3,71 (t, *J* = 6,1, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,4, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}N_3O_2S$, 403,14; m/z encontrado, 404,1 $[M+H]^+$.

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



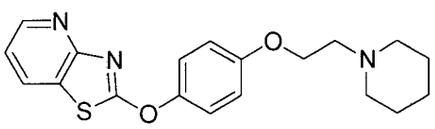
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 3H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,13 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,91-2,80 (m, 4H), 2,52-2,41 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}N_3O_3S$, 447,16; m/z encontrado, 448,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9: 2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina.



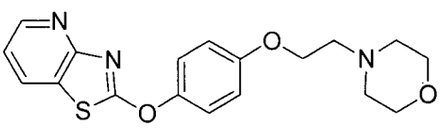
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 1,84-1,78 (m, 4H) MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3O_2S$, 341,12; m/z encontrado, 342,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10: 2-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 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), 4,16-4,07 (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 $C_{19}H_{21}N_3O_2S$, 355,14; m/z encontrado, 356,1 $[M+H]^+$.

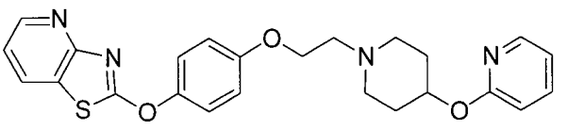
Ejemplo 11: 2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 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

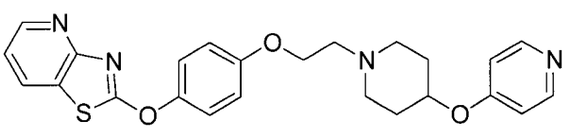
(m, 2H), 3,77-3,71 (m, 4H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3O_3S$, 357,12; m/z encontrado, 358,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12: 2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 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), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 4H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_3S$, 448,16; m/z encontrado, 449,1 $[M+H]^+$.

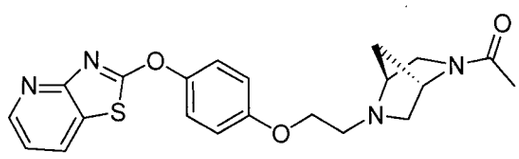
Ejemplo 13: 2-(4-{2-[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 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 $C_{24}H_{24}N_4O_3S$, 448,16; m/z encontrado, 449,1 $[M+H]^+$.

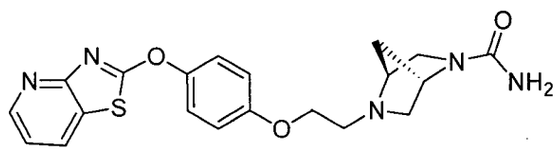
Los Ejemplos 14-16 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, al sustituir las condiciones de reacción de Cs_2CO_3 en CH_3CN a 75 °C por *N,N*-diisopropiletilamina en CH_3CN a 50-70 °C.

Ejemplo 14: 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 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), 4,12-4,05 (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 $C_{21}H_{22}N_4O_3S$, 410,14; m/z encontrado, 411,1 $[M+H]^+$.

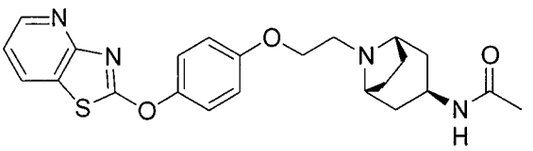
Ejemplo 15: (1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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 $C_{20}H_{21}N_5O_3S$, 411,14; m/z encontrado, 412,1 $[M+H]^+$.

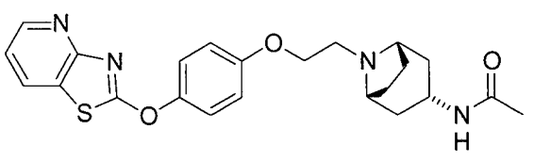
Ejemplo 16: *meso-N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 4,15-4,05 (m, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,78 (t, *J* = 6,2, 2H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_3S$, 438,17; m/z encontrado, 439,2 $[M+H]^+$.

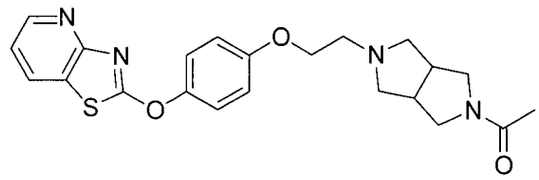
Los Ejemplos 17-21 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, al sustituir las condiciones de reacción de DMF a 50-80 °C por CH_3CN a 70 °C.

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



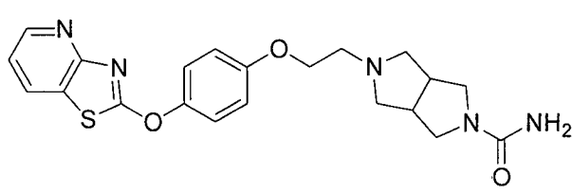
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 5,23 (d, *J* = 7,8, 1H), 4,22-4,08 (m, 3H), 3,39-3,35 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,1, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,53 (dt, *J* = 12,5, 2,2, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_3S$, 438,17; m/z encontrado, 439,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18: 2-{4-[2-(5-acetilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina.



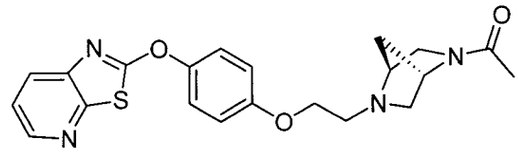
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,96-2,78 (m, 6H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,05 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_3S$, 424,16; m/z encontrado, 425,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19: 5-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida.



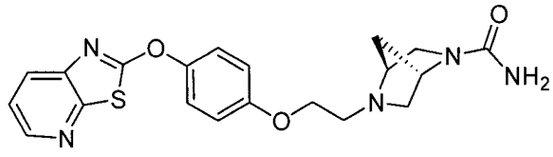
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,55 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 4,39 (br s, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 6H), 2,59-2,52 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_3S$, 425,15; m/z encontrado, 426,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20: 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazol[5,4-*b*]piridina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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 $C_{21}H_{22}N_4O_3S$, 410,14; m/z encontrado, 411,1 $[M+H]^+$.

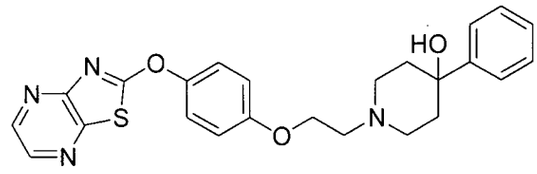
Ejemplo 21: (1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 4,12-4,03 (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 $C_{20}H_{21}N_5O_3S$, 411,14; m/z encontrado, 412,1 $[M+H]^+$.

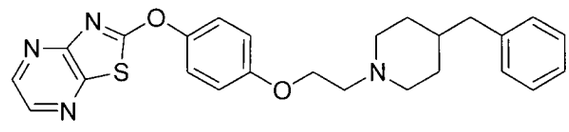
Los Ejemplos 22-26 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, al sustituir las condiciones de reacción de DMF a temperatura ambiente por CH_3CN a 70 °C.

Ejemplo 22: 4-fenil-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol.



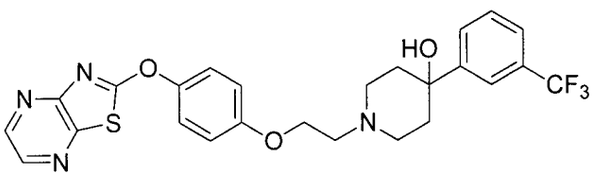
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,51 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,6, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,27, 2H), 7,41-7,27 (m, 5H), 7,00 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,21 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,03-2,93 (m, 4H), 2,72 (t, *J* = 11,2, 2H), 2,33-2,19 (m, 3H), 1,81 (d, *J* = 11,9, 1H), 1,63 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_3S$, 448,16; m/z encontrado, 449,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23: 2-{4-[2-(4-bencilpiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazol[4,5-*b*]pirazina.



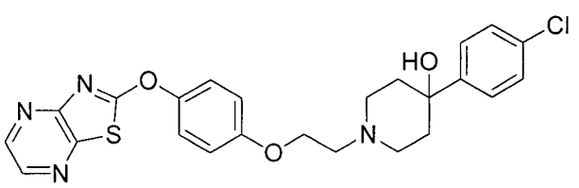
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,51 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,6, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,4, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,0, 2H), 6,95 (d, *J* = 9,1, 2H), 6,80 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,77 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,3, 1H), 4,15 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,61 (t, *J* = 6,3, 1H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,2, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 12,9, 2H), 1,57 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_2S$, 446,18; m/z encontrado, 447,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24: 1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 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 $C_{25}H_{23}F_3N_4O_3S$, 516,14; m/z encontrado, 517,1 $[M+H]^+$.

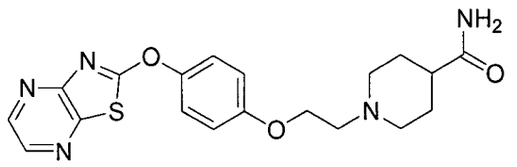
Ejemplo 25: 4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol.



M3

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 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 $C_{24}H_{23}ClN_4O_3S$, 482,12; m/z encontrado, 483,1 $[M+H]^+$.

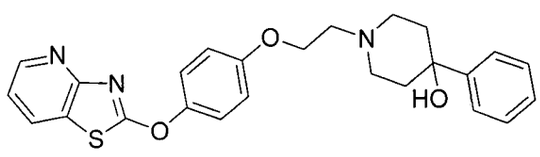
Ejemplo 26: 1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 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), 4,17-4,09 (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 $C_{19}H_{21}N_5O_3S$, 399,14; m/z encontrado, 400,1 $[M+H]^+$.

Los Ejemplos 27-42 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, al sustituir DMF por CH_3CN.

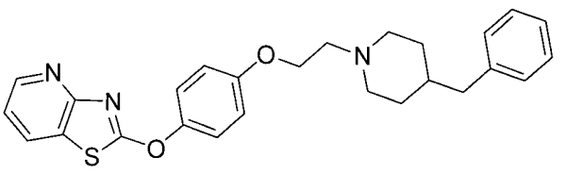
Ejemplo 27: 4-fenil-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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-

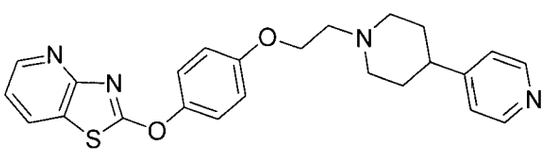
2,16 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}N_3O_3S$, 447,16; m/z encontrado, 448,1 $[M+H]^+$.

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



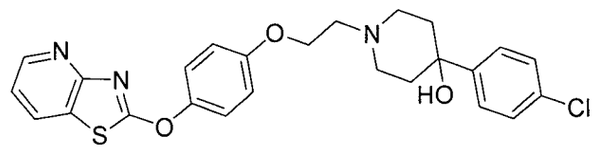
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,32-7,28 (m, 4H), 7,22-7,12 (m, 4H), 6,94 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,9, 2H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,0, 2H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,47-1,22 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{27}N_3O_2S$, 445,18; m/z encontrado, 446,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29: 2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazol[4,5-*b*]piridina.



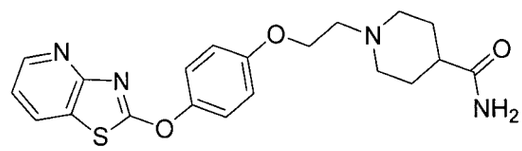
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,52 (d, *J* = 6,1, 2H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 7,16 (d, *J* = 6,1, 2H), 6,97 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,16 (t, *J* = 5,8, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 4H), MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_2S$, 432,16; m/z encontrado, 433,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 30: 4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol.



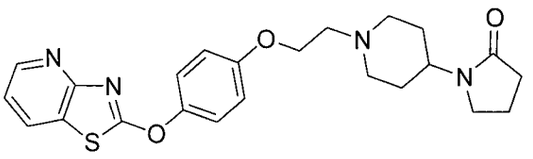
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,9, 4H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,6, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,17 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,94-2,89 (m, 4H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada parar $C_{25}H_{24}ClN_3O_3S$, 481,12; m/z encontrado, 482,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31: 1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida.



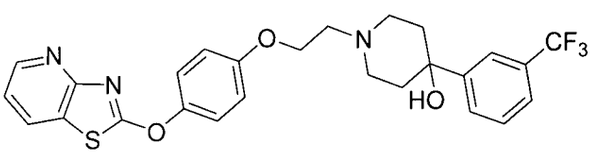
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,1, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,12 (t, *J* = 5,8, 2H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,24-2,13 (m, 3H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_3S$, 398,14; m/z encontrado, 399,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32: 1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona.



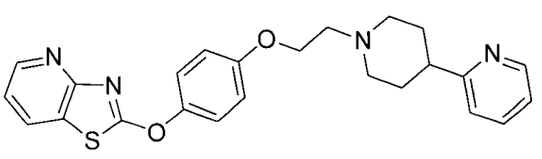
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,9, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,8, 2H), 3,37 (t, *J* = 7,0, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,40 (t, *J* = 8,1, 2H), 2,30-2,21 (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 encontrado, 439,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33: 1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol.



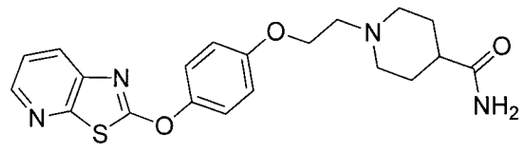
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,54 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,8, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,15 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,16 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,93-2,86 (m, 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 encontrado, 516,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34: 2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



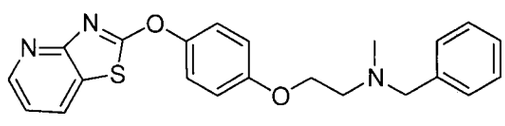
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56-8,50 (m, 2H), 7,95 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,15 (t, *J* = 6,0, 2H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_2S$, 432,16; m/z encontrado, 433,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35: 1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida.



^{1}H NMR (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), 3,15-3,07 (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 encontrado, 399,1 $[M+H]^+$.

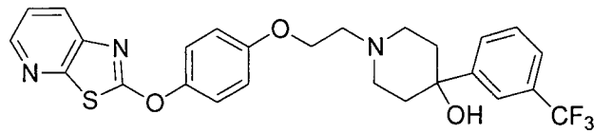
Ejemplo 36: *N*-bencil-*N*-metil-2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etanamina.



^{1}H NMR (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 encontrado, 392,1 $[M+H]^+$.

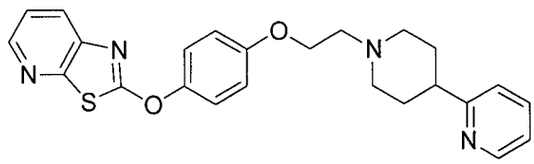
118

Ejemplo 37: 1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol.



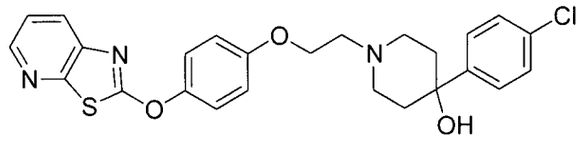
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (dd, *J* = 4,7, 1,5, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,1, 4,8, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 4,17 (t, *J* = 5,8, 2H), 3,01-2,86 (m, 4H), 2,65 (dt, *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 encontrado, 516,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38: 2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina.



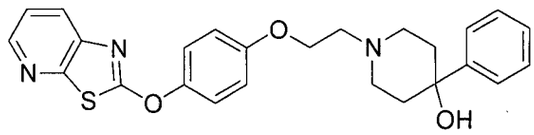
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,59-8,49 (m, 1H), 8,38 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,61 (dt, *J* = 7,7, 1,8, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,1, 4,8, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,11 (ddd, *J* = 7,4, 4,8, 1,0, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,0, 2H), 3,19-3,08 (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 encontrado, 433,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39: 4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol.



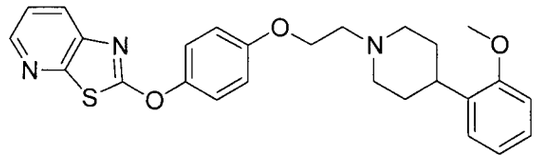
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): 8,38 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,1, 1,5 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,1, 4,8, 1H), 7,38-7,25 (m, 4H), 7,11-7,06 (m, 2H), 4,22 (t, *J* = 5,5, 2H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,15 (dt, *J* = 13,5, 4,4, 2H), 1,74 (d, *J* = 14,1, 2H). MS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

Ejemplo 40: 4-fenil-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol.



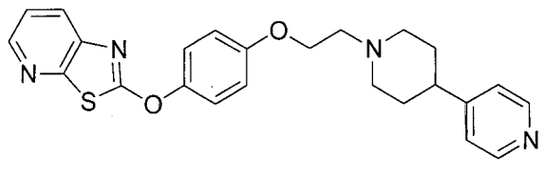
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 8,1, 4,8, 1H), 7,29-7,25 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 2H), 4,18 (t, *J* = 5,9, 2H), 2,95-2,86 (m, 4H), 2,66 (dt, *J* = 12,1, 2,5, 2H), 2,21 (dt, *J* = 13,4, 4,5,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

Ejemplo 41: 2-(4-{2-[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina.



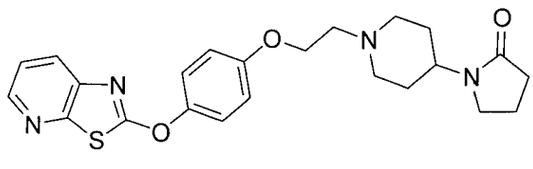
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,39 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,1, 4,8, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 7,6, 1,5, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,0, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,12 (d, *J* = 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 $C_{26}H_{27}N_3O_3S$, 461,18; m/z encontrado, 462,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42: 2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 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), 3,22-3,05 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,52 (tt, *J* = 11,7, 4,0, 1H), 2,27 (dt, *J* = 11,6, 2,7, 2H), 1,91-1,74 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_2S$, 432,16; m/z encontrado, 433,1 $[M+H]^+$.

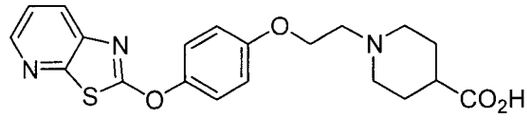
Ejemplo 43: 1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó mediante el uso de métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 1, con la adición de yoduro sódico (1 equiv.) así como

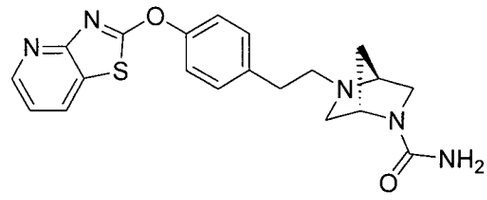
un equivalente extra de *N,N*-diisopropiletilamina y la amina adecuada. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,1, 4,8, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 9,1, 2H), 4,12 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,36 (t, *J* = 7,0, 2H), 3,11-3,05 (m, 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), 1,84-1,73 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_3S$, 438,17; m/z encontrado, 439,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44: Ácido 1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-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]tiazolo[5,4-*b*]piridina (231 mg, 1,37 mmol) en DMF (6 ml) se añadió Cs_2CO_3 (887 mg, 2,73 mmol). La suspensión naranja-rojo oscura se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se volvió a disolver en CH_2Cl_2 (10 ml) y se filtró. A una solución de este material crudo en alcohol isopropílico se añadió KOH 1 N (1 equiv.). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 h y después se vertió en agua y se basificó hasta pH 9. La solución resultante se extrajo con una solución 1:1 de $CHCl_3$/alcohol isopropílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron, filtraron, y concentraron para proporcionar el compuesto del título (39 % durante dos etapas). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 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), 7,10-7,04 (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), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_3O_4S$, 399,13; m/z encontrado, 400,1 $[M+H]^+$.

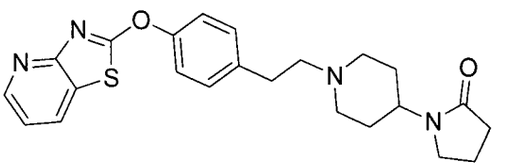
Ejemplo 45: (1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



A una solución de 2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil metanosulfonato (100 mg, 0,29 mmol, 1,0 equivalente) y (1*S*,4*S*)-2-acetil-2,5-diazabiciclo[2,2.1]heptano (48 mg, 0,34 mmol, 1,2 equiv.) en CH_3CN (3 ml) se añadió K_2CO_3 (39 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.). La solución se agitó a 80 °C por 16 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente La purificación por HPLC preparativa de fase inversa produjo un sólido blanco (16 %). ^{1}H NMR (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), 4,32 (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 $C_{20}H_{21}N_5O_2S$, 395,14; m/z encontrado, 396,1 $[M+H]^+$.

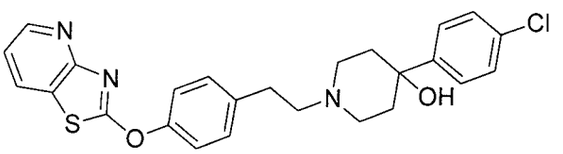
Los Ejemplos 46-65 se prepararon con métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 45.

Ejemplo 46: 1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona.



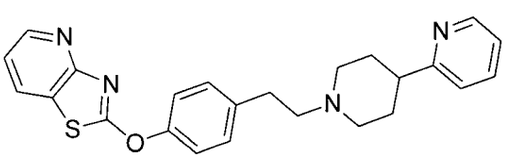
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,38 (t, *J* = 7,0, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,41 (t, *J* = 8,1, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z encontrado, 423,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47: 4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}piperidin-4-ol.



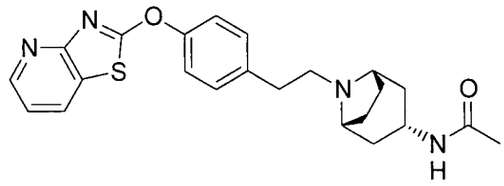
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,6, 1,6, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 6H), 7,20 (dd, *J* = 7,93, 4,85, 1H), 2,98-2,83 (m, 4H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,60-2,47 (m, 2H), 2,24-2,09 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}ClN_3O_2S$, 465,13; m/z encontrado, 466,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48: 2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



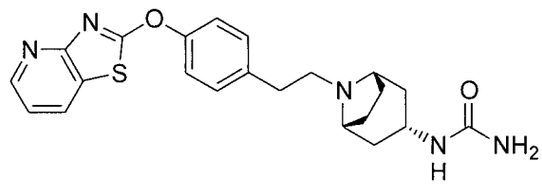
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,60-8,53 (m, 2H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,5, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4OS$, 416,17; m/z encontrado, 417,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49: *meso*-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 4,23-4,07 (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 encontrado, 423,1 $[M+H]^+$.

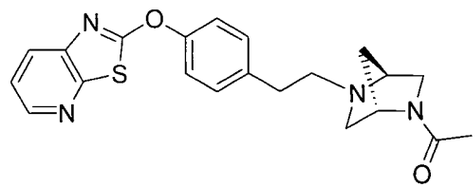
Ejemplo 50: *meso*-1-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea.



^{1}H NMR (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),

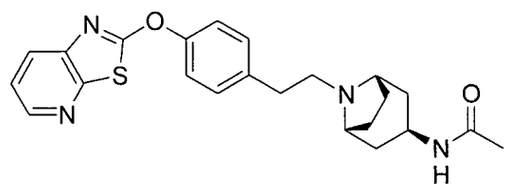
3,94 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,82 (dd, *J* = 9,0, 6,5, 2H), 2,68 (dd, *J* = 9,0, 6,6, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,72 (q, *J* = 6,5, 2H), 1,53 (t, *J* = 11,0, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_2S$, 423,17; m/z encontrado, 424,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51: 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-Acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina.



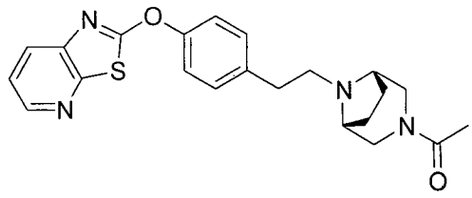
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (ddd, *J* = 4,8, 1,5, 1,0, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,33 (ddd, *J* = 8,1, 4,8, 1,0, 1H), 7,30-7,27 (m, 4H), 4,77 (s, 0,5H), 4,22 (s, 0,5H), 3,68 (dd, *J* = 11,4, 1,5, 0,5H), 3,59 (s, 1H), 3,58-3,53 (m, 0,5H), 3,49 (d, *J* = 3,8, 0,5H), 3,31 (dd, *J* = 9,4, 2,2, 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 encontrado, 395,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52: *meso*-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-8-azabiciclo[3,2.1]oct-3-il]acetamida.



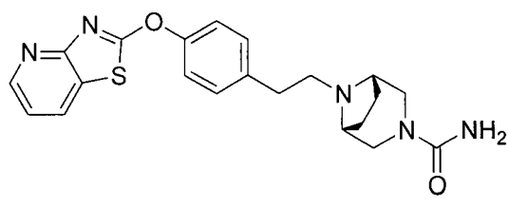
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (dd, *J* = 4,7, 1,5, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 4H), 5,81 (dd, *J* = 5,8, 1,3, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,83 (dd, *J* = 9,4, 6,6, 2H), 2,62 (dd, *J* = 9,3, 6,7, 2H), 2,24 (ddd, *J* = 14,8, 6,8, 3,6, 2H), 2,13-2,07 (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 encontrado, 423,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53: *meso*-2-(4-{2-[3-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina.



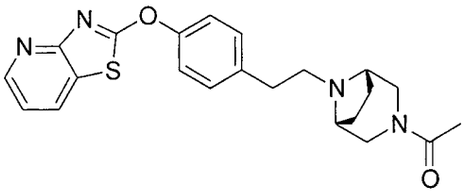
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (dd, *J* = 4,8, 1,5,1H), 7,93 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,35-7,27 (m, 5H), 4,17 (dd, *J* = 12,7, 2,5, 1H), 3,27 (dd, *J* = 18,7, 3,5, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 3H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,60 (ddd, *J* = 17,2, 9,4, 6,5, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54: *meso*-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida.



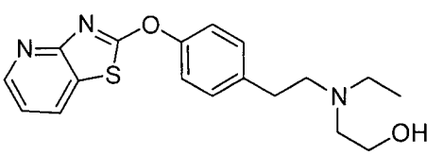
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,5, 1H), 7,39-7,28 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,18 (d, *J* = 10,0, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,75-1,66 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada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

Ejemplo 55: *meso*-2-(4-{2-[3-Acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (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, 1H), 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 encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

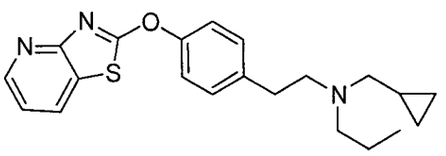
Ejemplo 56: 2-(etil{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}amino)etanol.



^{1}H NMR (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,

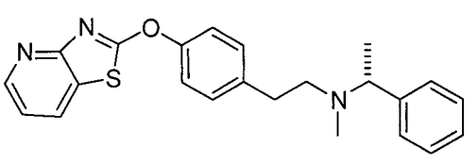
2H), 2,91 (br s, 1H), 2,82-2,76 (m, 4H), 2,71-2,64 (m, 4H), 1,07 (t, *J* = 7,1, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{21}N_3O_2S$, 343,14; m/z encontrado, 344,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57: *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}propan-1-amina.



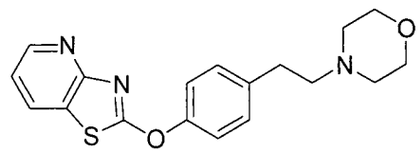
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 2,83-2,77 (m, 4H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,44 (d, *J* = 6,5, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,8, 4H), 0,55-0,49 (m, 2H), 0,16-0,11 (m, 2H). MS (ESI): masa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

Ejemplo 58: (1*R*)-*N*-metil-1-fenil-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}etanamina.



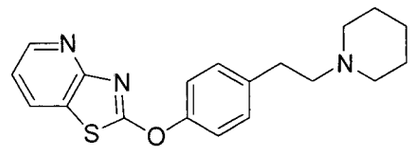
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,35-7,17 (m, 10H), 3,65 (q, *J* = 6,7, 1H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,7, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_3OS$, 389,16; m/z encontrado, 390,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59: 2-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



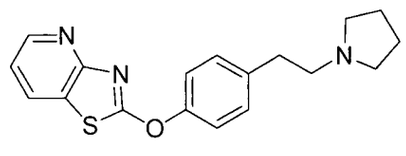
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,77-3,73 (m, 4H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3O_2S$, 341,12; m/z encontrado, 342,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60: 2-[4-(2-piperidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 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 $C_{19}H_{21}N_3OS$, 339,14; m/z encontrado, 340,1 $[M+H]^+$.

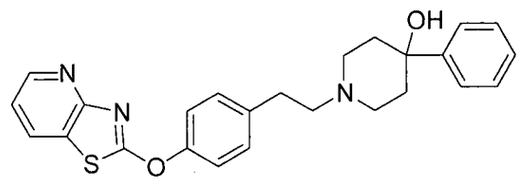
Ejemplo 61: 2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (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, 1H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,83-2,75

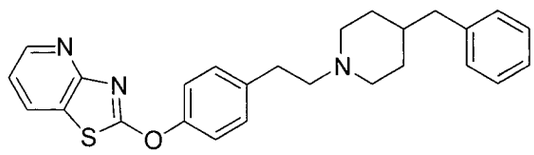
(m, 2H), 2,69 (s, 4H), 1,85 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3OS$, 325,13; m/z encontrado, 326,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62: 4-fenil-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}piperidin-4-ol.



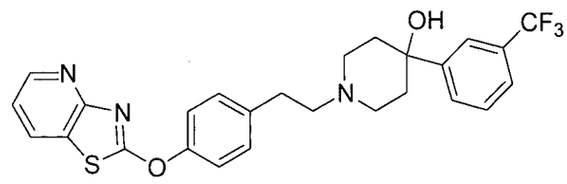
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,42-7,29 (m, 7H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,73 (dd, *J* = 9,8, 6,5, 2H), 2,58 (dt, *J* = 11,8, 2,1, 2H), 2,23 (dt, *J* = 13,1, 4,5, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}N_3O_2S$, 431,17; m/z encontrado, 432,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63: 2-{4-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



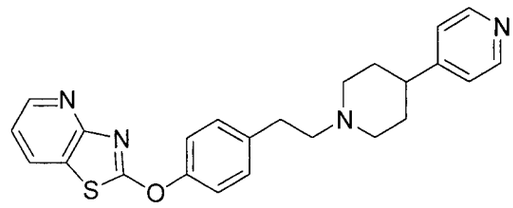
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (ddd, *J* = 4,8, 1,6, 0,5, 1H), 8,02 (ddd, *J* = 7,8, 1,6, 0,5, 1H), 7,35-7,26 (m, 6H), 7,24-7,15 (m, 4H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 4H), 1,98 (dt, *J* = 11,7, 1,9, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,36 (dq, *J* = 12,4, 3,8, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{27}N_3OS$, 429,19; m/z encontrado, 430,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64: 1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol.



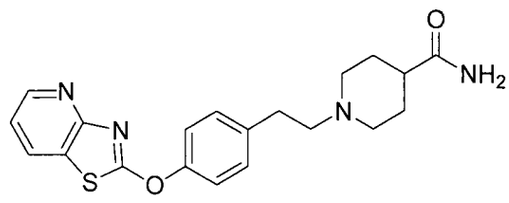
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,01-2,86 (m, 4H), 2,74 (dd, *J* = 9,6, 6,5, 2H), 2,57 (dt, *J* = 12,3, 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 $C_{26}H_{24}F_3N_3O_2S$, 499,15; m/z encontrado, 500,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65: 2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 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 $C_{24}H_{24}N_4OS$, 416,17; m/z encontrado, 417,1 $[M+H]^+$.

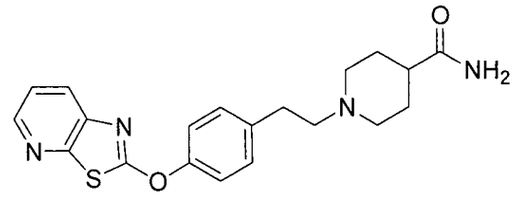
Ejemplo 66: 1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}piperidina-4-carboxamida.



El compuesto del título se preparó por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 45, al sustituir Cs_2CO_3 por K_2CO_3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 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), 2,10-2,01 (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 $C_{20}H_{22}N_4O_2S$, 382,15; m/z encontrado, 383,1 $[M+H]^+$.

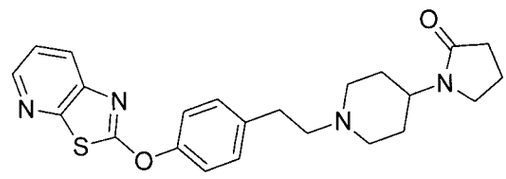
Los Ejemplos 67-78 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 45, al sustituir alcohol*terc*-amilo por CH_3CN.

Ejemplo 67: 1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}piperidina-4-carboxamida.



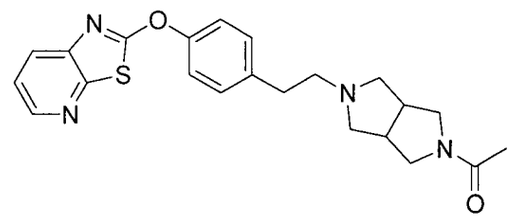
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (dd, J = 4,8, 1,5, 1H), 7,94 (dd, J = 8,1, 1,5, 1H), 7,36-7,27 (m, 5H), 5,47 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_2S$, 382,15; m/z encontrado, 383,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68: 1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona.



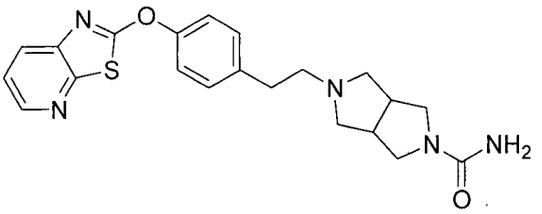
^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8,44 (dd, J = 4,7, 1,5, 1H), 8,08 (dd, J = 8,2, 1,5, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 4,7, 1H), 7,37 (s, 4H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,21 (t, J = 8,1, 2H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,21-1,13 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z encontrado, 423,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69: 2-{4-[2-(5-Acetilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina.



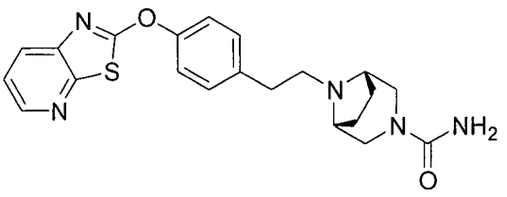
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,41 (dd, J = 4,8, 1,5, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,5, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 10,8, 4,5, 1H), 3,00-2,80 (m, 4H), 2,78-2,67 (m, 4H), 2,53 (ddd, J = 13,6, 9,3, 4,0, 2H), 2,06 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70: 5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida.



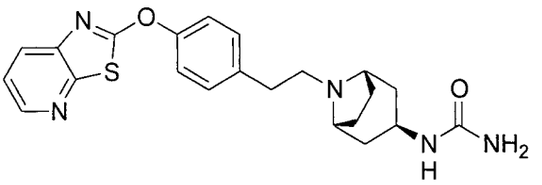
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,37-7,26 (m, 5H), 4,33 (s, 2H), 3,61 (dd, *J* = 10,3, 8,3, 2H), 3,30 (d, *J* = 9,3, 2H), 2,96-2,70 (m, 8H), 2,55 (dd, *J* = 9,2, 3,3, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z encontrado, 410,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 71: *meso*-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida.



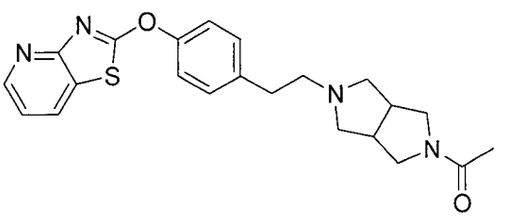
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,38-7,25 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 3,19 (d, *J* = 11,4, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,8, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z encontrado, 410,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72: *meso*-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea.



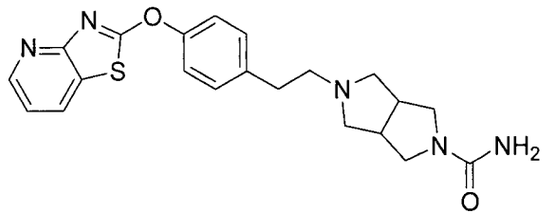
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,37-7,25 (m, 5H), 4,80 (d, *J* = 6,5, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,30 (d, *J* = 0,7, 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,81 (d, *J* = 8,3, 2H), 1,67 (d, *J* = 14,5, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_2S$, 423,17; m/z encontrado, 424,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73: 2-{4-[2-(5-Acetilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



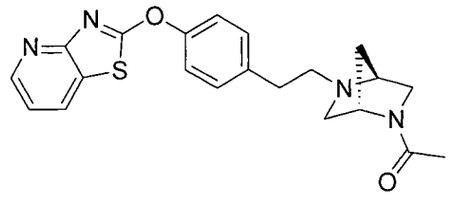
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,46 (dd, *J* = 12,4, 4,2, 1H), 3,34 (dd, *J* = 10,8, 4,6, 1H), 3,00-2,79 (m, 4H), 2,76-2,65 (m, 4H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,06 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74: 5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 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 $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z encontrado, 410,1 $[M+H]^+$.

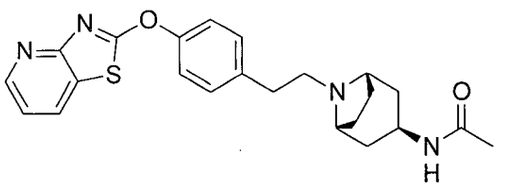
Ejemplo 75: 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-Acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58-8,56 (m, 1H), 8,05-8,01 (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

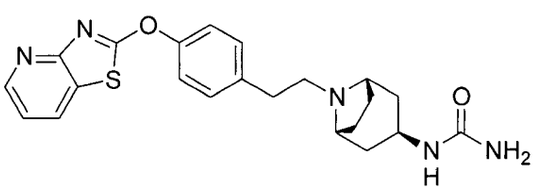
(d, *J* = 9,8, 0,5H), 1,69 (d, *J* = 9,9, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z encontrado, 395,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76: *meso-N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 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), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (q, *J* = 6,8, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z encontrado, 423,2 $[M+H]^+$.

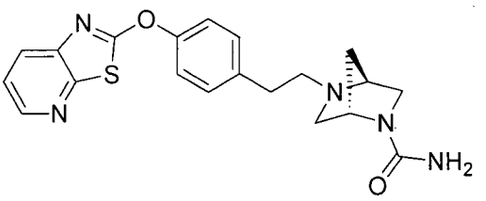
Ejemplo 77: *meso*-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 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,

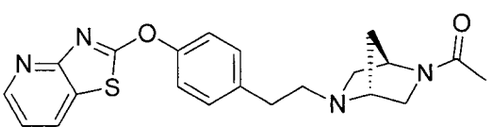
2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 8,3, 2H), 1,67 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_2S$, 423,13; m/z encontrado, 424,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78: (1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 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 $C_{20}H_{21}N_5O_2S$, 395,14; m/z encontrado, 396,1 $[M+H]^+$.

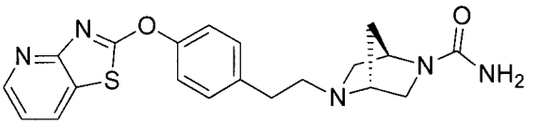
Ejemplo 79: 2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-Acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



A una solución de 2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil metanosulfonato (500 mg, 1,42 mmol, 1 equivalente) y K_2CO_3 (196 mg, 1,42 mmol, 1 equivalente) en CH_3CN (14 ml) se adicionó (1*R*,4*R*)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-ácido carboxílico *ter*-éster de butilo (340 mg, 1,7 mmol, 1,2 equivalente). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas, se concentró, se diluyó en CH_2Cl_2 (25 ml), y se lavó

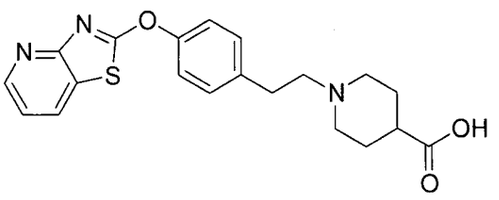
con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó, filtró y concentró. La purificación con cromatografía en columna (10 % $MeOH/CH_2Cl_2$) aporta un aceite (202 mg, 31 %), que se redisolvió en CH_2Cl_2. A esta solución se adicionó HCl (4 M en dioxano, 1,3 ml, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentra para aportar la sal de clorhidrato de amina como un sólido rosado (100 %). A una solución de sal de hidrocloruro de amina (164 mg, 0,42 mmol, 1 equiv.) y Et_3N (0,23 ml, 1,68 mmol, 4 equiv.) en CH_2Cl_2 (2,3 ml) se añadió anhídrido acético (0,14 ml, 0,63 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 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, filtró y concentró. La purificación por medio del uso de cromatografía de columna (30 % $MeOH/CH_2Cl_2$) proporcionó el producto como un aceite rosa claro (37 mg, 22 %). ^1H NMR (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 encontrado, 395,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80: (1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



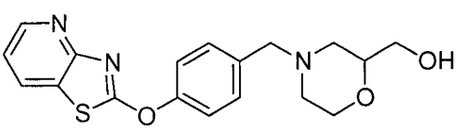
A una solución de 2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil metanosulfonato (500 mg, 1,42 mmol, 1 equivalente) y K_2CO_3 (196 mg, 1,42 mmol, 1 equivalente) en CH_3CN (14 ml) se adicionó (1*R*,4*R*)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-ácido carboxílico *ter*-éster de butilo (340 mg, 1,7 mmol, 1,2 equivalente). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas, se concentró, se diluyó en CH_2Cl_2 (25 ml), y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó, filtró y concentró. La purificación con cromatografía en columna (10 % MeOH/CH_2Cl_2) aporta un aceite (202 mg, 31 %), que se redisolvió en CH_2Cl_2. A esta solución se adicionó HCl (4 M en dioxano, 1,3 ml, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentra para aportar la sal de clorhidrato de amina como un sólido rosado (100 %). A una solución de sal de hidrocloruro de amina (164 mg, 0,42 mmol, 1 equiv.) y Et_3N (0,23 ml, 1,68 mmol, 4 equiv.) en CH_2Cl_2 (2,3 ml) se añadió trimetilsililisocianato (0,08 ml, 0,63 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 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, filtró y concentró. La purificación por medio del uso de cromatografía de columna (40 % MeOH/CH_2Cl_2) proporcionó el producto como un sólido blanco hueso (58 mg, 35 %). ^{1}H NMR (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, 1,9z, 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 encontrado, 396,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81: Ácido 1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil}piperidina-4-carboxílico.



A una solución de isonipicoato de etilo (0,08 ml, 0,57 mmol, 1 equiv.) y 2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenil]etil metanosulfonato (200 mg, 0,57 mmol, 1 equiv.) en alcohol *terc*-amilo (5 ml) se añadió K_2CO_3 (78 mg, 0,57 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C por 16 h. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el producto intermedio de éster de etilo como un sólido blanco hueso (14 mg, 6 %). A una solución de este sólido en isopropanol (0,6 ml) se añadió agua (0,25 ml) y KOH 1 M (0,6 ml). Después de agitar a temperatura ambiente por 16 h. la solución se acidificó hasta pH 6 con HCl 6 N, se diluyó con CH_2Cl_2, y se extrajo con 25 % alcohol isopropílico/CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron, y concentraron para proporcionar el producto como un sólido blanco (1,3 mg, 10 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 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 $C_{20}H_{21}N_3O_3S$, 383,13; m/z encontrado, 384,1 $[M+H]^+$.

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

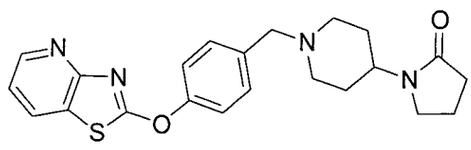


A una solución de 4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)benzaldehido (150 mg, 0,585 mmol) y morfolin-2-il-metanol (82 mg, 0,702 mmol, 1,2 equiv.) en DCE (3,1 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (211 mg, 0,995 mmol, 1,7 equiv.) en

dos porciones durante 5 min. Después, la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla se filtró después y se purificó por medio del uso de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo claro (116 mg, 56 %). ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 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, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3O_3S$, 357,12; m/z encontrado, 358,1 $[M+H]^+$.

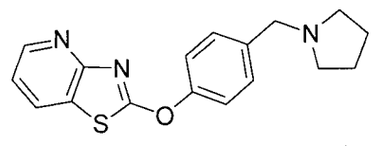
Los Ejemplos 83-105 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 82.

Ejemplo 83: 1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona.



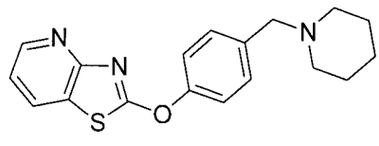
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,39 (t, *J* = 7,0, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84: 2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



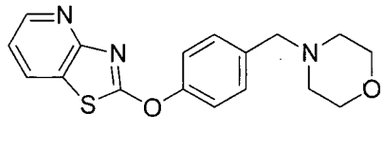
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,58-2,48 (m, 4H), 1,85-1,76 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{17}N_3OS$, 311,11; m/z encontrado, 312,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85: 2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,47-2,32 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3OS$, 325,13; m/z encontrado, 326,1 $[M+H]^+$.

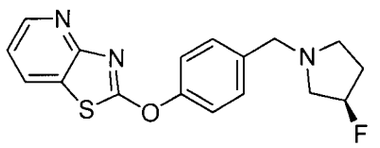
Ejemplo 86: 2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 3,75-3,69

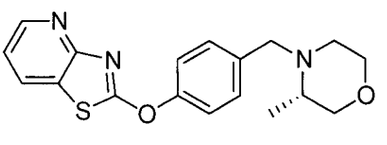
(m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,52-2,41 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{17}N_3O_2S$, 327,14; m/z encontrado, 328,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87: 2-(4-{[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



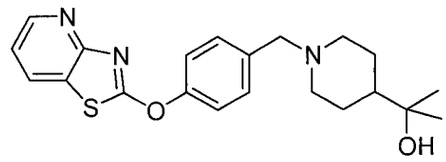
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 5,28-5,10 (m, 1H), 3,69 (d, *J* = 5,3, 2H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,25-2,02 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{16}FN_3OS$, 329,10; m/z encontrado, 330,1 $[M+H]^+$.

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



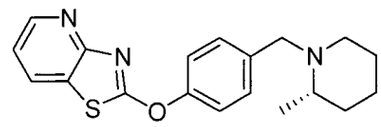
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,4, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,17 (d, *J* = 13,4, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,3, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3O_2S$, 341,12; m/z encontrado, 342,1 $[M+H]^+$.

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



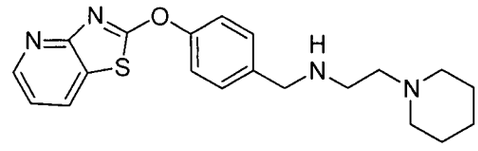
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,01-2,93 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 1H), 1,18 (s, 6H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}N_3O_2S$, 383,17; m/z encontrado, 384,1 $[M+H]^+$.

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



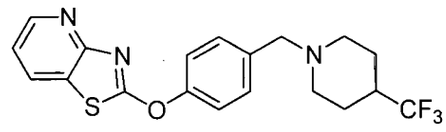
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,52-1,23 (m, 4H), 1,21-1,13 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{21}N_3OS$, 339,14; m/z encontrado, 340,1 $[M+H]^+$.

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



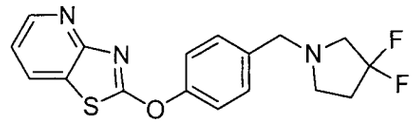
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,45-7,36 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,74 (t, *J* = 6,2, 2H), 2,49 (t, *J* = 6,2, 2H), 2,39 (br s, 4H), 1,82 (br s, 1H), 1,63-1,54 (m, 4H), 1,49-1,41 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{24}N_4OS$, 368,17; m/z encontrado, 369,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92: 2-(4-{[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



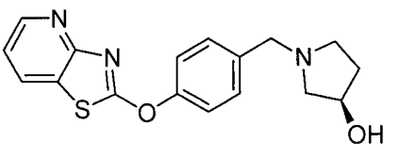
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,21 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,99 (d, *J* = 11,7, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,97 (dt, *J* = 12,0, 2,3, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{18}F_3N_3OS$, 393,11; m/z encontrado, 394,1 $[M+H]^+$.

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



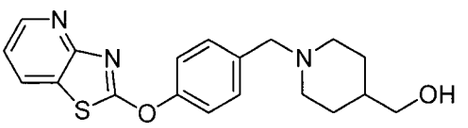
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,42-7,36 (m, 4H), 7,21 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,91 (t, *J* = 13,2, 2H), 2,76 (t, *J* = 6,9, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{15}F_2N_3OS$, 347,09; m/z encontrado, 348,1 $[M+H]^+$.

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



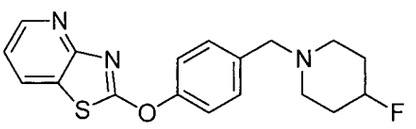
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,82, 1,65, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,69 (d, *J* = 9,96, 1H), 2,58 (dd, *J* = 10,0, 5,1, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{17}N_3O_2S$, 327,10; m/z encontrado, 328,1 $[M+H]^+$.

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



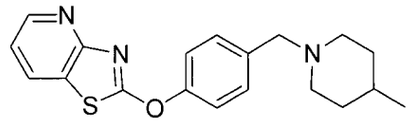
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,53-3,50 (m, 4H), 2,96-2,87 (m, 2H), 1,99 (dt, *J* = 11,7, 2,3, 2H), 1,73 (d, *J* = 13,0, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{21}N_3O_2S$, 355,14; m/z encontrado, 356,1 $[M+H]^+$.

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



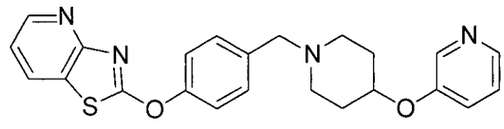
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,6, 1H), 4,76-4,61 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{18}FN_3OS$, 343,12; m/z encontrado, 344,1 $[M+H]^+$.

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



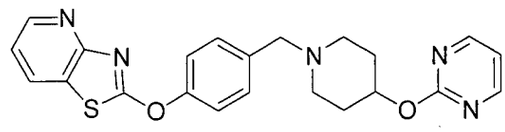
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 3H), 1,33-1,21 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,4, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{21}N_3OS$, 339,14; m/z encontrado, 340,1 $[M+H]^+$.

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



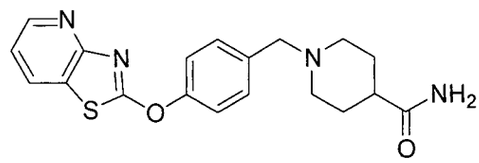
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,55 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,22-8,17 (m, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 3H), 4,45-4,31 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}N_4O_2S$, 418,16; m/z encontrado, 419,1 $[M+H]^+$.

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



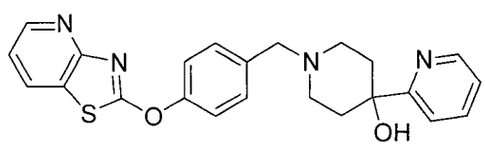
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,50 (d, *J* = 4,8, 2H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,90 (t, *J* = 4,8, 1H), 5,15-5,03 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,88-2,73 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}N_5O_2S$, 419,15; m/z encontrado, 420,1 $[M+H]^+$.

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



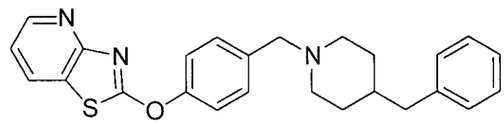
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 5,50-5,34 (m, 1H), 5,28-5,14 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{20}N_4O_2S$, 368,13; m/z encontrado, 369,1 $[M+H]^+$.

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



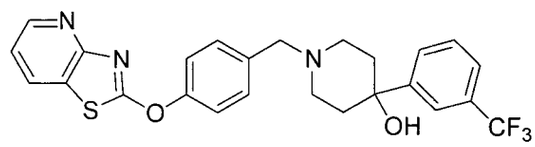
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,55 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}N_4O_2S$, 418,15; m/z encontrado, 419,1 $[M+H]^+$.

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



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 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 $C_{25}H_{25}N_3OS$, 415,17; m/z encontrado, 416,2 $[M+H]^+$.

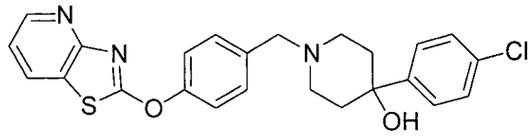
Ejemplo 103: 1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,6, 1H), 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, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,49 (dt, *J* =

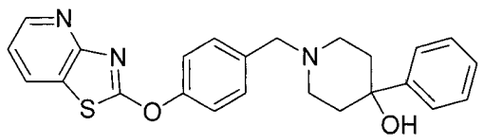
12,0, 2,4, 2H), 2,18 (dt, *J* = 13,2, 4,5, 2H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}F_3N_3O_2S$, 485,14; m/z encontrado, 486,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104: 4-(4-clorofenil)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]piperidin-4-ol.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,55 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 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, 1H), 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, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}N_3O_2SCl$, 451,11; m/z encontrado, 452,1 $[M+H]^+$.

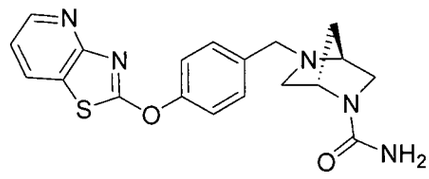
Ejemplo 105: 4-fenil-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]piperidin-4-ol.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 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, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}N_3O_2S$, 417,17; m/z encontrado, 418,2 $[M+H]^+$.

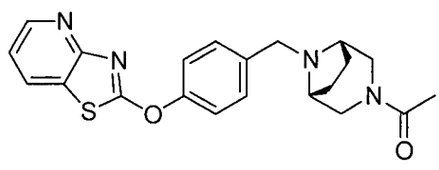
Los Ejemplos 106-107 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 82, al sustituir 50 °C por la temperatura ambiente.

Ejemplo 106: (1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



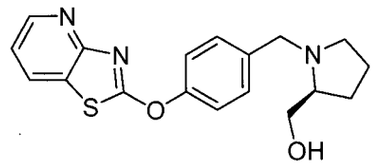
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,48 (dd, *J* = 4,9, 1,6, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,0, 4,9, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,67-3,48 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{19}N_5O_2S$, 381,13; m/z encontrado, 382,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107: *meso*-2-(4-{[3-Aacetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8,48 (dd, *J* = 4,9, 1,6, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 4,9, 1H), 4,11 (d, *J* = 11,8, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,89 (d, *J* = 12,8, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z encontrado, 395,1 $[M+H]^+$.

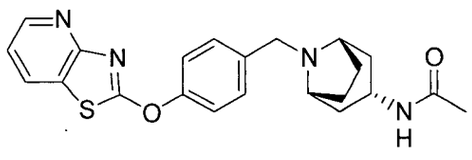
Ejemplo 108: {(2*S*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]pirrolidin-2-il}metanol.



El compuesto del título se preparó por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 82, al sustituir las siguientes diferencias de procedimiento: la formación de imina se realizó por 8 h a temperatura ambiente seguido por el calentamiento a 80 °C toda la noche antes de la adición de triacetoxiborohidruro sódico. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,42-7,37 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,03 (d, *J* = 13,2, 1H), 3,71 (dd, *J* = 10,8, 3,5, 1H), 3,52-3,39 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3O_2S$, 341,12; m/z encontrado, 342,1 $[M+H]^+$.

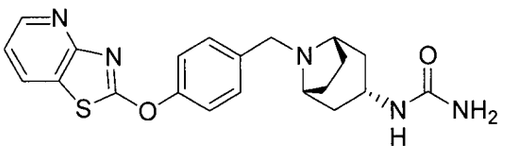
Los Ejemplos 109-111 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 82, al sustituir las siguientes diferencias de procedimiento: la formación de imina se realizó por 12 h a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro sódico.

Ejemplo 109: *meso-N*-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida.



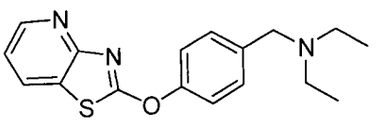
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,7, 1,4, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 5,28-5,21 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,2; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110: *meso*-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,59 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,03-3,87 (m, 1H), 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 $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z encontrado, 410,1 $[M+H]^+$.

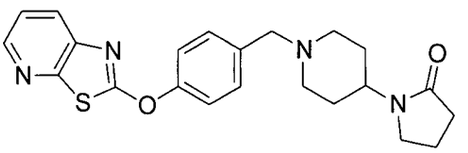
Ejemplo 111: *N*-etil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]etanamina.



El compuesto del título se preparó por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 82, con la adición de ácido acético. ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,44-7,32 (m, 4H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,54 (q, *J* = 7,1, 4H), 1,06 (t, *J* = 7,1, 6H). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{19}N_3OS$, 313,12; m/z encontrado, 314,1 $[M+H]^+$.

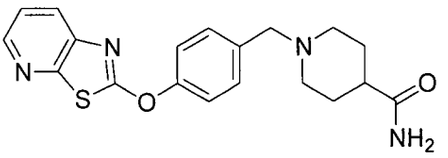
Ejemplo 112: 1-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona.



A una solución de hidrocloruro de 2-[4-(clorometil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina (70 mg, 0,223 mmol) y 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona (64 mg, 0,379 mmol, 1,7 equiv.) en CH_3CN (1,3 ml) se añadió Et_3N (110 µL, 0,759 mmol, 3,4 equiv.). La reacción se dejó agitar a 60 °C por 6 h. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se purificó por medio del uso de la HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado como un sólido color crema (52 mg, 57 %). ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): 8,45 (dd, *J* = 4,7, 1,5, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,2, 4,8, 1H), 7,47-7,40 (m, 4H), 3,80-3,69 (m, 1H), 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 $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

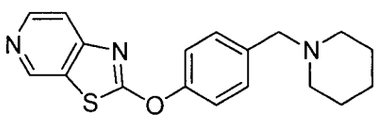
Los Ejemplos 113-115 se prepararon con métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 112.

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



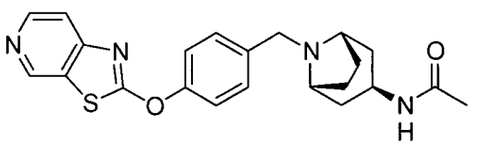
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,42-8,37 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,2, 1,5, 1H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,41-7,33 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,32-2,05 (m, 3H), 1,86-1,72 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{20}N_4O_2S$, 368,13; m/z encontrado, 369,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114: 2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,92 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,6, 1H), 7,62 (d, *J* = 5,6, 1H), 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 encontrado, 326,1 $[M+H]^+$.

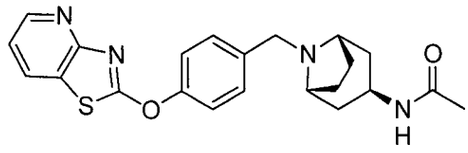
Ejemplo 115: *meso-N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,91 (d, *J* = 0,8, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,6, 1H), 7,62 (dd, *J* = 5,6, 0,8, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 5,79 (br d, *J* = 6,4, 1H), 4,13 (dd, *J* = 7,0, 1H), 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 encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116: *meso-N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida.



A una suspensión de hidrocloruro de 2-[4-(clorometil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina (14,7 g, 1,0 equiv.) en CH_3CN (0,2 M), se añadieron secuencialmente K_2CO_3 (13,6 g, polvo, malla 325; 2,1 equiv.) y *meso-N*-[(3-*endo*)-8-azabiciclo[3,2.1]oct-3-il]acetamida (8,7 g, 51 mmol, 1,1 equiv.). Este último compuesto se sintetizó como se describe en la presente o se puede comprar de fuentes comerciales. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Algunos de los productos deseados se precipitaron de la solución de reacción, la cual se disolvió al añadir CH_2Cl_2 (0,2 M en relación con el material de partida). La sal inorgánica insoluble se filtró y se lavó con CH_2Cl_2. La solución filtrada se concentró y el residuo se particionó entre CH_2Cl_2 y solución de $NaHCO_3$ sat. ac. (2,0 mol/l) (El tratamiento acuoso final fue para eliminar el posible residuo de sal inorgánica, el cual puede no ser necesario. La filtración de K_2CO_3 mientras está caliente y la recristalización directa pueden simplificar el procedimiento de tratamiento final). La capa orgánica se secó, concentró, y recristalizó a partir de CH_3CN caliente (0,4 M en relación con el material de partida) para proporcionar el producto del título. El licor madre se concentró y recristalizó nuevamente a partir de CH_3CN caliente para proporcionar otra cosecha. La combinación de las dos cosechas proporcionaron el compuesto del título (89 %).

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

En algunas modalidades el compuesto del título se sintetizó como sigue;

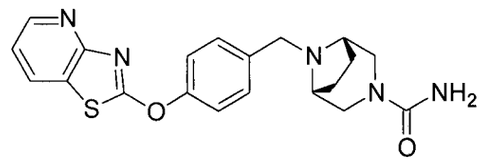
Carbonato potásico (3,096 kg, 22,4 mol) y *meso-N*-[(3-*endo*)-8-(4-hidroxi-bencil)-8-aza-biciclo[3,2.1]oct-3-il]acetamida (1,741 kg, 5,60 mol) se añadieron al acetonitrilo (23,939 kg). La suspensión blanca se calentó hasta 60 °C y se agitó por 90 min. Después de eso se añadió hidrocloruro de 2-clorotiazolopiridina (1,275 kg, 6,16 mol) en una porción, lo que resultó en un cambio de color a rosa rojizo. Después de 4 h se elevó la temperatura hasta 63 °C y la mezcla se mantuvo allí por 16 h. después a 70 °C por 3 h. Las sales se eliminaron por filtración (a 70 °C) y la torta del filtro se lavó con acetonitrilo caliente (5,0 kg). El filtrado se concentró por destilación (a 50 °C *al vacío*) de 8,1 kg de solvente. La suspensión resultante se enfrió hasta 20 °C en 90 min, después hasta 0 °C en 2 h. Después de 2 h a 0 °C, el producto se aisló por centrifugación, se lavó con acetonitrilo (5,66 kg) y se secó *al vacío* a 60 °C. Rendimiento: 1,696 kg sólido rosa oscuro (74 %).

En algunas modalidades las sales de succinato se prepararon como sigue. *meso-N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida (950 g, 2,08 mol) se disolvió en acetona (22,20 kg) a reflujo. La solución roja se filtró y se agitó a 50- 55 °C. Ácido succínico (261 g, 2,21 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]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida en 10 min. Después de agitar por 10 min a 50 °C, se añadieron cristales de siembra de succinato de *meso*-

N-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida, lo que resultó en el inicio de la cristalización. La mezcla se mantuvo a 50 °C por 2 h. después se enfrió hasta 0 °C a una tasa 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, se enfrió hasta 0 °C) y se secó *al vacío* a 50 °C. Rendimiento: 1047 g de un sólido blanco hueso (95 %).

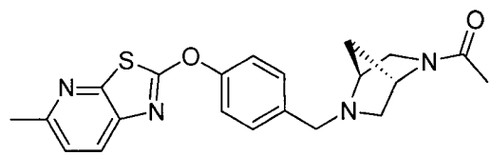
En algunas modalidades las sales del compuesto del título anterior se prepararon por medio de la adición de ácido malónico (1 equiv.) al compuesto en metanol/metil etil cetona; adición de ácido benzoico (1 equiv.) al compuesto en metanol/acetonitrilo; o adición de ácido succínico (1 equiv.) al compuesto en acetona para lograr una sal de malonato, benzoato, o succinato respectivamente. Algunas modalidades de los compuestos de esta invención se prepararon en forma de hidrocloruros, fosfatos y sulfatos, los cuales se identificaron como sales solvatadas. Modalidades adicionales se prepararon en forma de fumaratos,

Ejemplo 117: *meso*-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida.



El compuesto del título se preparó con métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 116. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,48 (dd, *J* = 4,9, 1,6, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 4,9, 1H), 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 $C_{20}H_{21}N_5O_2S$: 395,14; m/z encontrado, 396,1 $[M+H]^+$.

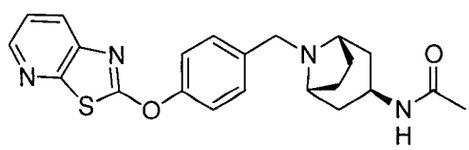
Ejemplo 118: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-Acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina.



A fenolato sódico de 4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil} (170 mg, 0,63 mmol) se añadió 2-cloro-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina (117 mg, 0,63 mmol) y DMF (6,3 ml). La solución se agitó por 16 h. se filtró, y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado (140 mg, 56 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,81 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,3, 1H), 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, 1H), 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 $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z encontrado, 395,1 $[M+H]^+$.

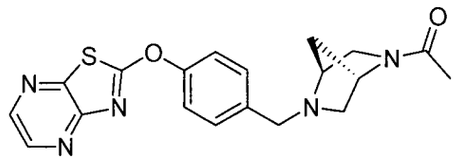
Los Ejemplos 119-128 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 118.

Ejemplo 119: *meso-N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida.



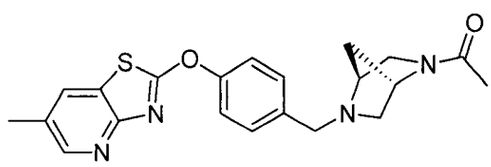
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,6, 2H), 5,84 (br s, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina.



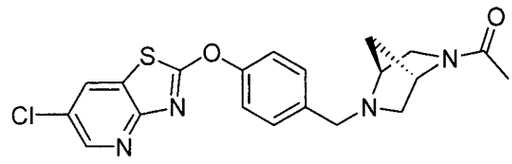
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,55-8,51 (m, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 4,81 (s, 0,5H), 4,27 (s, 0,5H), 3,83-3,75 (m, 2,5H), 3,62-3,56 (m, 1,5H), 3,35 (dd, *J* = 9,3, 2,2, 0,5H), 3,30 (dd, *J* = 11,5, 1,8, 0,5H), 3,03 (dd, *J* = 9,5, 1,9, 0,5H), 2,87 (dd, *J* = 9,7, 2,0, 0,5H), 2,81 (d, *J* = 9,6, 0,5H), 2,58 (d, *J* = 9,4, 0,5H), 2,11 (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 $C_{19}H_{19}N_5O_2S$, 381,13; m/z encontrado, 382,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



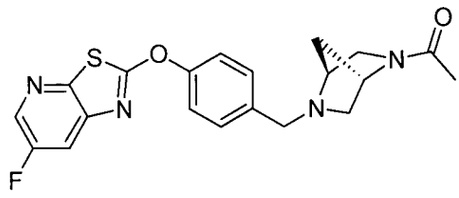
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,81-3,73 (m, 2,5H), 3,61-3,54 (m, 1,5H), 3,34 (dd, *J* = 9,4, 2,3, 0,5H), 3,29 (dd, *J* = 11,4, 1,9, 0,5H), 3,03 (dd, *J* = 9,5, 2,1, 0,5H), 2,86 (dd, *J* = 9,7, 2,1, 0,5H), 2,80 (d, *J* = 9,7, 0,5H), 2,57 (d, *J* = 9,7, 0,5H), 2,45 (s, 3H), 2,11 (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 $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z encontrado, 395,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



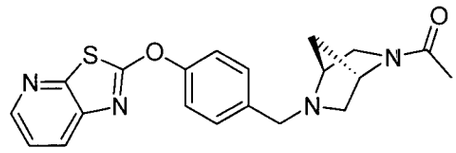
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,53-8,51 (m, 1H), 8,02 (t, *J* = 2,02, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,82-3,74 (m, 2,5H), 3,62-3,54 (m, 1,5H), 3,35 (dd, *J* = 9,3, 2,1, 0,5H), 3,29 (dd, *J* = 11,4, 1,6, 0,5H), 3,03 (dd, *J* = 9,6, 2,0, 0,5H), 2,86 (dd, *J* = 9,7, 2,0, 0,5H), 2,80 (d, *J* = 9,7, 0,5H), 2,57 (d, *J* = 9,6, 0,5H), 2,11 (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 $C_{20}H_{19}ClN_4O_2S$, 414,09; m/z encontrado, 415,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina.



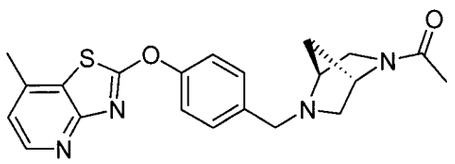
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,33 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,69 (dd, *J* = 9,1, 2,6, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,83-3,75 (m, 2,5H), 3,63-3,56 (m, 1,5H), 3,33 (ddd, *J* = 13,2, 10,3, 2,0, 1H), 3,04 (dd, *J* = 9,5, 2,0, 0,5H), 2,86 (dd, *J* = 9,7, 2,1, 0,5H), 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 $C_{20}H_{19}FN_4O_2S$, 398,12; m/z encontrado, 399,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina.



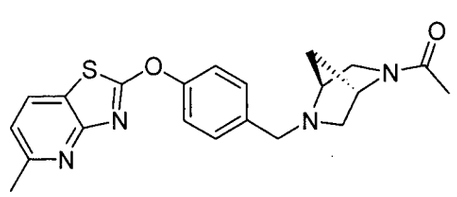
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,45-8,41 (m, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 3H), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,83-3,75 (m, 2,5H), 3,62-3,56 (m, 1,5H), 3,35 (dd, *J* = 9,3, 2,3, 0,5H), 3,30 (dd, *J* = 11,4, 2,0, 0,5H), 3,04 (dd, *J* = 9,6, 2,1, 0,5H), 2,87 (dd, *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), 2,11 (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 $C_{20}H_{20}N_4O_2S$, 380,13; m/z encontrado, 381,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 125: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,46 (dd, *J* =5,0, 1,0, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,06-7,03 (m, 1H), 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, 0,5H), 3,30 (dd, *J* = 11,4, 2,0, 0,5H), 3,03 (dd, *J* = 9,6, 2,1, 0,5H), 2,86 (dd, *J* = 9,7, 2,2, 0,5H), 2,81 (d, *J* = 9,9, 0,5H), 2,58 (dd, *J* = 9,5, 1,2, 0,5H), 2,52 (s, 3H), 2,11 (s, 1,5H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,93 (d, *J* = 10,0, 0,5H), 1,83 (d, *J* = 9,9, 0,5H), 1,69 (d, *J* = 10,0, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z encontrado, 395,10 $[M+H]^+$.

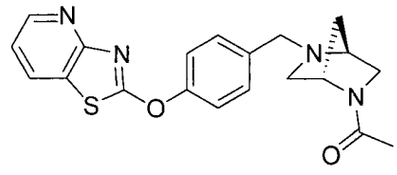
Ejemplo 126: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,91 (dd, *J* = 8,1, 1,9, 1H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,10 (dd, *J* = 8,1, 1,7, 1H), 4,81 (s, 0,5H), 4,26 (s, 0,5H), 3,77 (d, *J* = 15,5, 2,5H), 3,60-3,54 (m, 1,5H), 3,34 (dd, *J* = 9,3, 2,3, 0,5H), 3,29 (dd, *J* = 11,5, 2,0, 0,5H), 3,02 (dd, *J* = 9,6, 2,1, 0,5H), 2,86 (dd, *J* = 9,7, 2,2, 0,5H), 2,81 (d, *J* = 9,7, 0,5H), 2,64 (s, 3H), 2,57 (dd, *J* = 9,6, 1,2, 0,5H), 2,11 (s, 1,5H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,92 (d,

J = 9,9, 0,5H), 1,82 (d, *J* = 9,7, 0,5H), 1,68 (d, *J* = 9,8, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z encontrado, 395,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 127: 1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona.



^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8,49 (d, *J* = 4,9, 1,6, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 4,9, 1H), 4,63 (s, 0,5H), 4,48 (s, 0,5H), 3,90-3,77 (m, 2H), 3,71 (dd, *J* = 9,8, 2,3, 1H), 3,67-3,58 (m, 1,5H), 3,44 (dd, *J* = 9,8, 2,3, 0,5H), 3,26 (dd, *J* = 11,4, 2,0, 0,5H), 2,97 (dd, *J* = 9,9, 2,2, 0,5H), 2,88 (dd, *J* = 9,8, 2,2, 0,5H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,11 (s, 1,5H), 2,03 (s, 1,5H), 1,98 (d, *J* = 10,1, 0,5H), 1,84 (d, *J* = 10,1, 0,5H), 1,75 (d, *J* = 10,1, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}N_4O_2S$, 380,13; m/z encontrado, 381,1 $[M+H]^+$.

En algunos métodos, el compuesto del título se sintetizó por medio del uso del siguiente procedimiento;

Etapa A: 4-(tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-benzaldehido.

A un matraz de tres cuellos, de fondo redondo, de 1 l equipado con agitación mecánica superior, entrada dinámica de nitrógeno, y sonda termopar se añadieron 2-cloro-tiazolo[4,5-b]piridina (51,41 g, 0,248 mol), K_2CO_3 (38,0 g, 0,275 mol), y CH_3CN (400 ml). La suspensión acuosa resultante se dejó añejar a temperatura ambiente por 1 h. El 4-hidroxi-benzaldehido (30,4 g, 0,248 mol) se añadió después a la mezcla de reacción seguido por K_2CO_3 (38,0 g, 0,275 mol). La

suspensión acuosa resultante se diluyó con CH_3CN adicional (100 ml), se calentó hasta reflujo, y se dejó añejar por 3,5 h. La solución se enfrió hasta 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 la nucleación (se requirió la eliminación de ~350 ml de CH_3CN). La suspensión acuosa resultante se calentó hasta reflujo y se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente durante un añejamiento de toda la noche. La suspensión acuosa resultante se enfrió hasta 2 °C y se filtró. La torta se transfirió a un horno de vacío y se secó a 55 °C por 16 h para producir 4-(tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-benzaldehido (51,6 gramos, 0,201 mol) como un polvo naranja / rojo. El licor madre se concentró y se obtuvo una cosecha adicional de 4-(tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-benzaldehido (6,2 g, 0,024 mol) de la recristalización a partir de CH_3CN. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10,03 (s, 1H), 8,60 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_8N_2O_2S$, 256,03; m/z encontrado, 257,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: 1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona.

A un matraz de 3 cuellos de fondo redondo de 1l, equipado con agitación magnética, entrada dinámica de nitrógeno, y sonda termopar se añadieron hidrocloruro de 1-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etanona (53,3 g, 0,302 mol), DCE (250 ml), y Et_3N (100 ml, 1,006 mol). El matraz se calentó hasta 50 °C y se dejó añejar por 20 min. Se añadieron unos 100 ml adicionales de DCE para facilitar la agitación. La solución se enfrió hasta 40 °C y la solución se añadió después a través de una cánula a un matraz de 3 cuellos de fondo redondo de 2l, equipado con agitación mecánica superior, entrada dinámica de nitrógeno, y sonda termopar que contiene 4-(tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-benzaldehido (51,6 gramos, 0,201 mol) disuelto en DCE (100 ml). El

matraz de fondo redondo de 1 l se enjuagó con DCE (100 ml). El solvente de enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La solución púrpura oscura resultante se dejó añejar a temperatura ambiente por 2,5 h. Después de dicho tiempo, el triacetoxiborohidruro sódico (72,5 g, 0,342) se añadió en 4 porciones iguales durante un periodo de cuatro horas. Una vez que la adición se completó, la solución resultante se dejó añejar a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se apagó por la adición lenta de agua (1l) durante un periodo de 10 minutos. Después de 30 minutos adicionales de agitación, la solución se filtró para eliminar una capa de emulsión fina de precipitado. La capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCE (1 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para producir el producto crudo como un aceite marrón espeso. El producto crudo se suspendió en EtOAc (500 ml), se calentó hasta 70 °C, y se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente. La suspensión acuosa resultante se filtró y el filtrado se concentró para producir 1-{5-[4-(tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-bencil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il}-etanona (67,2 g, 0,177 mol) como un vidrio marrón. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}N_4O_2S$, 380,13; m/z encontrado, 381,1 $[M+H]^+$.

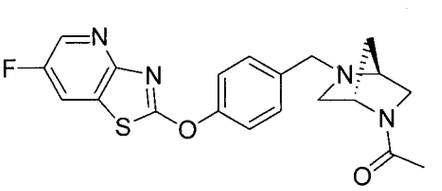
Etapa C: Hidrocloruro de 1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona.

A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitación magnética se añadió 1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona cruda (35,1 g, 0,092 mol) y HCl 1,25 M en EtOH (73,8 ml, 0,092 mol). La solución resultante se diluyó con EtOH (25 ml). La solución se calentó hasta 50 °C por 20 min, y después se enfrió lentamente hasta que se obtuvo una suspensión acuosa que no se puede agitar. La suspensión acuosa se diluyó con EtOH (100 ml) y se calentó hasta 50 °C. La suspensión acuosa se dejó añejar por 30 min, se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta de color

crema se transfirió a un horno de vacío a 60 °C donde se secó por 16 h. Después del secado se obtuvo hidrocloruro de 1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona (29,2 g, 0,700 mol) como un sólido canela / rojo. El sólido seco se añadió a un matraz de fondo redondo de 1 l con agitación magnética y se diluyó con acetona (300 ml). La solución se calentó hasta 55 °C y se dejó añejar por 30 min. La suspensión acuosa se enfrió después lentamente hasta 2 °C y se filtró. La torta se transfirió a un horno de vacío a 70 °C en donde se secó por 18 h. Se obtuvo el hidrocloruro de 1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona (26,1 g, 0,0625 mol) como un polvo de flujo libre de color crema. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,82-10,55 (m, 1H), 8,55-8,49 (m, 1H), 8,47-8,41 (m, 1H), 7,94-7,84 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 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 $C_{20}H_{20}N_4O_2S$, 380,13; m/z encontrado, 381,1 [M+H]+. Anal. Calcul. Para $C_{20}H_{21}ClN_4O_2S$: C, 57,62; H, 5,08; N, 13,44; Cl, 8,50; S, 7,69. encontrado: C, 54,97; H, 5,25; N, 12,78; Cl, 8,28; S, 7,43 ($C_{20}H_{21}ClN_4O_2S$•1,05 H_2O).

En algunas modalidades el compuesto del título se preparó en forma de sal, tal como hidrocloruros, que incluyen hidrocloruros hidratados, tal como monohidrato.

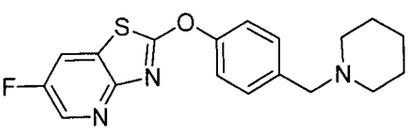
Ejemplo 128: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,46-8,43 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 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* = 11,4, 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), 2,11 (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 $C_{20}H_{19}FN_4O_2S$, 398,12; m/z encontrado, 399,10 $[M+H]^+$.

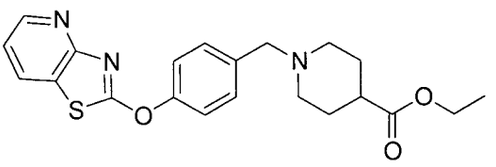
Los Ejemplos 129-130 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 118, al sustituir Cs_2CO_3 y el fenol adecuado por el material de partida de fenolato sódico.

Ejemplo 129: 6-Fluoro-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina.



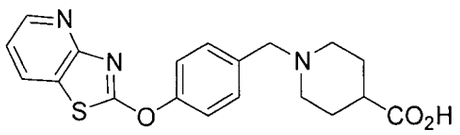
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,44 (dd, *J* = 2,8, 1,1, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,4, 2,8, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,41 (s, 4H), 1,66-1,57 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{18}FN_3OS$, 343,12; m/z encontrado, 344,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130: etil 1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]piperidina-4-carboxilato.



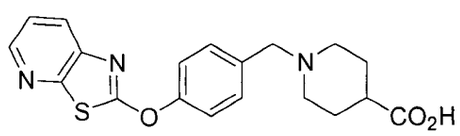
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,48 (dd, *J* = 4,9, 1,6, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 4,9, 1H), 4,19-4,05 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,1, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_3O_3S$, 397,15; m/z encontrado, 398,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131: Ácido 1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]piperidina-4-carboxílico.



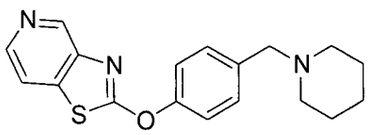
A una solución de etil 1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]piperidina-4-carboxilato (97 mg, 0,24 mmol) en alcohol isopropílico (750 µL) se añadió KOH 1 N (240 µL). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se vertió después en agua (20 ml) y se basificó hasta pH 9. La solución resultante se extrajo con una solución 1:1 de $CHCl_3$/alcohol isopropílico (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, filtraron, y concentraron para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 43 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,49 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,0, 4,9, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,65-2,46 (m, 1H), 2,38-2,22 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,91-1,75 (m, 2H), 0,98-0,79 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{19}N_3O_3S$, 369,12; m/z encontrado, 370,2 $[M+H]^+$.

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



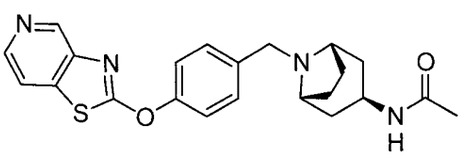
El compuesto del título se preparó con métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 131. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,45 (dd, J = 4,8, 1,5, 1H), 8,09 (dd, J = 8,2, 1,5, 1H), 7,51 (dd, J = 8,2, 4,8, 1H), 7,47-7,38 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,85-2,66 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{19}N_3O_3S$, 369,12; m/z encontrado, 370,2 $[M+H]^+$.

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



El compuesto del título se preparó con el uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 112. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 9,02 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0, 1H), 7,65 (d, J = 5,0, 1H), 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 $C_{18}H_{19}N_3OS$, 325,44; m/z encontrado, 326,1 $[M+H]^+$.

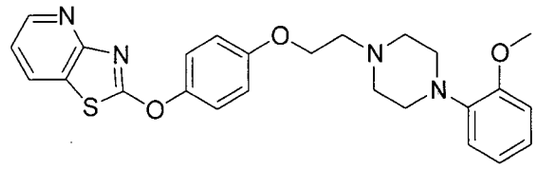
Ejemplo 134: *meso-N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida.



El compuesto del título se preparó con el uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 112. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 9,02 (s, 1H), 8,45 (d, J =

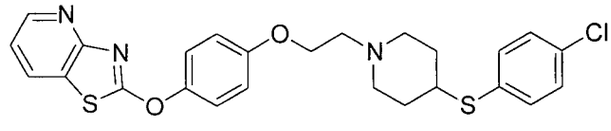
5,0, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,50-7,49 (m, 2H), 7,34-7,33 (m, 2H), 5,82 (br d, *J* = 6,5, 1H), 4,15 (dd, *J* = 7,1, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,64 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,53; m/z encontrado, 409,1 $[M+H]^+$.

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



El compuesto del título se preparó con métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8,49 (dd, *J* = 4,9, 1,6, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,0, 4,9, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,08-6,96 (m, 3H), 6,95-6,91 (m, 1H), 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 $C_{25}H_{26}N_4O_3S$, 462,17; m/z encontrado, 463,1 $[M+H]^+$.

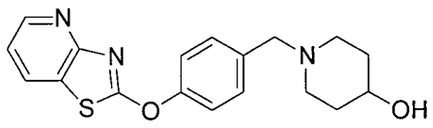
Ejemplo 136: 2-[4-(2-{4-[(4-clorofenil)sulfanil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



El compuesto del título se preparó por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, con el uso de más *N,N*-diisopropiletilamina

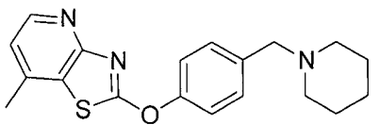
(3,5 equiv.) y más de la amina adecuada (3,2 equiv.). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,9, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,41-7,27 (m, 6H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 4,15 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,09-3,01 (m, 3H), 2,91 (t, *J* = 5,6, 2H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}ClN_3O_2S_2$, 497,1; m/z encontrado, 498,1 $[M+H]^+$.

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



El compuesto del título se preparó por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 82, con el uso de más triacetoxiborohidruro sódico (3,2 equiv.) y más de la amina adecuada (1,7 equiv.) así como por medio del ajuste de la temperatura de reacción hasta 50 °C por 16 h después de agitar a temperatura ambiente por 5 h. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 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, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3O_2S$, 341,1; m/z encontrado, 342,1 $[M+H]^+$.

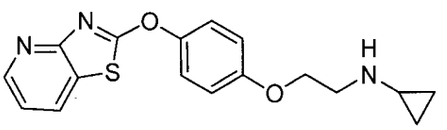
Ejemplo 138: 7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



El compuesto del título se preparó con métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 130. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,46 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,44-7,34 (m, 4H),

7,03 (dd, *J* = 5,0, 0,7, 1H), 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 $C_{19}H_{21}N_3OS$, 339,14; m/z encontrado, 340,10 $[M+H]^+$.

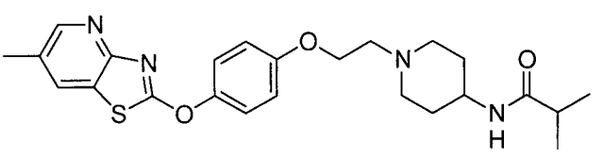
Ejemplo 139: *N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina.



El compuesto del título se preparó con métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8,48 (dd, *J* = 4,9, 1,6, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 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, 1H), 0,55-0,51 (m, 2H), 0,45-0,39 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{17}N_3O_2S$, 327,1; m/z encontrado, 328,1 $[M+H]^+$.

Los Ejemplos 140-254 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los ejemplos anteriores.

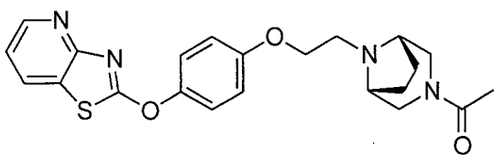
Ejemplo 140: 2-metil-*N*-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]propanamida.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,1, 2H), 5,28 (br s, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,81 (br s, 1H), 2,93 (d, *J*

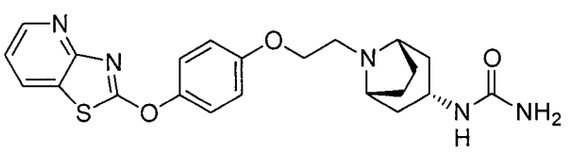
= 11,1, 2H), 2,81 (t, *J* = 5,7, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 3H), 1,91 d, *J* = 12,0, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,9, 6H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{30}N_4O_3S$, 454,20; m/z encontrado, 455,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 141: *meso*-2-{4-[2-(3-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



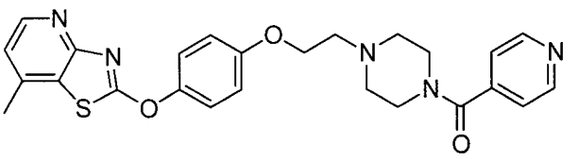
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,54 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,7, 2H), 4,18-4,14 (m, 3H), 3,40 (br s, 4H), 2,91 (br s, 1H), 2,79 (br s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (br s, 2H), 1,62 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_3S$, 424,16; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 142: Hidrocloruro de *meso*-1-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea.



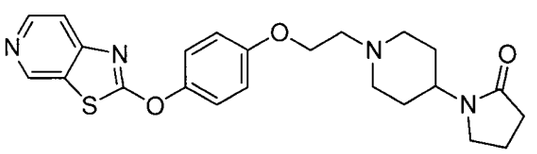
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 9,06 (d, *J* = 8,1, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4, 2H), 4,55 (br s, 2H), 4,25 (br s, 2H), 3,98 (br s, 1H), 3,61 (br s, 2H), 2,62-2,06 (m, 8H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_3S$, 439,17; m/z encontrado, 440,1 $[M+H]^+$.

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



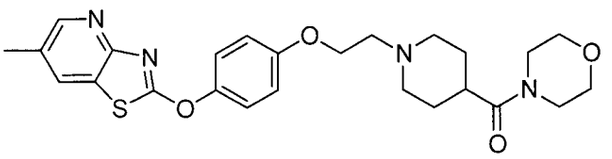
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,71 (d, *J* = 5,4, 2H), 8,44 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,01 (d, *J* = 4,8, 1H), 6,94 (d, *J* = 6,0, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,84 (br s, 2H), 3,43 (br s, 2H), 2,90 (br s, 2H), 2,71-2,58 (m, 4H), 2,49 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}N_5O_3S$, 475,17; m/z encontrado, 476,1 $[M+H]^+$.

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



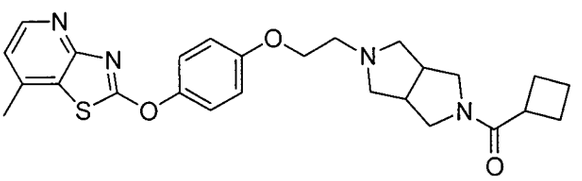
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,93 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,64 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,7, 2H), 7,02-6,99 (m, 2H), 4,16-4,01(m, 3H), 3,36 (t, *J* = 4,2, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H), 2,88 (br s, 2H), 2,43 (t, *J* = 4,2, 2H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_3S$, 438,17; m/z encontrado, 439,0 $[M+H]^+$.

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



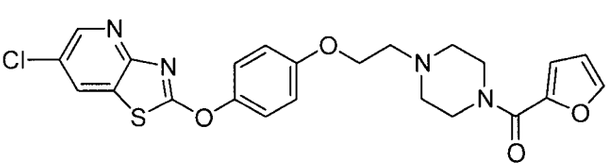
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,7, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4, 2H), 4,29 (br s, 2H), 3,68-3,53 (m, 7H), 3,24-3,08 (m, 5H), 2,68 (br s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,97 (br s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,50, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{30}N_4O_4S$, 482,20; m/z encontrado, 483,0 $[M+H]^+$.

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



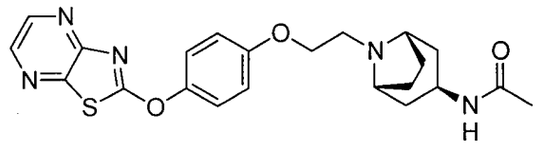
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,44 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,01 (d, *J* = 5,1, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,64-3,50 (m, 3H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,90 (br s, 6H), 2,48 (s, 5H), 2,39-2,29 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,04-1,87 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{30}N_4O_3S$, 478,20; m/z encontrado, 479,0 $[M+H]^+$.

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



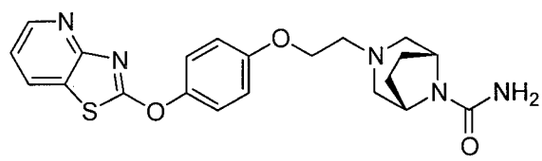
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,01-6,95 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 4,16 (br s, 2H), 3,87 (br s, 4H), 2,89 (br s, 2H), 2,68 (br s, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}ClN_4O_4S$, 484,10; m/z encontrado, 485,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 148: *meso*-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.



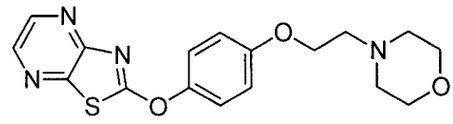
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,51 (br s, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,7, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,7, 2H), 5,37 (br s, 1H), 4,26 (br s, 3H), 3,56 (br s, 2H), 2,96 (br s, 2H), 2,09 (br s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_3S$, 439,17; m/z encontrado, 440,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 149: *meso*-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida.



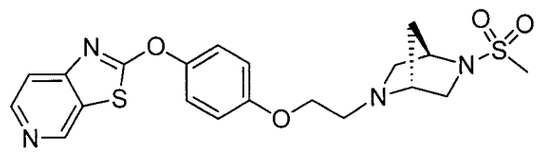
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,55 (d, *J* = 4,2, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,08 (m, 4H), 2,78-2,70 (m, 4H), 2,51 (d, *J* = 10,2, 2H), 1,90 (s, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_3S$, 425,152160644531; m/z encontrado, 426,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 150: 2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina.



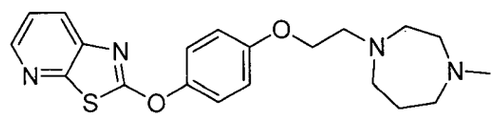
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,51 (br s, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,7, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,7, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,75 (t, *J* = 5,2, 4H), 2,83 (t, *J* = 5,7, 2H), 2,60 (br s, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{18}N_4O_3S$, 358,11; m/z encontrado, 359,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 151: 2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina.



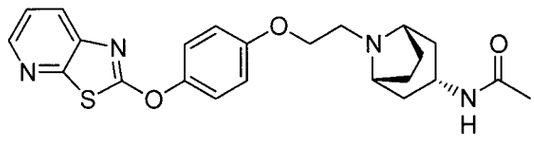
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,90 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 4,5, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,1, 2H), 6,55 (d, *J* = 8,4, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,26 (d, *J* = 9,3, 1H), 3,08 (br s, 3H), 2,87 (s, 4H), 1,78-1,24 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_4S_2$, 446,11; m/z encontrado, 447,1 $[M+H]^+$.

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



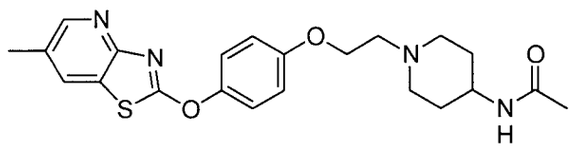
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (d, *J* = 4,5, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 8,7, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,99 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,90 (br s, 4H), 2,67 (br s, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,86 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{24}N_4O_2S$, 384,16; m/z encontrado, 385,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 153: *meso-N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (br s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,33-7,27 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 6,6, 2H), 5,83 (br s, 1H), 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 $C_{23}H_{26}N_4O_3S$, 438,17; m/z encontrado, 439,1 $[M+H]^+$.

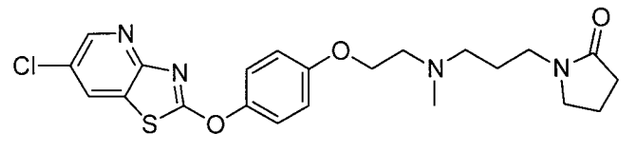
Ejemplo 154: *N*-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]acetamida.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,7, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,7, 2H), 5,47 (br s, 1H), 4,14 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,84-3,82 (m, 1H), 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 $C_{22}H_{26}N_4O_3S$, 426,17; m/z encontrado, 427,1 $[M+H]^+$.

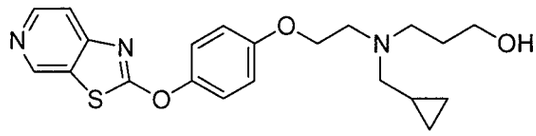
211

Ejemplo 155: 1-{3-[(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)(metil)amino]propil}pirrolidin-2-ona.



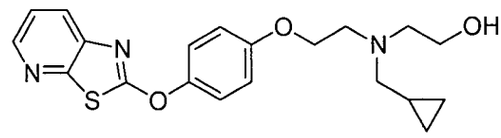
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,0, 2H), 6,95 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,42-3,30 (m, 4H), 2,85 (br s, 2H), 2,52 (br s, 2H), 2,37-2,34 (m, 5H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,77 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_4O_3S$, 460,13; m/z encontrado, 461,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 156: 3-[(ciclopropilmetil){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]propan-1-ol.



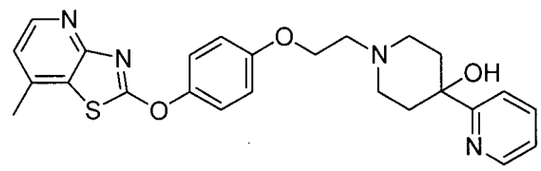
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,90 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,0, 2H), 6,99 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,13 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,1, 2H), 3,03 (t, *J* = 5,7, 2H), 2,89 (t, *J* = 5,4, 2H), 2,50 (d, *J* = 6,0, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 0,96-0,91 (m, 1H), 0,59-0,53 (m, 2H), 0,20-0,15 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}N_3O_3S$, 399,16; m/z encontrado, 400,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 157: 2-[(ciclopropilmetil){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]etanol.



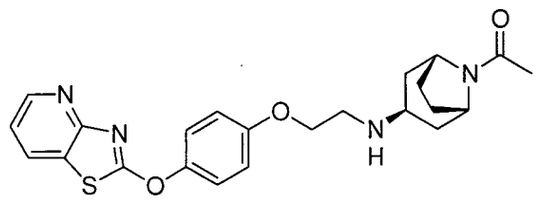
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,92 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,34-7,21 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,61 (t, *J* = 5,1, 2H), 3,05 (t, *J* = 5,7, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,4, 2H), 2,53 (d, *J* = 6,0, 2H), 0,93-0,87 (m, 1H), 0,57-0,51 (m, 2H), 0,17-0,12 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}N_3O_3S$, 385,15; m/z encontrado, 386,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 158: 1-(2-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol.



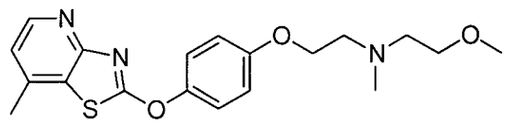
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,53 (d, *J* = 4,2, 1H), 8,44 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,5, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,0, 3H), 5,37 (br s, 1H), 4,22 (br s, 2H), 2,99 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,19 (br s, 2H), 1,68 (d, *J* = 13,2, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_3S$, 462,17; m/z encontrado, 463,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 159: *meso*-(3-*endo*)-8-acetil-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina.



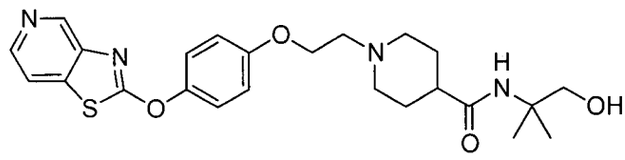
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,4, 2H), 4,62 (br s, 1H), 4,14-4,04 (m, 3H), 3,01-3,98 (m, 2H), 2,22-1,54 (m, 12H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_3S$, 438,17; m/z encontrado, 439,1 $[M+H]^+$.

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



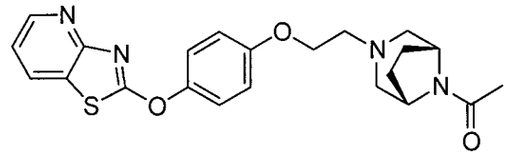
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,44 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,00 (d, *J* = 4,8, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,0, 2H), 3,52 (t, *J* = 5,4, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,89 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,72 (t, *J* = 5,4, 2H), 2,47(s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{23}N_3O_3S$, 373,15; m/z encontrado, 374,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 161: *N*-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenil]oxi}etil)piperidina-4-carboxamida.



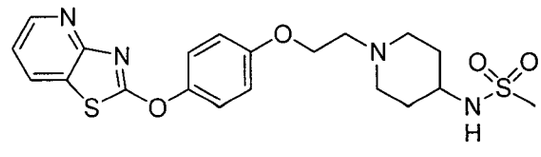
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,99 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,0, 2H), 6,98 (d, *J* = 9,0, 2H), 5,52 (br s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,13 (br s, 2H), 3,58 (d, *J* = 4,2, 2H), 3,08 (d, *J* = 11,1, 2H), 2,84 (br s, 2H), 2,30-1,60 (m, 7H), 1,29 (s, 6H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{30}N_4O_4S$, 470,20; m/z encontrado, 471,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 162: *meso*-2-{[4-({2-[8-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}oxi)fenil]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



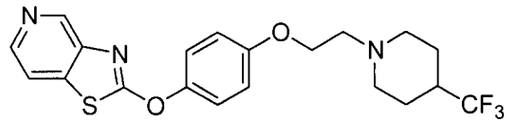
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,53 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,16 (d, *J* = 5,1, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,7, 2H), 4,61 (br s, 1H), 4,12-4,10 (m, 3H), 2,83-2,70 (m, 4H), 2,46-2,04 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,01-1,76 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_3S$, 424,16; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$.

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



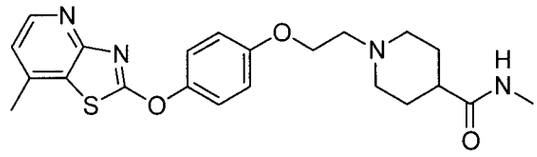
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (d, *J* = 3,6, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,93 (br s, 1H), 4,13 (t, *J* = 4,8, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 5,4, 2H), 2,24 (t, *J* = 11,4, 2H), 1,98 (d, *J* = 11,7, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{24}N_4O_4S_2$, 448,12; m/z encontrado, 449,1$[M+H]^+$.

Ejemplo 164: 2-{[4-({2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]etil}oxi)fenil]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,99 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,4, 1H), 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* = 11,4, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,7, 2H), 2,17-1,63 (m, 7H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}F_3N_3O_2S$, 423,12; m/z encontrado, 424,1$[M+H]^+$.

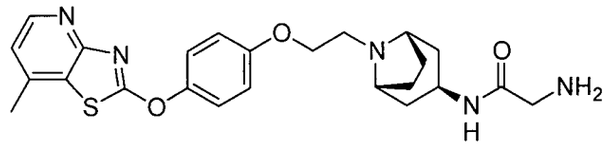
Ejemplo 165: *N*-metil-1-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenil}oxi)etil]piperidina-4-carboxamida.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,44 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,01 (d, *J* = 4,8, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,0, 2H), 5,57 (br s 1H), 4,14 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,08 (d, *J* =

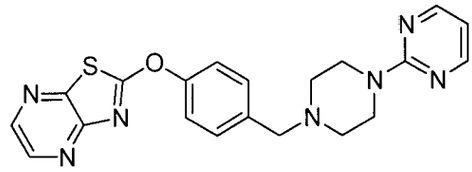
11,1, 2H), 2,84-2,80 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_3S$, 426,17; m/z encontrado, 427,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 166: Hidrocloruro de *meso-N*-{(3-*endo*)-8-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenil}oxi)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}glicinamida.



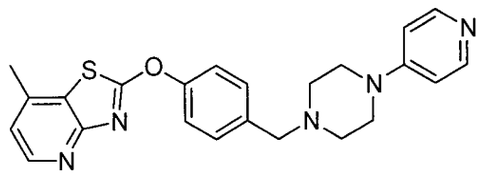
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,36 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,20 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,46 (br s, 2H), 4,16 (br s, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,0, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,59 (br s, 2H), 2,58-2,40 (m, 9H), 2,20 (d, *J* = 16,2, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}N_5O_3S$, 467,20; m/z encontrado, 468,1 $[M+H]^+$.

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



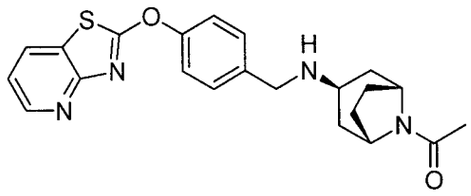
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,53 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 13,2, 3H), 7,47 (br s, 2H), 7,39 (br s, 2H), 6,49 (br s, 1H), 3,87 (br s, 4H), 3,59 (br s, 2H), 2,54 (br s, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{19}N_7OS$, 405,14; m/z encontrado, 406,1 $[M+H]^+$.

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



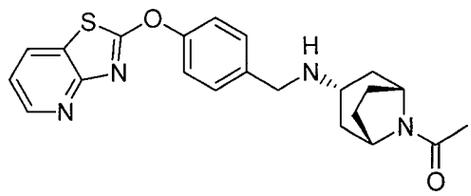
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,45 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,1, 2H), 7,42 (dd, *J* = 13,2, 5,1, 4H), 7,03 (d, *J* = 4,5, 1H), 6,67 (d, *J* = 5,4, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,53 (br s, 4H), 2,59 (br s, 4H), 2,51 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_5OS$, 417,16; m/z encontrado, 418,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 169: *meso*-(3-*endo*)-8-acetil-*N*-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenil]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina.



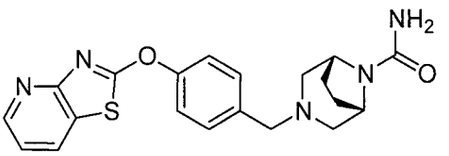
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,53 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,40-7,30 (m, 4H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,10 (br s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,04 (t, *J* = 5,1, 1H), 2,32-1,85 (m, 9H), 1,77-1,62 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrado, 409,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 170: *meso*-(3-*exo*)-8-acetil-*N*-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenil]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina.



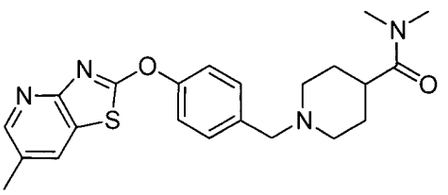
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,55 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,16 (br s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,07-1,88 (m, 7H), 1,79-1,38 (m, 5H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrado, 409,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 171: *meso*-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenil]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida.



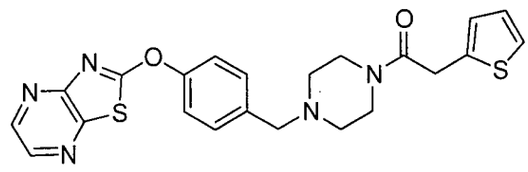
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,55 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,24-7,18 (m, 1H), 4,44 (br s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,65 (d, *J* = 10,5, 2H), 2,37 (d, *J* = 10,8, 2H), 1,98-1,91 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_5O_2S$, 395,14; m/z encontrado, 396,0 $[M+H]^+$.

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



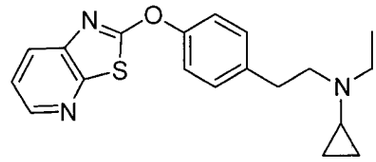
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,39 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,38 (br s, 4H), 3,55 (br s, 2H), 3,06-2,90 (m, 7H), 2,55-2,40 (m, 4H), 2,04-1,88 (m, 4H), 1,72-1,60 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_2S$, 410,18; m/z encontrado, 411,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 173: 2-[(4-{[4-(2-tienilacetil)piperazin-1-il]metil}fenil)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina.



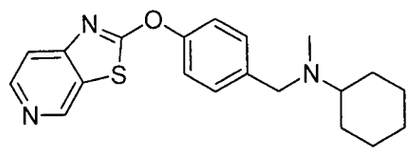
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,52 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,69 (br s, 2H), 3,54 (br s, 4H), 2,50-2,35 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}N_5O_2S_2$, 451,11; m/z encontrado, 452,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 174: *N*-etil-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenil]etil}ciclopropanamina.



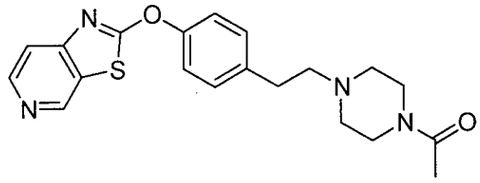
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (d, *J* = 4,5, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 2,92-2,70 (m, 6H), 1,56 (br s, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,12 (br s, 2H), 0,53-0,44 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{21}N_3OS$, 339,14; m/z encontrado, 340,5 $[M+H]^+$.

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



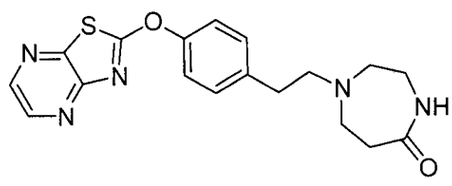
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,92 (s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (br s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,00-1,79 (m, 4H), 1,77-1,55 (m, 2H), 1,40-1,15 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}N_3OS$, 353,16; m/z encontrado, 354,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 176: 2-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina.



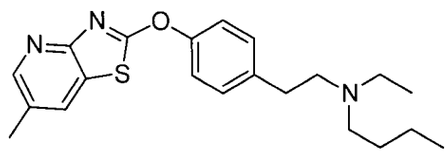
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,93 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,62 (d, J = 4,8, 1H), 7,40-7,28 (m, 4H), 3,66 (br s, 2H), 3,51 (br s, 2H), 2,87 (br s, 2H), 2,70-2,50 (m, 6H), 2,11 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_2S$, 382,15; m/z encontrado, 405,1 [M+Na]+.

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



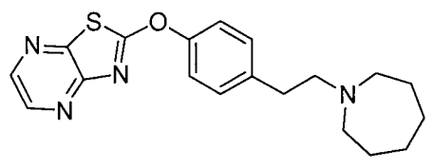
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,55 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 4H), 3,11-2,67 (m, 12H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_5O_2S$, 369,13; m/z encontrado, 370,1 $[M+H]^+$.

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



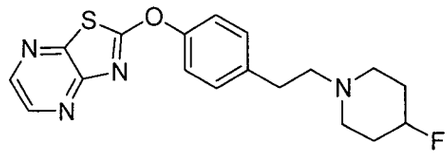
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 4H), 2,86-2,69 (m, 6H), 2,69 (t, *J* = 7,8, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 6,9, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,2, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{27}N_3OS$, 369,19; m/z encontrado, 370,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 179: 2-{[4-(2-azepan-1-iletil)fenil]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina.



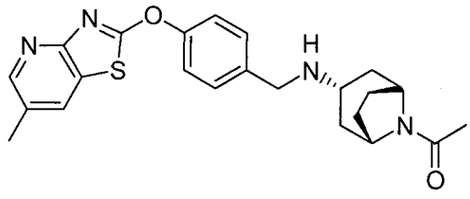
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 4H), 2,94-2,82 (m, 8H), 1,77-1,71 (m, 8H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{22}N_4OS$, 354,15; m/z encontrado, 355,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 180: 2-({4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenil}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina.



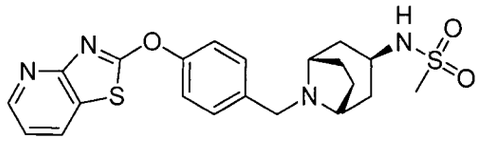
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,55 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,43-7,40 (m, 4H), 4,85-4,65 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,09-1,85 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}FN_4OS$, 358,13; m/z encontrado, 359,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 181: *meso*-(3-*exo*)-8-acetil-*N*-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenil}metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,37 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (br s, 4H), 4,69 (br s, 1H), 4,14 (br s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06-1,87 (m, 7H), 1,77-1,37 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z encontrado, 423,0 $[M+H]^+$.

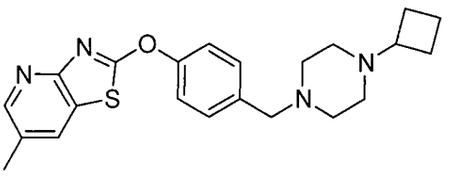
Ejemplo 182: *meso*-*N*-[(3-*endo*)-8-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenil]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,60 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,1, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 4,67 (br, s, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H),

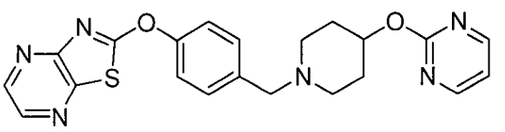
3,60 (br s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 3,00 (br s, 3H), 2,35-2,16 (m, 4H), 1,97-1,77 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$, 444,13; m/z encontrado, 445,0 $[M+H]^+$.

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



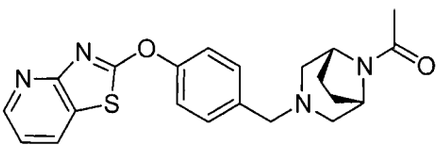
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37 (br s, 4H), 3,59 (br s, 2H), 3,05 (br s, 2H), 2,75 (br s, 7H), 2,43-2,35 (m, 5H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,91-1,67 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4OS$, 394,18; m/z encontrado, 395,0 $[M+H]^+$.

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



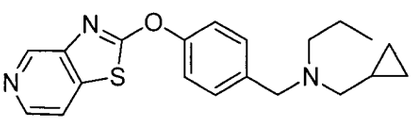
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,52-8,50 (m, 3H), 8,35 (d, J = 2,1, 1H), 7,47 (br s, 2H), 7,37 (d, J = 8,1, 2H), 6,92 (t, J = 4,5, 1H), 5,12 (br s, 1H), 3,61 (br s, 2H), 2,84 (br s, 2H), 2,41 (br s, 2H), 2,10-1,97 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}N_6O_2S$, 420,14; m/z encontrado, 421,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 185: *meso*-2-[(4-{[8-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metil}fenil)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



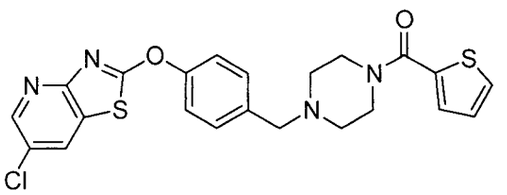
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (d, *J* = 3,9, 1H), 8,12-8,03 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,75-3,71 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,55 (d, *J* = 9,9, 1H), 2,42 (d, *J* = 10,2, 1H), 2,25-1,85 (m, 7H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z encontrado, 395,1 $[M+H]^+$.

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



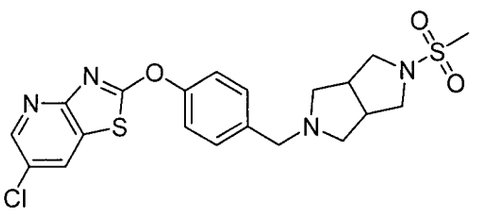
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,86 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,70-2,45 (m, 4H), 1,67-1,59 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,2, 4H), 0,60 (d, *J* = 7,8, 2H), 0,19 (d, *J* = 4,5, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}N_3OS$, 353,16; m/z encontrado, 354,2 $[M+H]^+$.

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



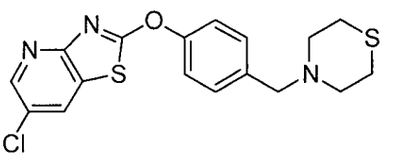
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,51 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,45-7,28 (m, 6H), 7,07-7,04 (m, 1H), 3,80 (br s, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,54 (br s, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}ClN_4O_2S_2$, 470,06; m/z encontrado, 471,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 188: 6-Cloro-2-[(4-{[5-(metilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]metil}fenil)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



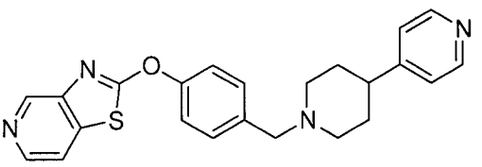
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,51 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,12 (d, J = 9,9, 2H), 2,92-2,87 (m, 5H), 2,69 (s, 2H), 2,48 (d, J = 9,0, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}ClN_4O_3S_2$, 464,07; m/z encontrado, 465,1 $[M+H]^+$.

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



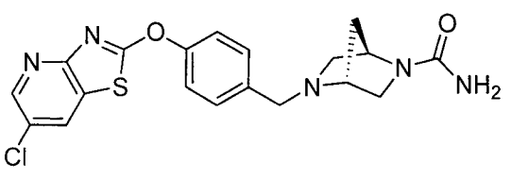
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,48 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,92-2,69 (m, 8H). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{16}ClN_3OS_2$, 377,04; m/z encontrado, 378,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 190: 2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenil}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina.



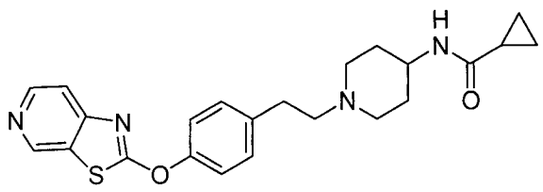
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 9,00 (s, 1H), 8,52 (d, J = 3,6, 2H), 8,45 (d, J = 5,1, 1H), 7,66 (d, J = 5,4, 1H), 7,48 (d, J = 8,1, 2H), 7,36 (d, J = 8,4, 2H), 7,17 (d, J = 5,1, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,12 (d, J = 11,1, 2H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}N_4OS$, 402,15; m/z encontrado, 403,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 191: (1*R*,4*R*)-5-({4-[(6-Cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenil}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



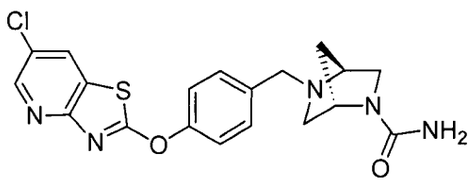
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4, 2H), 7,41 (d, J = 8,4, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,57 (d, J = 10,2, 1H), 2,97 (d, J = 10,2, 1H), 2,83 (d, J = 10,2, 1H), 2,02 (d, J = 9,0, 1H), 1,84 (d, J = 9,9, 1H), 1,28 (br s, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{18}ClN_5O_2S$, 415,09; m/z encontrado, 416,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 192: *N*-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenil]etil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida.



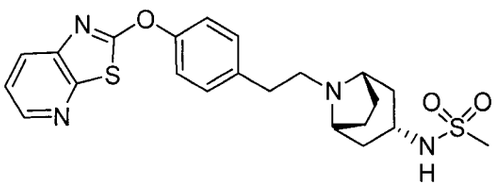
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,97 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 4H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,68 (br s, 2H), 2,26 (br s, 2H), 1,96 (d, *J* = 11,7, 2H), 1,80-1,50 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 1H), 0,83-0,72 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z encontrado, 423,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 193: (1*S*,4*S*)-5-({4-[(6-Cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenil}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



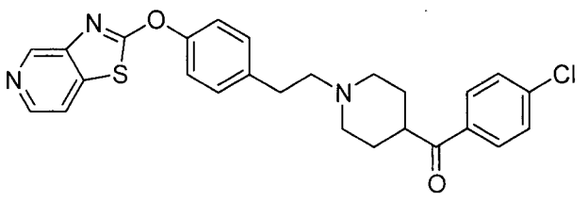
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,51 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,42 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,1, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,66 (d, *J* = 10,2, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,15 (d, *J* = 7,6, 1H), 1,96 (d, *J* = 9,9, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{18}ClN_5O_2S$, 415,09; m/z encontrado, 416,8 $[M+H]^+$.

Ejemplo 194: *meso-N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida.



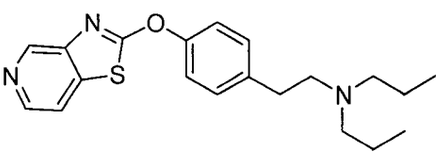
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 4,16 (br s, 1H), 3,65 (br s, 1H), 3,36 (br s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 4H), 1,73-1,65 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_3S_2$, 458,14; m/z encontrado, 459,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 195: (4-clorofenil)(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenil]etil}piperidin-4-il)metanona.



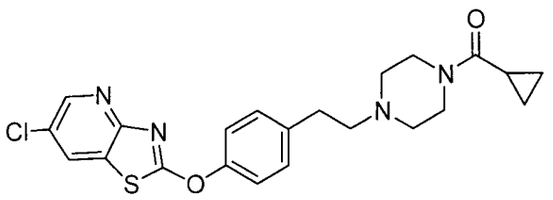
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,85 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,0 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,94 (d, *J* = 4,5, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,8, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 4H), 3,44 (s, 1H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,92 (d, *J* = 7,5, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}ClN_3O_2S$, 477,13; m/z encontrado, 478,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 196: *N*-propil-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenil]etil}propan-1-amina.



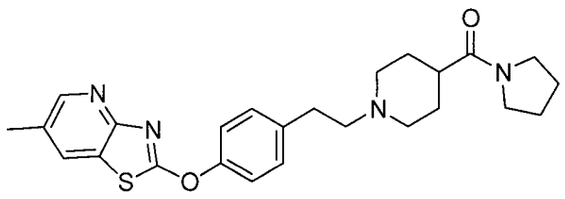
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,97 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,7, 1H), 7,65 (d, J = 5,4, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 2,86-2,74 (m, 4H), 2,54 (t, J = 7,8, 4H), 1,59-1,51 (m, 4H), 0,96-0,91 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{25}N_3OS$, 355,17; m/z encontrado, 356,1 $[M+H]^+$.

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



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (d, J = 2,4, 1H), 7,99 (d, J = 2., 1H), 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, 1H), 1,01-0,99 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClN_4O_2S$, 442,12; m/z encontrado, 443,1 $[M+H]^+$.

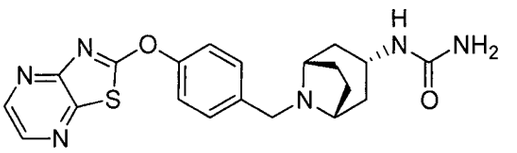
Ejemplo 198: 6-metil-2-[(4-{2-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil}fenil)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 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),

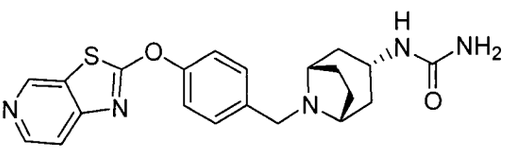
1,97-1,76 (m, 10H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{30}N_4O_2S$, 450,21; m/z encontrado, 451,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 199: *meso*-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea.



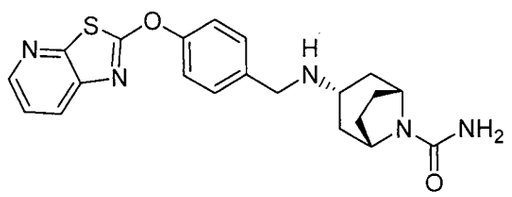
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,51 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4, 2H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,19 (br s, 2H), 2,16 (br s, 4H), 1,96 (d, *J* = 7,5, 2H), 1,65 (d, *J* = 14,4, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_6O_2S$, 410,15; m/z encontrado, 411,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 200: *meso*-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea.



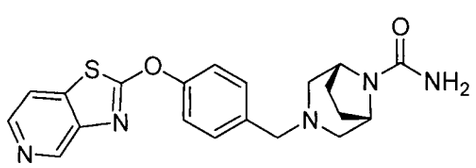
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,97 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,1, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,62 (br s, 2H), 3,20 (br s, 2H), 2,14 (br s, 4H), 1,96 (d, *J* = 7,5, 2H), 1,65 (d, *J* = 14,4, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z encontrado, 410,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 201: *meso*-(3-*exo*)-3-{[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencil]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida.



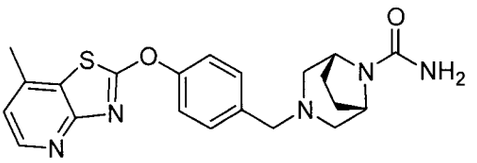
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,43 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,4, 2H), 4,30 (br s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,22-3,05 (m, 1H), 1,98 (d, *J* = 7,5, 4H), 3,46 (d, *J* = 7,5, 2H), 1,71-1,59 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z encontrado, 410,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 202: *meso*-3-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida.



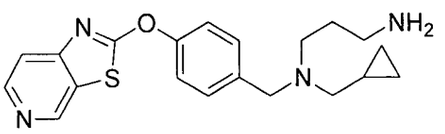
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9,00 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,8, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,8, 2H), 4,41 (br s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,67 (d, *J* = 10,2, 2H), 2,40 (d, *J* = 10,2, 2H), 2,01-1,93 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_5O_2S$, 395,14; m/z encontrado, 396,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 203: *meso*-3-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida.



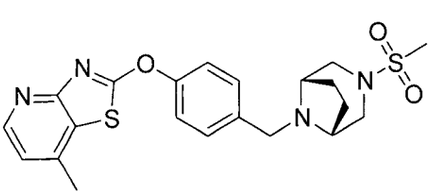
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,43 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,36 (br s, 3H), 7,25 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,39 (br s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,50 (br s, 2H), 2,65 (d, *J* = 10,5, 1H), 2,50 (br s, 3H), 2,37 (d, *J* = 10,5, 1H), 2,04-1,91 (m, 3H), 1,26-1,21 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z encontrado, 410,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 204: hidrocloruro de *N*-(Ciclopropilmetil)-*N*-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencil]propano-1,3-diamina.



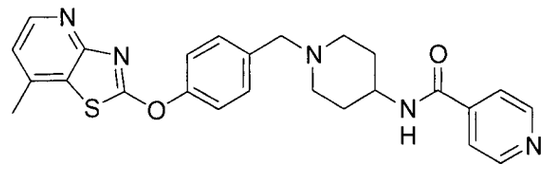
^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): 9,46 (s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 7,86 (br s, 2H), 7,75 (br s, 2H), 4,73 (br s, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,33-3,23 (m, 4H), 2,37 (br s, 2H), 1,39-1,31 (m, 1H), 0,95 (br s, 2H), 0,54 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{24}N_4OS$, 368,17; m/z encontrado, 369,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 205: *meso*-7-metil-2-(4-{[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



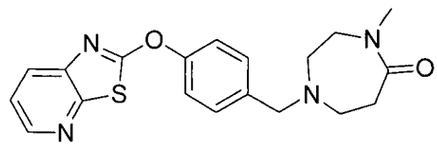
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,44 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,55-7,38 (m, 4H), 7,02 (br s, 1H), 3,53 (br s, 2H), 3,43 (d, *J* = 9,6, 2H), 3,27 (br s, 2H), 2,96 (d, *J* = 10,2, 2H), 2,78 (br s, 3H), 2,51 (br s, 3H), 2,01 (br s, 2H), 1,90 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$, 444,13; m/z encontrado, 445,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 206: *N*-(1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencil}piperidin-4-il)piridina-4-carboxamida.



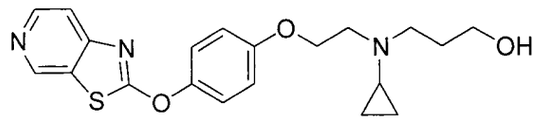
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,77 (d, *J* = 5,7, 2H), 8,46 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,0, 2H), 7,56 (br s, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,06 (d, *J* = 4,8, 1H), 6,38 (br s, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,81 (br s, 2H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,15 (br s, 2H), 2,54 (s, 4H), 2,12-1,97 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}N_5O_2S$, 459,17; m/z encontrado, 460,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 207: 4-metil-1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencil]-1,4-diazepan-5-ona.



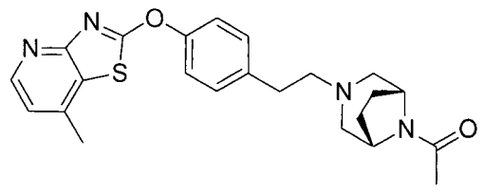
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,8, 3H), 3,61 (br s, 2H), 3,45 (br s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,68-2,62 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{20}N_4O_2S$, 368,13; m/z encontrado, 369,2 $[M+H]^+$.

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



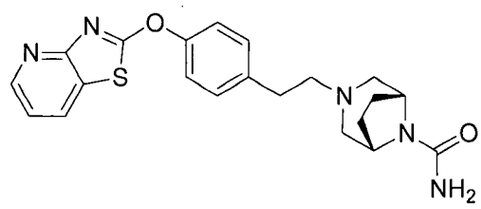
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,99 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,10 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,25 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,67 (t, *J* = 6,3, 2H), 3,11 (t, *J* = 5,7, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 2H), 0,63-0,50 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}N_3O_3S$, 385,15; m/z encontrado, 386,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 209: *meso*-2-(4-{2-[8-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



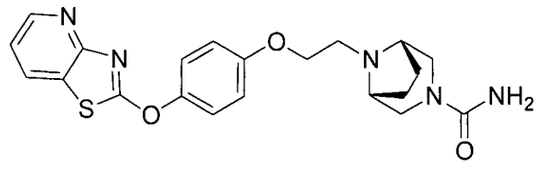
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,26 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,09 (d, *J* = 5,1, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,10 (br s, 1H), 2,76 (d, *J* = 6,9, 2H), 2,70 (d, *J* = 11,1, 2H), 2,59 (d, *J* = 5,1, 1H), 2,54 (d, *J* = 6,9, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,98-1,70 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z encontrado, 423,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 210: Hidrocloruro de *meso*-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida.



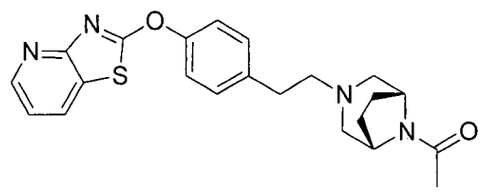
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,44 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,43-7,29 (m, 4H), 3,78 (d, *J* = 14,4, 4H), 3,19 (s, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,10 (br s, 2H), 1,82 (d, *J* = 8,1, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z encontrado, 410,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 211: *meso*-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida.



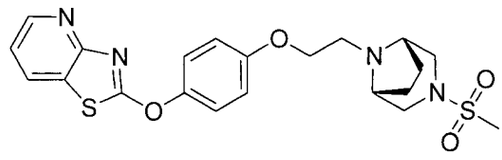
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,52 (d, *J* = 5,1, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 9,3, 2H), 4,24 (d, *J* = 5,4, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,46 (br s, 1H), 3,18-3,11 (m, 3H), 2,89 (d, *J* = 5,4, 2H), 2,07 (d, *J* = 9,6, 2H), 1,73 (d, *J* = 7,8, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_3S$, 425,15; m/z encontrado, 426,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 212: *meso*-2-(4-{2-[8-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



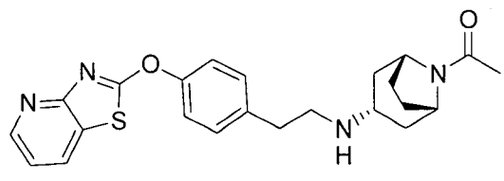
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,38 (d, *J* = 4,2, 1H), 8,19 (d, *J* = 6,9, 1H), 7,31-7,21 (m, 5H), 4,44 (br s, 1H), 4,11 (br s, 1H), 2,78-2,68 (m, 4H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,80-1,69 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 213: *meso*-2-(4-{2-[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



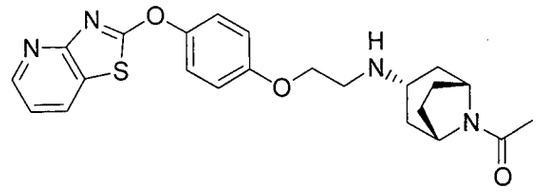
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,56-8,54 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,3, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 4H), 2,99 (d, *J* = 9,3, 2H), 2,69 (br s, 5H), 2,04-1,86 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_4S_2$, 460,12; m/z encontrado, 461,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 214: *meso*-(3-*exo*)-8-acetil-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenil]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina.



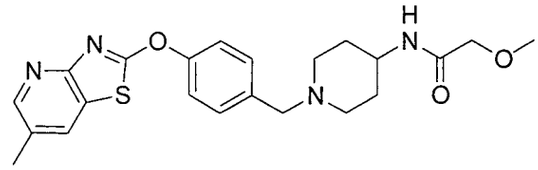
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,47 (d, *J* = 3,9, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,36-7,30 (m, 5H), 4,60 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,23-3,05 (m, 1H), 2,85-2,69 (m, 4H), 2,28 (s, 1H), 2,28-1,56 (m, 9H), 1,47-1,27 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z encontrado, 423,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 215: Hidrocloruro de *meso*-(3-*exo*)-8-acetil-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina.



^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 9,05 (dd, *J* = 8,1, 1,5, 1H), 8,76 (dd, *J* = 6,0, 1,5, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,3, 2H), 7,26 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,43-4,39 (m, 2H), 3,92 (br s, 1H), 3,60-3,58 (m, 2H), 2,23-2,20 (m, 6H), 2,07-1,82 (m, 5H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_3S$, 438,17; m/z encontrado, 439,1 $[M+H]^+$.

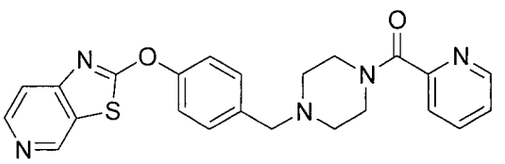
Ejemplo 216: 2-metoxi-*N*-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencil}piperidin-4-il)acetamida.



^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,90 (d, *J*

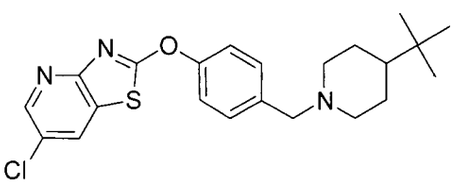
= 11,7, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_3S$, 426,17; m/z encontrado, 427,1 $[M+H]^+$.

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



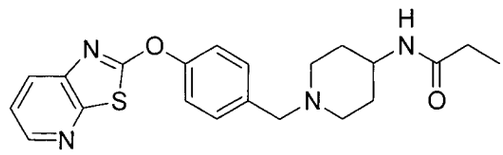
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,99 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,8, 1H), 7,68-7,49 (m, 5H), 7,41 (d, *J* = 8,4, 2H), 3,84 (br s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,51 (br s, 2H), 2,63 (br s, 2H), 2,51 (br s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}N_5O_2S$, 431,14; m/z encontrado, 432,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 218: 2-{4-[(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



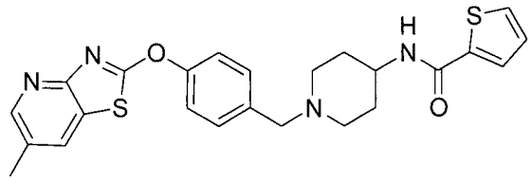
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 (br s, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,1, 2H), 3,51 (br s, 2H), 2,95 (br s, 2H), 1,91 (br s, 2H), 1,65 (d, *J* = 12,6, 2H), 1,32 (br s, 2H), 0,99 (br s, 1H), 0,86 (s, 9H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_3OS$, 415,15; m/z encontrado, 416,2 $[M+H]^+$.

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



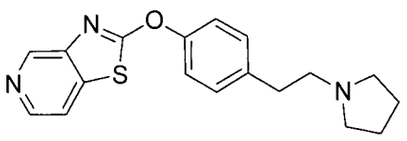
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,39 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,51-7,35 (m, 5H), 3,58-3,45 (m, 3H), 2,89 (br s, 2H), 2,18-2,12 (m, 4H), 1,83 (br s, 2H), 1,52 (d, *J* = 11,4, 2H), 1,13-1,07 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_2S$, 396,16; m/z encontrado, 397,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 220: *N*-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencil}piperidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida.



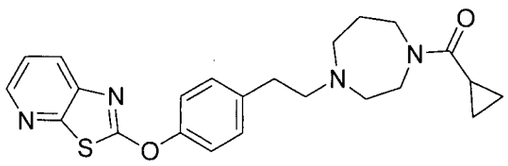
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,3, 1H), 7,59 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,46 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,8, 2H), 7,07 (t, *J* = 3,9, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,93 (d, *J* = 11,4, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 11,4, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_2S_2$, 464,13; m/z encontrado, 465,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 221: 2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina.



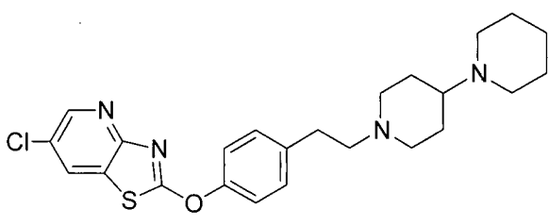
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,81 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,45-7,36 (m, 4H), 3,23-3,01 (m, 8H), 1,97 (br s, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3OS$, 325,12; m/z encontrado, 326,1 $[M+H]^+$.

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



^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,41 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,01 (d, *J* = 6,9, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 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 $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z encontrado, 423,2 $[M+H]^+$.

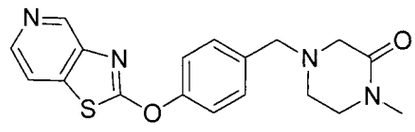
Ejemplo 223: 1'-(2-{4-[(6-Cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenil}etil)-1,4'-bipiperidina.



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,4, 1H), 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

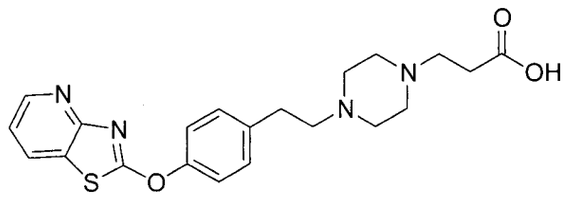
(m, 12H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}ClN_4OS$, 456,18; m/z encontrado, 457,1 $[M+H]^+$

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



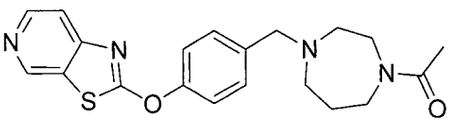
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,97 (br s, 1H), 8,41 (d, *J* = 3,3, 1H), 7,62 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,31 (t, *J* = 5,4, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = 5,4, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{18}N_4O_2S$, 354,12; m/z encontrado, 355,0 $[M+H]^+$.

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



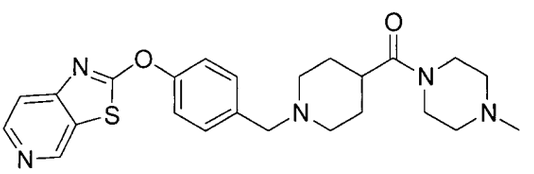
^1H NMR (300 MHz, D_2O): 8,34-8,29 (m, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,8, 3H), 3,18-3,07 (m, 12H), 2,95 (d, *J* = 8,1, 2H), 2,53-2,49 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_3S$, 412,16; m/z encontrado, 413,2 $[M+H]^+$.

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



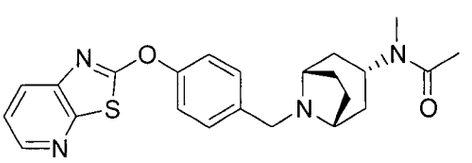
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,99 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4, 2H), 3,73 (d, *J* = 6,0, 2H), 3,65-3,60 (m, 4H), 2,79 (d, *J* = 4,8, 2H), 2,71 (d, *J* = 4,8, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 2H), MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_2S$, 382,15; m/z encontrado, 383,2 $[M+H]^+$.

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



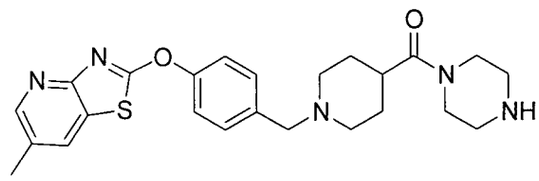
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,98 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,51-8,48 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4, 2H), 3,60 (s, 6H), 2,98 (d, *J* = 9,9, 2H), 2,69 (br s, 1H), 2,44 (d, *J* = 13,8, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (t, *J* = 11,4, 2H), 1,86-1,73 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}N_5O_2S$, 451,20; m/z encontrado, 452,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 228: *meso*-*N*-metil-*N*-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida.



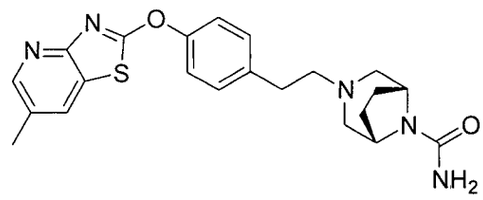
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (d, *J* = 3,3, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 3H), 3,49-3,45 (m, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,76 (d, *J* = 17,7, 2H), 2,31-2,17 (m, 5H), 2,03 (d, *J* = 15,3, 2H), 1,57-1,51 (m, 3H), 1,36-1,15 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z encontrado, 423,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 229: Hidrocloruro de 6-metil-2-(4-{[4-(piperazin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



^{1}H 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 $C_{24}H_{29}N_5O_2S$, 451,20; m/z encontrado, 452,2 $[M+H]^+$.

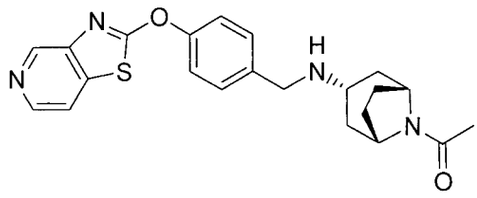
Ejemplo 230: *meso*-3-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenil}etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida.



^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,34 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,8, 1H), 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,

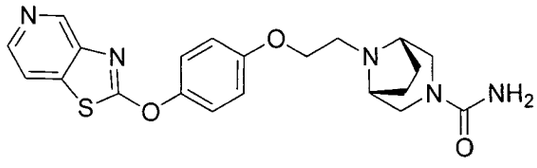
3H), 2,34 (d, *J* = 10,5, 2H), 1,85(d, *J* = 1,8, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_2S$, 423,17; m/z encontrado, 424,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 231: *meso*-(3-*exo*)-8-acetil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina.



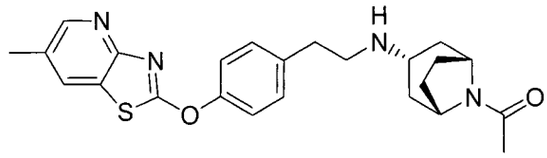
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,96 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,62 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,14 (br s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,81-3,04 (m, 1H), 2,10-1,22 (m, 11H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 232: *meso*-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida.



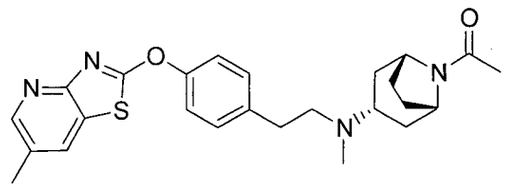
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 9,18 (br s, 1H), 8,75 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,22 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,55-4,51 (m, 2H), 4,31 (br s, 2H), 4,05 (d, *J* = 13,8, 2H), 3,68 (br s, 2H), 3,55 (d, *J* = 13,8, 2H), 2,55-2,35 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_3S$, 425,15; m/z encontrado, 426,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 233: *meso*-(3-*exo*)-8-acetil-*N*-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina.



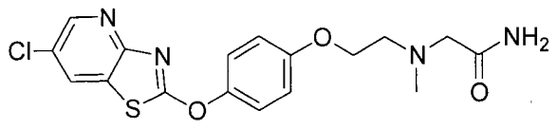
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,44 (br s, 4H), 4,70-4,68 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 2H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,14-1,50 (m, 11H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{28}N_4O_2S$, 436,19; m/z encontrado, 437,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 234: *meso*-(3-*exo*)-8-acetil-*N*-metil-*N*-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenil}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina.



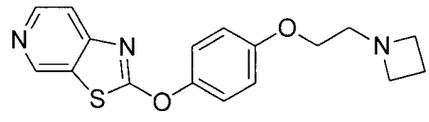
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,35 (d, J = 1,8, 1H), 8,15 (d, J = 1,2, 1H), 7,43-7,35 (m, 4H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,61 (m, 8H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{30}N_4O_2S$, 450,21; m/z encontrado, 451,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 235: N^2-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-N^2-metilglicinamida.



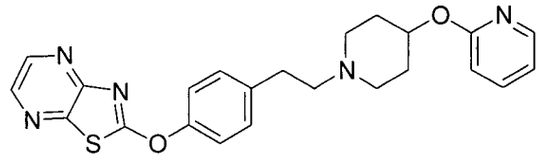
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8,51 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,0, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,7, 2H), 5,47 (br s, 1H), 4,12 (br s, 2H), 3,22 (br s, 2H), 2,96 (br s, 2H), 2,49 (br s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{17}ClN_4O_3S$, 392,07; m/z encontrado, 393,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 236: 2-[4-(2-azetidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina.



^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,95 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,64 (d, *J* = 5,4, 1H), 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 $C_{17}H_{17}N_3O_2S$, 327,11; m/z encontrado, 328,1 $[M+H]^+$.

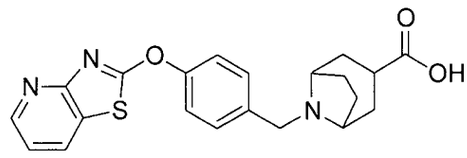
Ejemplo 237: 2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina.



^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,50 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,08 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,1, 1H), 5,13-5,02 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 4H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,50-2,44

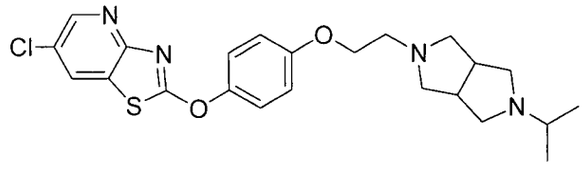
(m, 2H), 2,18-2,05 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_5O_2S$, 433,16; m/z encontrado, 434,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 238: Hidrocloruro de ácido *meso*-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico.



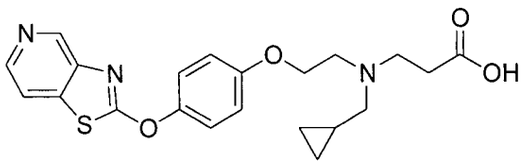
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,49 (d, *J* = 3,9, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,2, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,2, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,01 (br s, 2H), 2,93 (br s, 1H), 2,46 (br s, 2H), 2,22-1,95 (m, 6H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}N_3O_3S$, 395,13; m/z encontrado, 396,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 239: 6-cloro-2-(4-{2-[5-(1-metiletil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



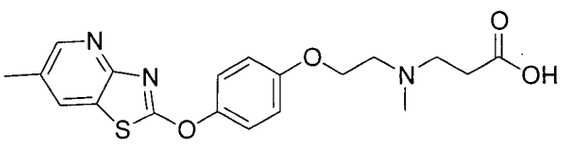
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (d, *J* = 2,1, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,7, 2H), 2,90-2,82 (m, 4H), 2,71-2,66 (m, 4H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,3, 6H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClN_4O_2S$, 458,15; m/z encontrado, 459,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 240: *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-beta-alanina.



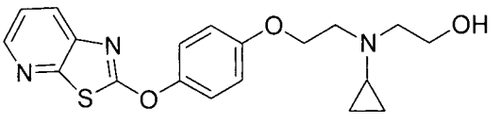
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,85 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,20 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,46 (t, *J* = 4,8, 2H), 3,72 (t, *J* = 4,8, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,3, 2H), 3,20 (d, *J* = 7,5, 2H), 2,65 (t, *J* = 6,3, 2H), 1,31-1,26 (m, 1H), 0,83-0,75 (m, 2H), 0,58-0,45 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_3O_4S$, 413,14; m/z encontrado, 414,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 241: *N*-metil-*N*-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-beta-alanina.



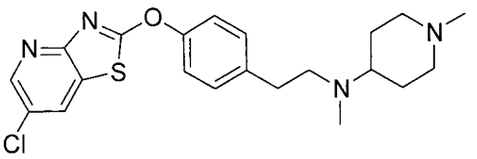
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 10,27 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,7, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4, 2H), 4,28 (br s, 2H), 3,35 (br s, 2H), 3,21 (br s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,65 (br s, 2H), 2,41 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{21}N_3O_4S$, 387,13; m/z encontrado, 388,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 242: 2-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)etanol.



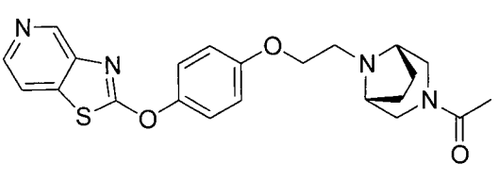
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,38 (d, *J* = 3,3, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,9, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,06 (d, *J* = 9,0, 2H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,72 (t, *J* = 6,3, 2H), 3,11 (t, *J* = 5,7, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 0,57-0,47 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{21}N_3O_3S$, 371,13; m/z encontrado, 372,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 243: *N*-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenil}etil)-*N*,1-dimetilpiperidin-4-amina.



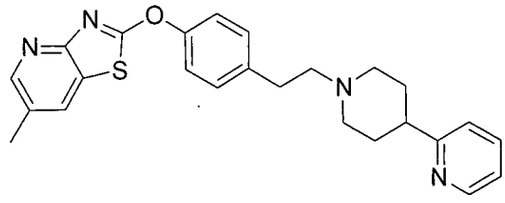
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,51 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,45-7,37 (m, 4H), 3,02-2,83 (m, 7H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4OS$, 416,14; m/z encontrado, 417,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 244: *meso*-2-(4-{2-[3-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina.



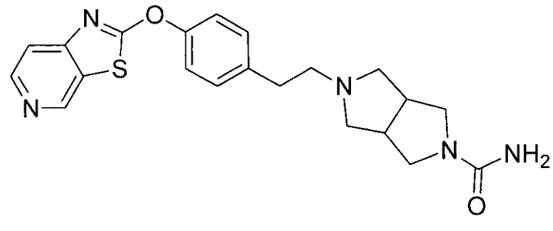
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,85 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,10 (d, *J* = 9,3, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,11 (d, *J* = 12,9, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 3H), 2,96-2,85 (m, 3H), 2,20-1,95 (m, 5H), 1,69-1,59 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_3S$, 424,16; m/z encontrado, 425,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 245: 6-metil-2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



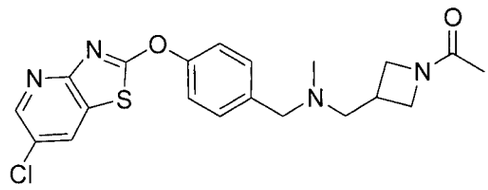
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,45 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}N_4OS$, 430,18; m/z encontrado, 431,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 246: 5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenil]etil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida.



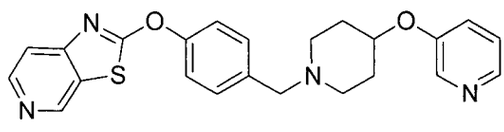
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,99 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,67 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,7, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,36-3,15 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 6H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,49 (d, *J* = 6,0, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z encontrado, 410,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 247: 1-(1-acetilazetidin-3-il)-*N*-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencil}-*N*-metilmetanamina.



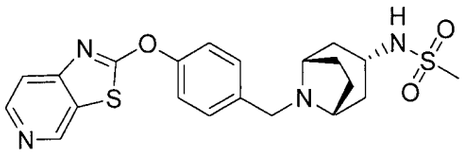
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,50 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,62(d, *J* = 8,7, 2H), 4,48-4,42 (m, 3H), 4,25-4,04 (m, 2H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,60 (br s, 2H), 3,38-3,26 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}ClN_4O_2S$, 416,11; m/z encontrado, 417,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 248: 2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina.



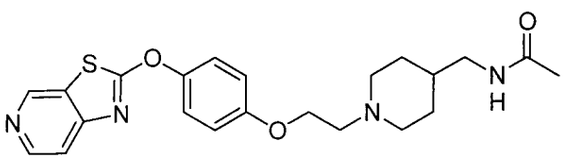
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,99 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,4, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,7, 1H), 8,12 (d, *J* = 4,2, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,48-7,34 (m, 4H), 4,56-4,53 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,06-2,05 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}N_4O_2S$, 418,15; m/z encontrado, 419,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 249: *meso-N*-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}metanosulfonamida.



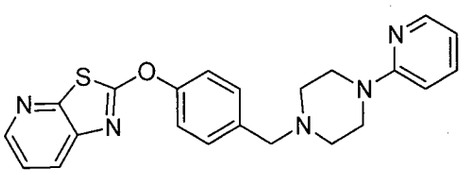
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8,93 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,4, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4, 2H), 4,25 (br s, 1H), 3,67-3,58 (m, 3H), 3,28 (br s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 4H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$, 444,13; m/z encontrado, 445,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 250: *N*-[(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)metil]acetamida.



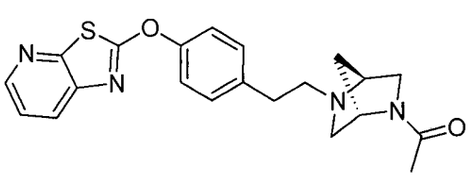
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,97 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,67 (d, *J* = 5,7, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,10 (d, *J* = 9,3, 2H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 4H), 2,95 (br s, 2H), 2,29 (br s, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 12,6, 2H), 1,58 (br s, 1H), 1,39-1,32 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_3S$, 426,17; m/z encontrado, 427,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 251: 2-{4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina.



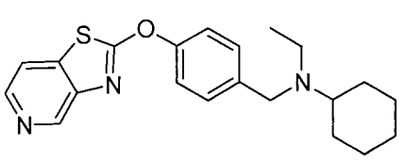
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,42 (d, *J* = 5,1, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,3, 1H), 8,02 (d, *J* = 6,9, 1H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,44 (d, *J* = 12,6, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,57-3,50 (m, 5H), 2,65-2,62 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}N_5OS$, 403,15; m/z encontrado, 404,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 252: 2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina.



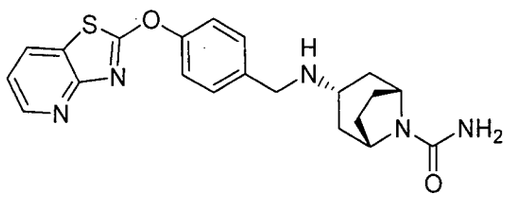
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,44 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,7, 2H), 4,71 (s, 0,5H), 4,50 (s, 0,5H), 3,76-3,62 (m, 3H), 3,48-3,26 (m, 2H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,04 (s, 2H), 2,01-1,78 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z encontrado, 395,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 253: *N*-etil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencil]ciclohexanamina.



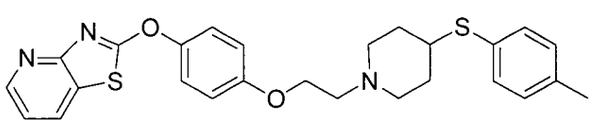
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9,00 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 4,8, 1H), 7,62 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,4, 2H), 3,64 (br s, 2H), 2,54 (t, *J* = 6,6, 3H), 1,81 (br s, 4H), 1,63 (d, *J* = 11,4, 1H), 1,27-1,06 (m, 5H), 1,01-0,96 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}N_3OS$, 367,18; m/z encontrado, 368,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 254: *meso*-(3-*exo*)-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida.



^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,52 (d, *J* = 3,6, 1H), 8,33 (d, *J* = 6,3, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 4,30 (br s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,16-3,12 (m, 1H), 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 $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z encontrado, 410,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 255: 2-[4-(2-{4-[(4-metilfenil)sulfanil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.

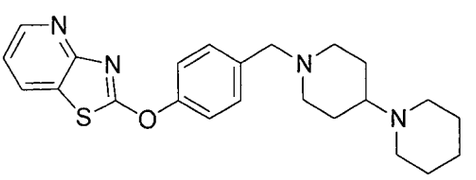


El compuesto del título se preparó con métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,9, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 2H), 4,15 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,12-2,99 (m, 3H), 2,90 (t, *J* = 5,6, 2H), 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 $C_{26}H_{27}N_3O_2S_2$, 477,2; m/z encontrado, 478,1 $[M+H]^+$.

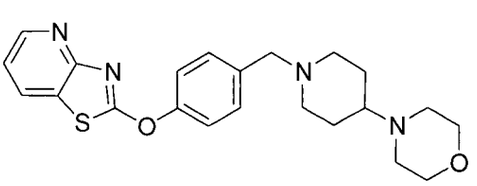
Los Ejemplos 256-264 se prepararon por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 82.

Ejemplo 256: 1'-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]-1,4'-bipiperidina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 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 $C_{23}H_{28}N_4OS$, 408,2; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 257: 2-{4-[(4-Morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.

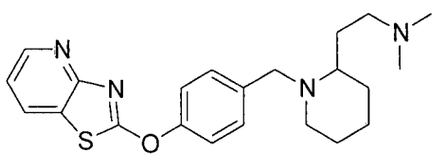


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H),

256

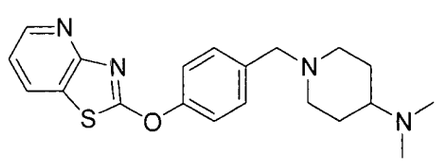
1,84-1,76 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_2S$, 410,2; m/z encontrado, 411,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 258: *N,N*-dimetil-2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]piperidin-2-il}etanamina.



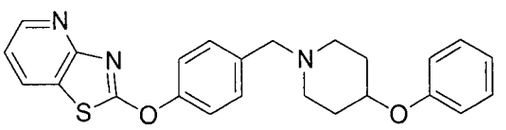
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,86-1,64 (m, 5H), 1,52-1,43 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{28}N_4OS$, 396,2; m/z encontrado, 397,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 259: *N,N* -dimetil-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]piperidin-4-amina.



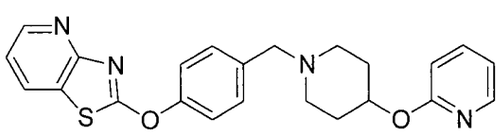
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{24}N_4OS$, 368,2; m/z encontrado, 369,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 260: 2-{4-[(4-fenoxipiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



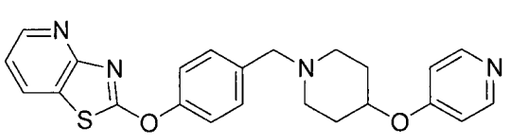
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,58-8,53 (m, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 6,96-6,89 (m, 3H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}N_3O_2S$, 417,2; m/z encontrado, 418,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 261: 2-(4-{[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,60-8,53 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,75-6,69 (m, 1H), 5,18-5,02 (m, 1H), 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 $C_{23}H_{22}N_4O_2S$, 418,1; m/z encontrado, 419,1 $[M+H]^+$.

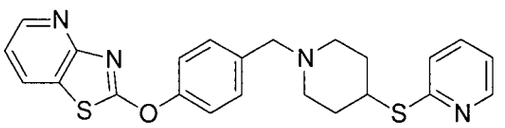
Ejemplo 262: 2-(4-{[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,59-8,54 (m, 1H), 8,45-8,38 (m, 2H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 4,50-4,38 (m, 1H), 3,56 (s,

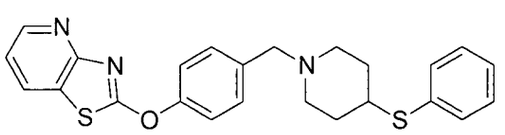
2H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}N_4O_2S$, 418,1; m/z encontrado, 419,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 263: 2-(4-{[4-(piridin-2-ilsulfanil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,44-8,40 (m, 1H), 8,39-8,37 (m, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,46-7,39 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 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 $C_{23}H_{22}N_4OS_2$, 434,1; m/z encontrado, 435,1 $[M+H]^+$.

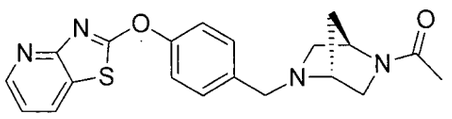
Ejemplo 264: 2-(4-{[4-(fenilsulfanil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 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, 1H), 4,10-3,84 (m, 2H), 3,49-3,26 (m, 1H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,58-2,17 (m, 3H), 2,02-1,84 (m, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}N_3OS_2$, 433,1; m/z encontrado, 434,1 $[M+H]^+$.

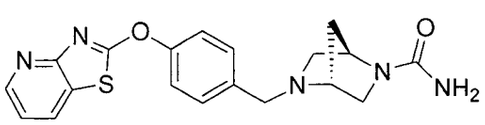
Los Ejemplos 265-266 se prepararon por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 109.

Ejemplo 265: 2-(4-{[(1*R*,4*R*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,58-8,54 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 0,5H), 4,26-4,21 (m, 0,5H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 2H), 3,35-3,24 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 0,5H), 2,88-2,75 (m, 1H), 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 $C_{20}H_{20}N_4O_2S$, 380,1; m/z encontrado, 381,1 $[M+H]^+$.

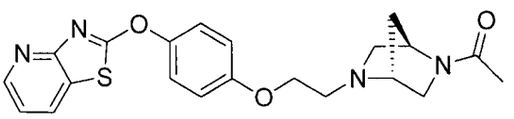
Ejemplo 266: (1*R*,4*R*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{19}N_5O_2S$, 381,1; m/z encontrado, 382,1 $[M+H]^+$.

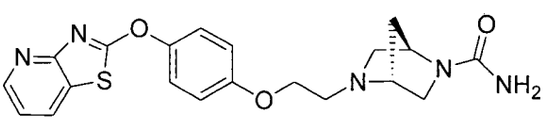
Los Ejemplos 267-268 se prepararon por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 43.

Ejemplo 267: 2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,53 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 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, 1H), 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, 1H), 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 $C_{21}H_{22}N_4O_3S$, 410,1; m/z encontrado, 411,1 $[M+H]^+$.

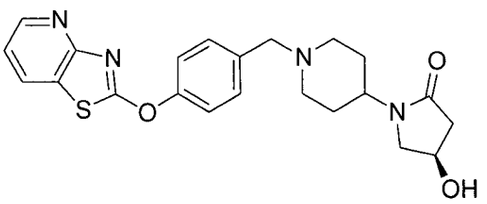
Ejemplo 268: (1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 1,95-

1,89 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_5O_3S$, 411,1; m/z encontrado, 412,1 $[M+H]^+$.

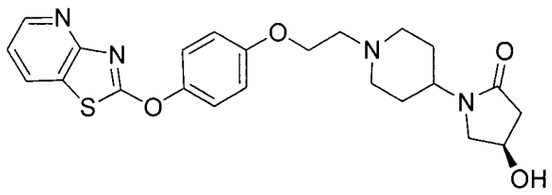
Ejemplo 269: (4*R*)-4-hidroxi-1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona.



A una solución de acetato de (4*R*)-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona (252 mg, 0,70 mmol, 1,2 equiv.) en DCE (3,1 ml) se añadió Et_3N (98 µl, 0,70 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente por 30 min para hacer la amina una base libre. A esta solución se añadió 4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina-2-iloxi)benzaldehído (150 mg, 0,585 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (211 mg, 0,995 mmol, 1,7 equiv.). La mezcla se agitó temperatura ambiente por 17 h. La mezcla de reacción se particionó después entre $NaHCO_3$. (20 ml) sat. ac. y CH_2Cl_2 (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó, se filtró, y se concentró hasta un aceite color naranja. Para una solución de este aceite (158 mg, 0,293 mmol) en CH_2Cl_2 (2,9 ml) se adicionó HCl (4 M en dioxano, 1,62 ml, 22,0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en agua (20 ml), y el pH se ajustó a ~pH 7 con 1 M de NaOH acuoso. La mezcla luego se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml) seguido por EtOAc (2 x 15 ml) y las capas orgánicas (CH_2Cl_2 y EtOAc) se lavaron, individualmente, con agua (30 ml cada una). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para obtener el producto bruto como un sólido blanco. El producto bruto se purificó con el uso de HPLC preparativo de fase inversa para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (51 mg, 41 %). ^1H

NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_3S$, 424,2; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$.

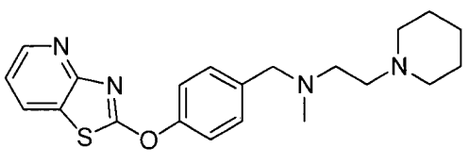
Ejemplo 270: (4*R*)-4-hidroxi-1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona.



A una solución de acetato de (4*R*)-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona (159 mg, 0,44 mmol, 1,2 equiv.) en MeOH se añadió resina Dowex (intercambio de iones 550A) para hacer la amina una base libre. La resina se filtró y el filtrado se concentró hasta un aceite. A una solución de este aceite en CH_3CN (1,9 ml) se añadió 2-[4-(2-bromoetoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina (130 mg, 0,37 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (97 µl, 0,56 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó a 70 °C por 20 h. La solución se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se particionó entre $NaHCO_3$ (20 ml) sat. ac. y CH_2Cl_2 (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo como un sólido color naranja oscuro. Para una solución de este aceite (185 mg, 0,325 mmol) en CH_2Cl_2 (3,3 ml) se adicionó HCl (4 M en dioxano, 1,79 ml, 22,0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en agua (20 ml), y el pH se ajustó a ~pH 7 con 1 M de NaOH acuoso. La mezcla luego

se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml) seguido por EtOAc (2 x 15 ml) y las capas orgánicas (CH_2Cl_2 y EtOAc) se lavaron, individualmente, con agua (30 ml cada una). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para obtener el producto bruto como un sólido blanco. El producto bruto se purificó por medio del uso de HPLC preparativo de fase inversa para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (39 mg, 26 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,9, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 4,05-3,92 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 2H), 1,97-1,75 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_4S$, 454,2; m/z encontrado, 455,1 $[M+H]^+$.

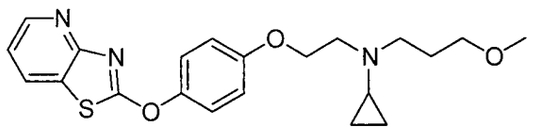
Ejemplo 271: *N*-metil-2-piperidin-1-il-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]etanamina.



A una solución de 2-(piperidin-1-il)-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencil]etanamina en DMF (1 ml) a 0 °C, se añadió hidruro sódico (60 %) (6 mg, 0,158 mmol, 1,1 equiv.). Después de 30 min, se añadió yodometano (11 µl, 0,173 mmol, 1,2 equiv.). Después de agitar por 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 por medio del uso de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto como un sólido amarillo (25 mg, 45 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,26 (dd, *J* = 5,0, 1,6, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,8, 1,6, 1H), 7,33-7,27 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,05 (dd, *J* = 7,8, 5,0, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (d, *J* =

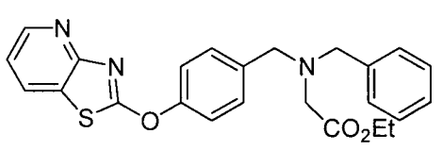
7,1, 2H), 2,63 (d, *J* = 7,1, 2H), 2,52-2,48 (m, 4H), 1,62-1,56 (m, 4H), 1,50-1,45 (m, 2H) (nota: dos protones se pierden debajo del pico del solvente o agua). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4OS$, 382,18; m/z encontrado, 383,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 272: *N*-(3-metoxipropil)-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina.



El compuesto del título se preparó a partir de *N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 271, con el uso de más hidruro sódico (2,5 equiv.) y más de la amina adecuada (2 equiv.). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 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 $C_{21}H_{25}N_3O_3S$, 399,16; m/z encontrado, 400,1 $[M+H]^+$.

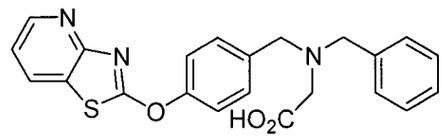
Ejemplo 273: Etil *N*-bencil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]glicinato.



El compuesto del título se preparó con métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 82. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 6H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,8,

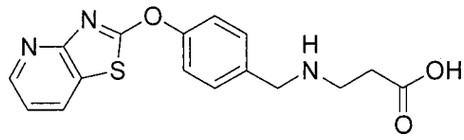
1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,1, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}N_3O_3S$, 433,15; m/z encontrado, 434,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 274: *N*-bencil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]glicina.



El compuesto del título se preparó de etil *N*-bencil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]glicinato por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 131. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,52 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1H), 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, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,21 (s, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}N_3O_3S$, 405,11; m/z encontrado, 406,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 275: *N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]-beta-alanina.

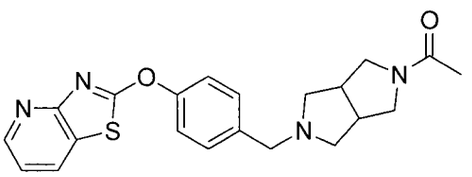


A una mezcla de 4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-benzaldehído (100 mg, 0,39 mmol) y metil éster de β-alanina (54 mg, 0,39 mmol, 1 equiv.) se añadió metanol (2 ml) seguido por NaOH 1N (430 µL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 h antes de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (95 mg, 0,39 mmol, 1 equiv.). La agitación continuó por 4 h antes de concentrar la reacción y purificarla por medio del uso de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto como un polvo blanco (40 mg, 31 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,49 (d, *J*

= 4,8, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,9, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,24 (t, *J* = 6,4, 2H), 2,58 (t, *J* = 6,4, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{15}N_3O_3S$, 329,08; m/z encontrado, 330,1 $[M+H]^+$.

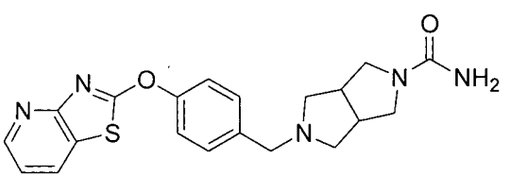
Los Ejemplos 276-278 se prepararon por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 116.

Ejemplo 276: 2-{4-[(5-acetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



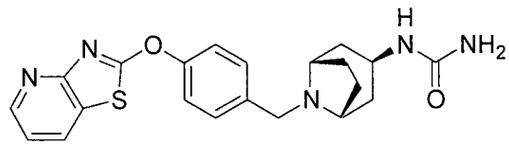
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,48 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 5,0, 1H), 3,73 (dd, *J* = 11,1, 8,5, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,62 (dd, *J* = 12,4, 8,6, 1H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,02-2,84 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 2H), 2,05 (s, 3H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z encontrado, 395,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 277: 5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida.



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,47 (dd, *J* = 4,8, 1,5, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 4,8, 1H), 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 $C_{20}H_{21}N_5O_2S$, 395,14; m/z encontrado, 396,1 $[M+H]^+$.

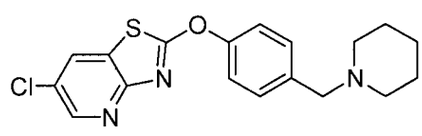
Ejemplo 278: *meso*-1-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea.



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8,47 (dd, *J* = 5,0, 1,5, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 4,7, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 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, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z encontrado, 410,1 $[M+H]^+$.

Los Ejemplos 279-280 se prepararon por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 129.

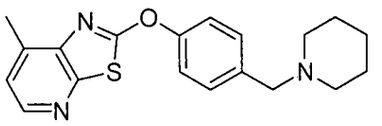
Ejemplo 279: 6-cloro-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4, 1H), 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 $C_{18}H_{18}ClN_3OS$, 359,09; m/z encontrado, 360,10 $[M+H]^+$.

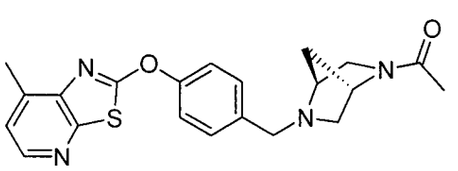
Ejemplo 280: 7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-b]piridina.



^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,28 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 4,9, 1H), 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 $C_{19}H_{21}N_3OS$, 339,14; m/z encontrado, 340,10 $[M+H]^+$.

Los Ejemplos 281-286 se prepararon por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 118.

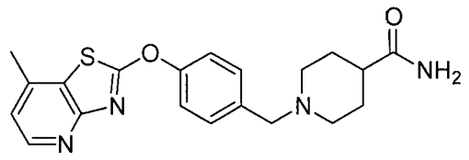
Ejemplo 281: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina.



^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,26 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,7, 2,8, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 4,9, 1H), 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,

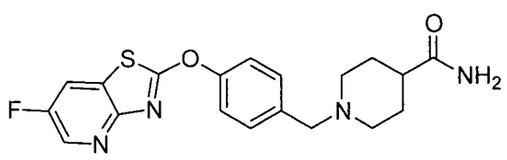
0,5H), 2,61-2,57 (m, 3,5H), 2,08 (s, 1,5H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 9,9, 0,5H), 1,81 (d, *J* = 9,7, 0,5H), 1,68 (d, *J* = 10,0, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z encontrado, 395,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 282: 1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencil}piperidina-4-carboxamida.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,46 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,04 (dd, *J* = 5,0, 0,7, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,97 (d, *J* = 11,8, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,05 (td, *J* = 11,6, 2,3, 2H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_2S$, 382,15; m/z encontrado, 383,10 $[M+H]^+$.

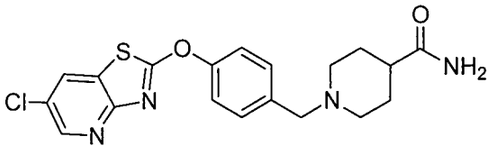
Ejemplo 283: 1-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencil}piperidina-4-carboxamida.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (dd, *J* = 2,8, 1,0, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,4, 2,8, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 11,8, 2H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H),

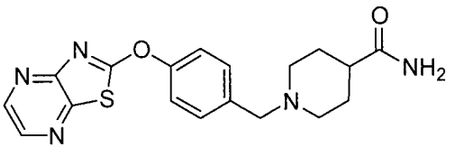
1,82-1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{19}FN_4O_2S$, 386,12; m/z encontrado, 387,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 284: 1-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencil}piperidina-4-carboxamida.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (d, J = 2,4, 1H), 8,00 (d, J = 2,4, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,94 (d, J = 11,8, 2H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,03 (td, J = 11,6, 2,4, 2H), 1,89 (d, J = 12,7, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{19}ClN_4O_2S$, 402,09; m/z encontrado, 403,10 $[M+H]^+$.

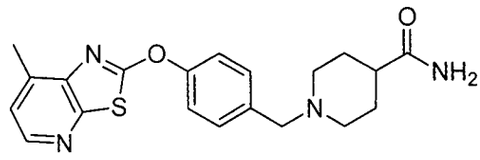
Ejemplo 285: 1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencil]piperidina-4-carboxamida.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,51 (d, J = 2,6, 1H), 8,34 (d, J = 2,6, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,95 (d, J = 11,6, 2H), 2,21-2,15 (m, 1H), 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 $C_{18}H_{19}N_5O_2S$, 369,13; m/z encontrado, 370,10 $[M+H]^+$.

221

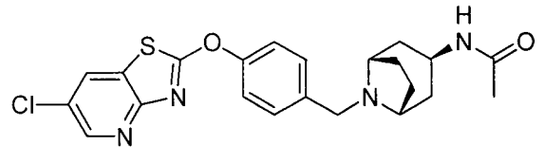
Ejemplo 286: 1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)oxi]bencil}piperidina-4-carboxamida.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,26 (d, *J* = 4,9, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 4,9, 0,7, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,60-2,59 (m, 3H), 2,21-2,15 (m, 1H), 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 $C_{20}H_{22}N_4O_2S$, 382,15; m/z encontrado, 383,10 $[M+H]^+$.

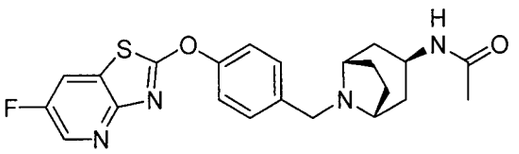
Los Ejemplos 287-289 se prepararon por medio del uso de los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 118, con la adición de Cs_2CO_3 (0,6 equiv.).

Ejemplo 287: *meso-endo-N*-[8-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.



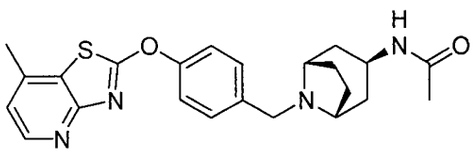
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 5,82-5,77 (m, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,0, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClN_4O_2S$, 442,12; m/z encontrado, 443,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 288: *meso-endo-N*-[8-{4-[(6-Fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.



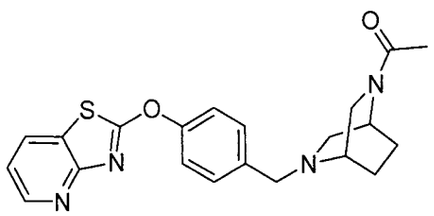
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (dd, *J* = 2,8, 1,0, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,4, 2,8, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 5,87-5,76 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 14,1, 7,0, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}FN_4O_2S$, 426,15; m/z encontrado, 427,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 289: *meso-endo-N*-[8-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.



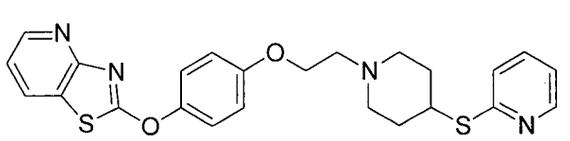
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,37 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 5,0, 0,7, 1H), 5,79-5,71 (m, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,1, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,54 (d, *J* = 13,9, 2H). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z encontrado, 423,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 290: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



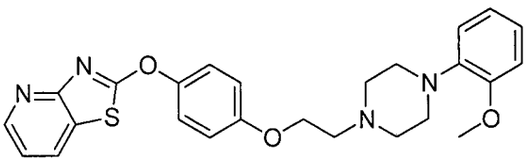
El compuesto del título se preparó con el uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 112, al sustituir Cs_2CO_3 por Et_3N y reducir la temperatura de reacción a temperatura ambiente. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,02 (dt, *J* = 8,0, 1,3, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 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, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z encontrado, 395,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 291: 2-(4-{2-[4-(piridin-2-ilsulfanil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



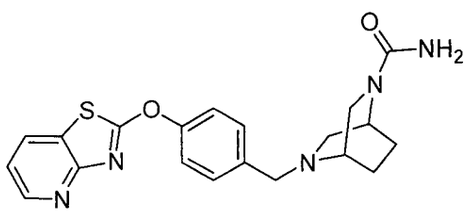
El compuesto del título se preparó con métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,7, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 3H), 4,20 (t, *J* = 5,6, 2H), 4,00-3,88 (m, 1H), 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 $C_{24}H_{24}N_4O_2S_2$, 464,1; m/z encontrado, 465,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 292: 2-(4-{2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



El compuesto del título se preparó por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 17. ^{1}H 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, 1H), 7,16-6,89 (m, 5H), 6,76-6,72 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 1H), 5,07 (t, *J* = 5,0, 1H), 4,53-4,47 (m, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,3, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 14,7, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,30-3,15 (m, 4H), 3,13 (t, *J* = 5,3, 1H), 3,02 (s, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_3S$, 462,17; m/z encontrado, 463,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 293: Formato de (1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxamida.

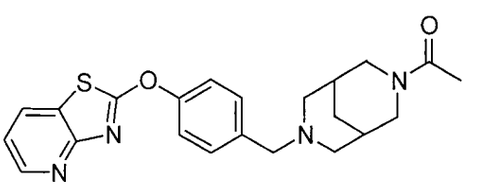


El compuesto del título se preparó con el uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 112, al sustituir Cs_2CO_3 por Et_3N y reducir la temperatura de reacción a temperatura ambiente. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,21 (dd,

J = 7,9, 4,8, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,82-3,73 (m, 3H), 3,49 (s, 1,5H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,06-2,88 (m, 3H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 10,9, 1H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,78-1,57 (m, 0,5H). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_5O_2S$, 395,14; m/z encontrado, 396,15 $[M+H]^+$.

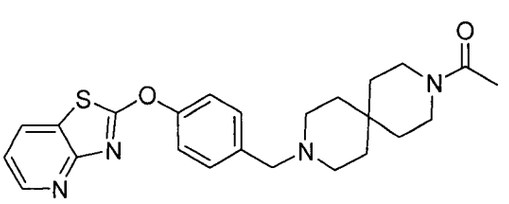
Los Ejemplos 294-295 se prepararon por medio del uso de métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 106.

Ejemplo 294: *meso*-2-(4-{[7-acetil-3,7-diazabiciclo[3,3.1]non-3-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 4,67 (d, *J* = 13,4, 1H), 3,73 (d, *J* = 13,1, 1H), 3,50 (d, *J* = 13,0, 1H), 3,34 (ddd, *J* = 13,0, 3,3, 1,7, 1H), 3,16 (d, *J* = 13,0, 1H), 3,08 (d, *J* = 10,8, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 10,9, 1H), 2,21 (d, *J* = 11,1, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 1H). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 295: 3-acetil-9-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano.



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,6, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,9, 1,6, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,21 (dd, *J* = 7,9, 4,8, 1H), 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 $C_{24}H_{28}N_4O_2S$, 436,19; m/z encontrado, 437,10 $[M+H]^+$.

Métodos biológicos:

Los compuestos de la invención se probaron en los siguientes ensayos en sus formas de base libre, formato, succinato o sales de hidrocloruro.

Ensayo 1: Ensayo de la LTA4 hidrolasa humana recombinante para la actividad inhibidora de la LTA4 hidrolasa

Los compuestos de la presente invención se probaron para la actividad inhibidora de la LTA4 hidrolasa contra la LTA4 hidrolasa humana recombinante (rhLTA4H). Los vectores se prepararon y se usaron para expresar rhLTA4H esencialmente como sigue: El ADN que codifica para la LTA4 hidrolasa se amplificó por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) por medio del uso de una genoteca de ADNc de placenta humana como patrón. Los cebadores de oligonucleótidos para la reacción PCR se basaron en el extremo 5', y el complemento del extremo 3', de la secuencia de nucleótidos publicada para la región codificante del gen de la LTA4 hidrolasa humano (C.D. Funk y otros., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 1987, 84:6677–6681). El fragmento de ADN amplificado de 1,9 kb que codifica para la LTA4 hidrolasa se aisló y se clonó en el vector pFastBac1 (Invitrogen). El baculovirus recombinante se generó como es descrito por el fabricante, y se usó para infectar células de Spodoptera frugiperda (Sf-9). La enzima LTA4 hidrolasa recombinante se purificó a partir de las células Sf-9 infectadas esencialmente como es descrito por J.K. Gierse y otros. (Protein Expression and Purification 1993, 4:358–366).

La solución de la enzima purificada se ajustó para contener 0,29 mg/ml LTA4 hidrolasa, 50 mM Tris (pH 8,0), 150 mM NaCl, 5 mM ditiotreitol, 50 % glicerol, y coctel de inhibidor de proteasa completo libre de EDTA (Roche). La actividad específica de la enzima fue de aproximadamente 3,8 µmol/min/mg.

El sustrato de LTA4 se preparó a partir del éster metílico de LTA4 (Cayman Chemical) por tratamiento con 67 equiv de NaOH bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 40 min. El sustrato de LTA4 en su forma de ácido libre se mantuvo congelado a –80 °C hasta que se necesitó. Cada compuesto se diluyó a concentraciones diferentes en un amortiguador de ensayo (de Assay Designs) que contiene 10 % DMSO. Una alícuota de 25-µl de cada dilución del compuesto se incubó por 10 min a temperatura ambiente con un volumen igual de amortiguador de ensayo que contiene 10 ng de LTA4H humana recombinante. La solución se ajustó después a 200 µl con amortiguador de ensayo. El LTA4 (ácido libre) se descongeló y se diluyó en amortiguador de ensayo hasta una concentración de 313 ng/ml, y 25 µL (8 ng) de sustrato de LTA4 se añadieron a la mezcla de reacción (volumen total = 225 µl) en el tiempo cero. Cada reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente por 30 min. La reacción se detuvo al diluir 10 µl de la mezcla de reacción con 200 µl del amortiguador de ensayo. El LTB4 se cuantificó en la muestra diluida por un inmunoensayo vinculado a una enzima que se encuentra comercialmente disponible (Cayman Chemical Co.), como lo recomendó el fabricante. Los controles positivos, bajo condiciones prácticamente idénticas pero sin la adición de un compuesto inhibidor, y los controles negativos, que contienen todos los componentes del ensayo excepto la enzima, se ejecutaron rutinariamente en cada experimento. Los valores IC_{50} se determinaron por regresión no lineal de los datos de actividad a diferentes concentraciones del por medio del uso de Graphpad Prism 4,0, un sitio de competencia de unión.

Los valores IC_{50} obtenidos para los compuestos probados en este ensayo se representan en la Tabla 1. Se esperaría que esos valores caigan dentro de tres

veces la variabilidad típica de ensayos de este tipo. Los valores presentados aquí son el resultado de una sola determinación o un promedio de dos o más determinaciones, como se indica en paréntesis a continuación de cada valor. Para los compuestos probados tres o más veces, el valor promedio va seguido por la desviación estándar.

Cuadro 1

Ej.	IC_{50} (μM)		Ej.	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)
20	0,13 (1)		**89**	0,042 (1)
21	0,16 (1)		**90**	0,0008 (1)
22	0,062 (1)		**91**	0,039 (1)
23	0,16 (1)		**92**	0,004 (1)
24	0,052 (1)		**93**	0,055 (1)
25	0,16 (1)		**94**	0,004 (1)
26	0,2 (2)		**95**	0,011 (1)
27	0,032 (1)		**96**	0,024 (1)

28	0,052 (1)		**97**	0,001 (1)
29	0,013 (1)		**98**	0,006 (1)
30	0,03 (1)		**99**	0,002 (1)
31	0,029 (1)		**100**	0,0072 (1)
32	0,0089 (1)		**101**	0,011 (1)
33	0,017 (1)		**102**	0,015 (1)
34	0,019 (1)		**103**	0,01 (1)
35	0,35 (1)		**104**	0,0019 (1)
36	0,003 (1)		**105**	0,00053 (1)
37	0,16 (1)		**106**	0,0035 (2)
38	0,061 (1)		**107**	0,004 (1)
39	0,26 (1)		**108**	0,0024 (1)
40	0,099 (1)		**109**	0,00097 (2)
41	0,34 (1)		**110**	0,001 (1)
42	0,083 (1)		**111**	0,0066 (1)
43	0,14 (1)		**112**	0,37 (1)
44	0,66 (1)		**113**	0,57 (1)
45	0,0039 (2)		**114**	0,68 (1)
46	0,013 (1)		**115**	0,32 (1)
47	0,034 (1)		**116**	0,001±0,00051 (10)
48	0,015 (2)		**117**	0,009 (1)
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)

Ej.	IC_{50} (µM)		Ej.	IC_{50} (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)
148	0,043 (1)		**215**	0,021 (1)
149	0,063 (1)		**216**	0,060 (1)
150	0,602 (1)		**217**	2,509 (1)
151	0,367 (1)		**218**	0,212 (1)
152	0,498 (1)		**219**	0,276 (1)
153	0,035 (1)		**220**	0,109 (1)
154	0,049 (1)		**221**	0,181 (1)
155	0,329 (1)		**223**	0,563 (1)
156	0,494 (1)		**224**	4,847 (1)
157	0,114 (1)		**225**	0,021 (1)
158	0,194 (1)		**226**	1,212 (1)
159	0,009 (1)		**227**	0,748 (1)
160	0,099 (1)		**228**	0,135 (1)
161	0,535 (1)		**229**	1,088 (1)
162	0,003 (1)		**246**	0,331 (1)
163	0,006 (1)		**247**	0,033 (1)
164	0,045 (1)		**248**	1,162 (1)
165	0,053 (1)		**249**	0,141 (1)
166	0,114 (1)		**255**	0,071 (1)
167	0,432 (1)		**256**	0,087 (1)

168	0,647 (1)		**257**	0,029 (1)
169	0,018 (1)		**258**	0,002 (1)
170	0,029 (1)		**259**	0,140 (1)
171	0,042 (1)		**260**	0,008 (2)
172	0,026 (1)		**261**	0,007 (2)
173	0,388 (1)		**262**	0,003 (2)
174	0,094 (1)		**263**	0,004 (1)
175	0,791 (1)		**264**	0,030 (1)
176	0,835 (1)		**265**	0,011 (1)
177	0,624 (1)		**266**	0,002 (1)
178	0,011 (1)		**267**	0,003 (1)
179	0,038 (1)		**268**	0,032 (1)
180	0,071 (1)		**269**	0,003 (1)
181	0,332 (1)		**270**	0,010 (1)
182	0,0019 (2)		**271**	0,293 (1)
183	0,067 (1)		**272**	0,037 (1)
184	0,018 (1)		**273**	0,176 (1)
185	0,007 (1)		**274**	0,919 (1)
186	0,263 (1)		**275**	0,047 (1)
187	0,290 (1)		**276**	0,003 (1)
188	0,050 (1)		**277**	0,007 (1)
189	0,308 (1)		**278**	0,002 (1)
190	0,455 (1)		**279**	0,032 (1)
191	0,072 (1)		**280**	>10 (1)
192	0,507 (1)		**281**	>10 (1)
193	0,058 (1)		**282**	0,066 (1)
194	0,092 (1)		**283**	0,016 (1)
195	1,368 (1)		**284**	0,089 (1)
196	0,087 (1)		**285**	0,094 (1)
197	0,360 (1)		**286**	>10 (1)
198	0,175 (1)		**287**	0,003 (1)
199	0,042 (1)		**288**	0,015 (1)
200	0,374 (1)		**289**	0,009 (1)
201	0,891 (1)		**290**	0,006 (1)
202	~8,999 (1)		**291**	0,082 (1)
203	0,679 (1)		**292**	0,072 (1)
204	0,576 (1)		**293**	0,003 (1)

282

205	0,049 (1)		**294**	0,023 (1)
206	0,035 (1)		**295**	0,006 (1)

Ensayo 2: Producción de LTB4 por sangre murina estimulada por ionóforo de calcio para la actividad inhibidora de la LTA4H

Se sacrificaron ratones CD-1, y la sangre se recogió en jeringuillas que contienen heparina por punción cardíaca. La sangre se diluyó 1 en 15 con medio RPMI-1640, y alícuotas de 200-µl de la sangre diluida se añadieron a los pocillos de una placa de microtítulo de 96 pocillos. Los compuestos de la prueba inhibidora LTA4H se prepararon a diferentes concentraciones en el medio RPMI-1640 que contiene 1 % de DMSO, y se agregó 20 µL de cada solución de prueba a un pocillo que contiene sangre completa diluida (la concentración DMSO final de 0,1 %). Después que los contenidos de la placa de microtitulación se incubaron por 15 min a 37 °C en una incubadora humedecida, se agregó el ionóforo de calcio A23187 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) a cada pocillo de prueba (concentración final = 7 µg/ml). La incubación permanece bajo las mismas condiciones por 30 minutos adicionales para permitir la formación de LTB4. La reacción finalizó con una centrifugación (833 x g, 10 min a 4 °C), y los sobrenadantes se analizaron para LTB4 mediante un inmunoensayo vinculado a enzimas comercialmente disponible (Cayman Chemical Co.) de conformidad a las instrucciones del fabricante. Los controles positivos, bajo condiciones prácticamente idénticas pero sin la adición de un compuesto inhibidor y controles sin estímulo negativo, que contienen todos los componentes del ensayo excepto el ionóforo de calcio, se ejecutaron rutinariamente en cada experimento. Los valores IC_{50} para los compuestos probados en este ensayo se determinaron por regresión no lineal de los datos de actividad a diferentes concentraciones del compuesto por medio del uso de Graphpad Prism 4,0, un sitio de competencia de unión y se representan en la Tabla 2. Los valores presentados aquí son el resultado de una sola determinación o un promedio de dos o más determinaciones, como se indica

en paréntesis a continuación de cada valor. Para los compuestos probados tres o más veces, el valor promedio va seguido por la desviación estándar.

Cuadro 2

Ej.	IC_{50} (μM)		Ej.	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)
19	0,34 (2)		**90**	0,023 (1)
22	0,2 (1)		**91**	0,68 (1)
24	0,75 (1)		**92**	0,067 (1)
26	0,26 (1)		**93**	0,52 (1)
27	0,16 (1)		**94**	0,035 (1)
28	0,38 (1)		**95**	0,029 (1)
29	0,18 (1)		**96**	0,037 (1)
30	0,15 (1)		**97**	0,013 (1)
31	0,031 (1)		**98**	0,009 (1)
32	0,022 (1)		**99**	0,008 (1)
33	0,48 (1)		**100**	0,11 (1)
34	0,14 (1)		**101**	0,003 (1)
36	0,051 (1)		**102**	0,21 (1)
38	0,95 (2)		**103**	0,12 (1)
40	0,95 (2)		**104**	0,028 (1)
42	0,58 (1)		**105**	0,015 (1)

45	0,17 (1)		**106**	0,079 (2)
46	0,13 (1)		**107**	3,0 (1)
47	0,21 (1)		**108**	0,008 (1)
48	0,1 (1)		**109**	0,06 (1)
49	0,076 (1)		**110**	1,44 (2)
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)

Ej.	IC_{50} (µM)		Ej.	IC_{50} (µM)
141	0,014 (1)		**265**	0,023 (1)
142	1599,930 (1)		**266**	0,140 (1)
146	0,450 (1)		**267**	0,110 (1)
148	0,036 (1)		**268**	0,091 (1)
149	0,180 (1)		**269**	0,077 (1)
153	0,360 (1)		**270**	0,120 (1)
154	0,330 (1)		**272**	0,097 (1)
159	0,082 (1)		**275**	3,300 (1)
160	0,180 (1)		**276**	0,010 (1)
162	0,012 (1)		**277**	0,900 (1)
163	0,031 (1)		**278**	0,280 (1)
169	0,054 (1)		**279**	0,550 (1)

178	0,260 (1)		**282**	0,155 (1)
182	0,024 (1)		**283**	0,068 (1)
184	0,110 (1)		**284**	0,640 (1)
185	0,850 (1)		**285**	0,300 (1)
255	1,300 (1)		**287**	0,110 (1)
256	0,178 (1)		**288**	0,104 (1)
257	0,097 (1)		**289**	0,542 (1)
258	0,047 (1)		**290**	0,005 (1)
260	0,043 (2)		**291**	0,280 (1)
261	0,038 (2)		**292**	0,088 (1)
262	0,097 (2)		**293**	0,029 (1)
263	0,462 (1)		**294**	0,079 (1)
264	0,159 (1)		**295**	0,015 (1)

Ensayo 3: Producción de LTB4 por sangre humana estimulada por ionóforo de calcio para la actividad inhibidora de la LTA4H

Se recogió sangre humana de donantes saludables en jeringuillas que contenían heparina. La sangre se diluyó 1:1 con medio RPMI-1640, y alícuotas de 200-µl de la sangre diluida se añadieron a los pocillos de una placa de microtítulo de 96 pocillos. Los compuestos de la prueba inhibidora LTA4H se prepararon a diferentes concentraciones en el medio RPMI-1640 que contiene 1 % de DMSO, y se agregó 20 µL de cada solución de prueba a un pocillo que contiene sangre completa diluida (la concentración DMSO final de 0,1 %). Después que los contenidos de la placa de microtitulación se incubaron por 15 min a 37 °C en una incubadora humedecida, se agregó el ionóforo de calcio A23187 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) a cada pocillo de prueba (concentración final = 7 µg/ml). La incubación permanece bajo las mismas condiciones por 30 minutos adicionales para permitir la formación de LTB4. La reacción finalizó con una centrifugación (833 x g, 10 min a 4 °C), y los sobrenadantes se analizaron para LTB4 mediante un inmunoensayo vinculado a enzimas comercialmente disponible (Cayman Chemical Co.) de conformidad a las instrucciones del fabricante. Los controles positivos, bajo condiciones prácticamente idénticas pero sin la adición de

un compuesto inhibidor y controles sin estímulo negativo, que contienen todos los componentes del ensayo excepto el ionóforo de calcio, se ejecutaron rutinariamente en cada experimento. Los valores IC_{50} para los compuestos probados en este ensayo se determinaron por regresión no lineal de los datos de actividad a diferentes concentraciones del compuesto por medio del uso de Graphpad Prism 4,0, un sitio de competencia de unión y se representan en la Tabla 3. El número de determinaciones realizadas se indica en paréntesis a continuación de cada valor.

Cuadro 3

Ej.	IC_{50} (μM)		Ej.	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 murino de inflamación inducida por ácido araquidónico

Los compuestos inhibidores de la LTA4H de la presente invención se disolvieron en 20 % ciclodextrana/H_2O a una concentración de 3 mg/ml. Las soluciones se administraron por sonda gástrica oral a ratones hembra Balb/c con un peso de aproximadamente 20 gramos cada uno (0,2 ml por ratón, 30 mg de compuesto inhibidor de LTA4H por kg). Sesenta minutos después de haber administrado un inhibidor de LTA4, cada ratón recibió aplicación tópica de 20 μl de ácido araquidónico (100 mg/ml en acetona) en la oreja izquierda y 20 μl de acetona solamente en la oreja derecha. Después de 3 h, los ratones se sacrificaron, la sangre se retiró de las jeringuillas con heparina, y se tomaron 8 mm de biopsias de la oreja. Las biopsias de la oreja se pesaron para determinar el edema y después se congelaron a –80 °C hasta que se necesitaron para la determinación del influjo de neutrófilos.

Alícuotas de cien microlitros de sangre heparinizada se añadieron a los pocillos de una placa de microtítulo, junto con volúmenes iguales de medio RPMI-1640, y se añadió ionóforo de calcio A23187 a cada pocillo de muestra (concentración final = 7 µg/µl). El contenido de la placa de microtítulo se incubó por 30 min a 37 °C en una incubadora humidificada. La reacción finalizó por centrifugación (833 x g, 10 min a 4 °C). Los sobrenadantes se analizaron para el LTB4 por un inmunoensayo vinculado a una enzima que se encuentra comercialmente disponible (Cayman Chemical Co.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El porcentaje de inhibición de la producción de LTB4 estimulada ex vivo (% Inh. LTB4) se determinó por comparación con los animales tratados idénticamente excepto que la solución que se administró por sonda gástrica oral carecía del compuesto inhibidor.

El influjo de neutrófilos se cuantificó al medir la actividad de la mieloperoxidasa (MPO), una enzima específica de los neutrófilos. Las biopsias de la oreja se homogeneizaron en 0,5 ml amortiguador de extracción (0,3 M sacarosa, 0,22 % (p/v) bromuro de hexadecil trimetil amónico (CTAB), y 2,5 mM citrato preparado a partir de 0,5 M solución madre de citrato (pH 5,0)), en una Fast-Prep-24 (MP™) (40 segundos a 6 mps). El residuo se eliminó por centrifugación a 14000 x g por 10 min. Alícuotas de 10 µl del sobrenadante resultante se añadieron a los pocillos de una placa de microtítulo, junto con alícuota de 90-µl del amortiguador de dilución (10 mM citrato, 0,22 % CTAB), seguido por la adición de 20 µl del sistema de sustrato líquido TMB (Sigma Chemical Co.) a cada pocillo de muestra. El contenido de la placa de microtítulo se mantuvo a temperatura ambiente hasta que la muestra con la concentración más alta de MPO alcanzó un valor de absorbancia de 0,4 a 650 nm. La reacción se detuvo por la adición de 50 µl 1 M H_2SO_4 a cada pocillo de muestra, y la actividad de la mieloperoxidasa en cada muestra se determinó a partir de la absorbancia a 405 nm. El valor de fondo de la oreja derecha, tratada solamente con acetona, se sustrajo de aquel de la oreja izquierda, tratada con ácido araquidónico en

acetona, para cada animal. El porcentaje de inhibición del influjo de neutrófilos (% Inh. MPO) por los compuestos de la invención se determinó por comparación con los animales tratados idénticamente, excepto que la solución que se administró por sonda gástrica oral carecía del compuesto inhibidor.

Los resultados para los compuestos probados en este ensayo se representan en la Tabla 4. El número de determinaciones se indica en paréntesis a continuación de cada valor.

Cuadro 4

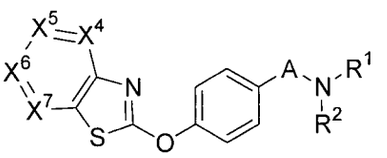
Ej.	% Inh. LTB4	% Inh. MPO		Ej.	% Inh. LTB4	% Inh. MPO
10	68 (1)	62,23 (1)		**73**	85,7 (1)	79,37 (1)
14	84,0 (1)	72,3 (1)		**75**	89,5 (1)	68,1 (1)
15	61,9 (1)	47,7 (1)		**76**	85,3 (1)	78,31 (1)
16	84,6 (1)	73,61 (1)		**79**	86,7 (1)	82,23 (1)
17	81,52 (1)	63,4 (1)		**80**	72,1 (1)	36,99 (1)
18	80,9 (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)

Ej.	% Inh. LTB4	% Inh. MPO		Ej.	% 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)

Aunque la invención se ilustró con referencia a los ejemplos, se entiende que no se pretende limitar la invención a la descripción detallada anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una entidad química seleccionada de 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)



(I)

en donde

X^4, X^5, X^6 y X^7 se definen como uno de los siguientes a) y b):

a) un X^4, X^5, X^6 y X^7 es N y los otros son CR^a;

en donde cada R^a es independientemente H, metilo, cloro, fluoro, o triflúorometilo;

b) cada X^4 y X^7 es N y cada X^5 y X^6 es CH;

cada R^1 y R^2 es independientemente H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, bencilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, 1-acetil-azetidina-3ilmetilo, cicloalquilo monocíclico, 1-metilo-4-piperidinilo, o alquilo de C_{1-4} no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo monocíclico, OH, o NR^bR^c;

en donde R^b y R^c son, independientemente, H, $-C(O)CH_3$, o alquilo de C_{1-4}, o R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos a partir de un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado; o

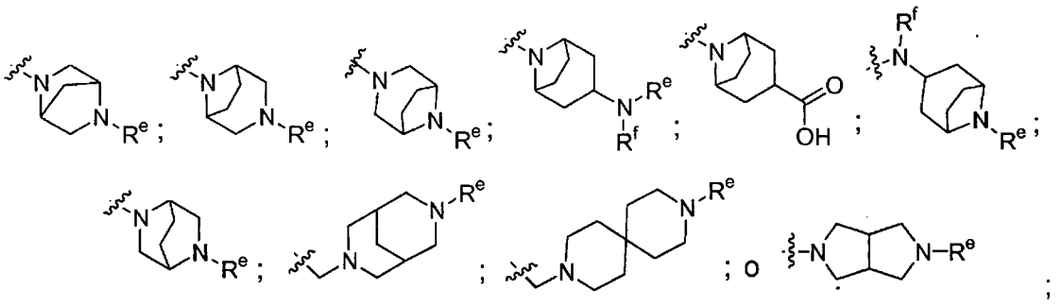
R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman

i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado, opcionalmente, fusionado a un anillo fenilo y no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^d;

en donde cada sustituyente R^d es independientemente un alquilo de C_{1-4} no sustituido o sustituido con -OH; -OH; =O; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$; $-CF_3$; halo; alquilo de $-CO_2C_{1-4}$; $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$; fenilo; bencilo; morfolin-4-ilo; piridilo; pirimidinilo; 1-piperidilo; fenoxi; 2-oxo-pirrolidin-1-ilo; 4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilo; alquilo de $-C(O)NR^fC_{1-4}$; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$; -O-piridinilo, -O-pirimidinilo; -S-fenilo; (4-metilfenilo)sulfanil; -S-piridinilo; alquilo de $-C(O)-C_{1-4}$; -C(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; $-C(O)-(CH_2)_{0-1}$-2-tiofeno-ilo; -C(O)-2-furanilo; -C(O)-4-morfolinilo; -C(O)-piridilo; -C(O)-1-pirrolidinilo; -C(O)-fenil opcionalmente sustituido con un cloro; -C(O)-1-piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; alquilo de $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)-C_{1-4}$; -NHC(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; $-NHS(O)(O)CH_3$; $-NHC(O)-CH_2OCH_3$; -NHC(O)-piridinilo; o -NHC(O)-2-tiofeno-ilo,

en donde cada fenilo en R^d es no sustituido o sustituido con $-CF_3$, halo, o metoxi; o

ii) una de las siguientes entidades



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

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

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

2. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 1, en donde cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, un cicloalquilo monocíclico, o un alquilo de C_{1-4} no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo monocíclico, -OH, o $-NR^bR^c$;

en donde R^b y R^c son independientemente H o alquilo de $-C_{1-4}$, o R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado; o

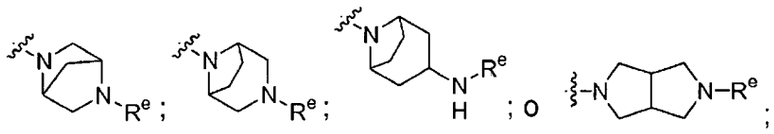
R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman

i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado, opcionalmente, fusionado a un anillo fenilo y no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^d;

en donde cada sustituyente de R^d es independientemente alquilo de $-C_{1-4}$ no sustituido o sustituido con -OH; $-CF_3$; halo; alquilo de $-CO_2C_{1-4}$; $-CO_2H$; $-CONH_2$; fenilo; bencilo; piridilo; pirimidinilo; fenoxi; -O-piridinilo, -O-pirimidinilo; -S-fenilo; o pirrolidonilo;

en donde cada fenilo en R^d es no sustituido o sustituido con $-CF_3$, cloro, o metoxi; o

ii) una de los siguientes estructuras bicíclicas fusionadas o unidas por puente



en donde R^e es alquilo de $-COC_{1-4}$ o $-CONH_2$.

3. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde X^4 es N y cada uno de X^5, X^6, y X^7 es CR^a, con R^a independientemente escogido para X^5, X^6, y X^7, en donde R^a es H, metilo, cloro, o fluoro.

4. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde X^5 es N y cada uno de X^4, X^6, y X^7 es CH.

5. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde cada uno de X^4, X^5, y X^7 es CH y X^6 es N.

6. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde cada uno de X^4 y X^7 es N y cada uno de X^5 y X^6 es CH.

7. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde R^a es H.

8. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, ciclopropilo, metilo, etilo, propilo, hidroxietilo, ciclopropilometilo, bencilo, 1-feniletilo, o 2-piperidin-1-il-etilamino.

9. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde R^1 y R^2 tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, dihidroisoindol, tetrahidroquinolina, o tetrahidroisoquinolina, sustituidos o no sustituidos con uno o dos sustituyentes R^d.

10. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde cada sustituyente R^d es independientemente hidroxi, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, fluoro, etoxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, fenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, bencilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, fenoxi, fenilsulfanilo, 4-clorofenilosulfanilo, piridin-2-iloxi, piridin-4-iloxi, o pirrolidin-2-onilo.

11. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde R^1 y R^2 tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, hexahidro-pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-ilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, o 3-amino-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, cada uno sustituido con R^e.

12. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde R^e es acetilo o carbamoilo.

13. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde A es $-CH_2-$.

14. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde A es $-CH_2CH_2-$.

15. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 2, en donde A es $-OCH_2CH_2-$.

16. Una entidad química seleccionada del grupo que consiste de

2-(4-{2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[2-(1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-piridin-2-il-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-{4-[2-(4-fenoxipiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencil piperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

N-bencilo-*N*-metilo-2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etanamina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-1-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(etil{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}amino)etanol;

N-(ciclopropilmetilo)-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;

(1*R*)-*N*-metilo-1-fenilo-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}etanamina;

2-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-piperidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencil piperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-4-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-ácido carboxílico;

{4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]morfolin-2-il}metanol;

1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propan-2-ol;

2-(4-{[(2*S*)-2-metilpiperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-piperidin-1-il-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

2-(4-{[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(3*R*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-3-ol;

{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}metanol;

2-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

4-piridin-2-il-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[(4-bencilopiperidina-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

4-(4-clorofenil)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

4-fenilo-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

meso-2-(4-{[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

{(2*S*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-2-il}metanol;

meso-*N*-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

N-etil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

meso-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

6-fluoro-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

etil 1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxilato;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;

2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(2-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;

2-metil-N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]propanamida;

meso-2-{4-[2-(3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-1-[(3-exo)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

7-metil-2-(4-{2-[4-(piridin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-metil-2-(4-{2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{2-[5-(ciclobutilcarbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

300

6-cloro-2-(4-{2-[4-(furano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]acetamida;

1-{3-[(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)(metil)amino]propilo}pirrolidin-2-ona;

1-(2-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol;

meso-(3-endo)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N-metil-2-(methiloxi)-N-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]etanamina;

meso-2-{[4-({2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-[1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidin-4-il]metanosulfonamida;

N-metil-1-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]piperidina-4-carboxamida;

meso-N-{(3-endo)-8-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}glicinamida;

meso-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

N,N-dimetil-1-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)piperidina-4-carboxamida;

N-etil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)butan-1-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;

2-({4-[(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-2-[(4-{[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-[(4-{[4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-[(4-{[5-(metilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-{[4-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(1S,4S)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

6-cloro-2-[(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-metil-2-[(4-{2-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-7-metil-2-(4-{[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-(1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)piridina-4-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-2-(4-{2-[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

2-metoxi-N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)acetamida;

2-{4-[(4-tert-butilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;

1'-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-1,4'-bipiperidina;

ácido propanoico de 3-(4-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperazin-1-il);

6-metil-2-(4-{[4-(piperazin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N^2-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-N2-metilglicinamida;

meso-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-ácido carboxílico;

6-cloro-2-(4-{2-[5-(1-metiletil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-beta-alanina;

N-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina;

6-metil-2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-(1-acetilazetidin-3-il)-N-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-N-metilmetanamina;

meso-(3-exo)-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

2-[4-(2-{4-[(4-metilfenilo)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1'-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4'-bipiperidina;

2-{4-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N,N-dimetil-2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-2-il}etanamina;

N,N-dimetil-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-amina;

2-{4-[(4-fenoxipiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[(1R,4R)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(4R)-4-hidroxi-1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

(4R)-4-hidroxi-1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

N-metil-2-piperidin-1-il-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

N-(3-metoxipropilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;

etil N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicinato;

N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicina;

N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-beta-alanina;

2-{4-[(5-acetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;

meso-1-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

6-cloro-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

1-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

1-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-N-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-(4-{2-[(1S,4S)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilo)-1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidina-4-carboxamida;

2-{[4-({2-[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-(ciclopropilmetilo)-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}propan-1-amina;

2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida;

(4-clorofenil)(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)metanona;

N-propilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;

meso-3-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

1-metil-4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]piperazin-2-ona;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

N-(ciclopropilmetilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-beta-alanina;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-etil-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

3-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]propan-1-ol;

N-metil-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;

2-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

N-(ciclopropilmetilo)-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]propano-1,3-diamina;

3-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)propan-1-ol;

2-(4-{[4-(piridin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-{4-[(4-acetilo-1,4-diazepan-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-[4-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilo]piperidin-1-il}metil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-[4-(2-azetidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;

2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

meso-N-{(3-exo)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}metanosulfonamida;

N-[(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)metil]acetamida;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-ácido carboxílico;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

meso-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;

2-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]etanol;

7-metil-2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-(3-*endo*)-8-acetilo-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N-etil-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}ciclopropanamina;

meso-N-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;

meso-(3-*exo*)-3-{[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

4-metil-1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4-diazepan-5-ona;

N-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propanamida;

2-(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

meso-N-metil-N-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)etanol;

2-{4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencilopiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;

JP

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-({4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-[(4-{[4-(2-tienilacetil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenilo]etil}-1,4-diazepan-5-ona;

2-{[4-(2-azepan-1-iletil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-({4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-[(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

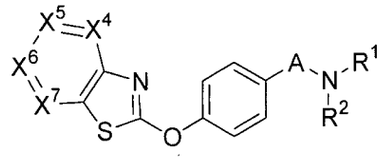
2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

3-acetilo-9-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

y sales, profármacos y solvatos de éstos farmacéuticamente aceptables.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos una entidad química seleccionada del grupo que consiste de 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)



(I)

en donde

X^4, X^5, X^6, y X^7 se definen como uno de las siguientes a) y b)

a) un X^4, X^5, X^6 y X^7 es N y los otros son CR^a;

en donde cada R^a es independientemente H, metilo, cloro, fluoro, o triflúorometilo;

b) cada X^4 y X^7 es N y cada X^5 y X^6 es CH;

cada R^1 y R^2 es independientemente H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, bencilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, 1-acetil-azetidina-3ilmetilo, cicloalquilo monocíclico, 1-metilo-4-piperidinilo, o alquilo sustituido o no sustituido de $-C_{1-4}$ con fenilo, cicloalquilo monocíclico, OH, o NR^bR^c;

en donde R^b y R^c son, independientemente, H, $-C(O)CH_3$, o alquilo de C_{1-4}, o R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos a partir de un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado; o

R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman

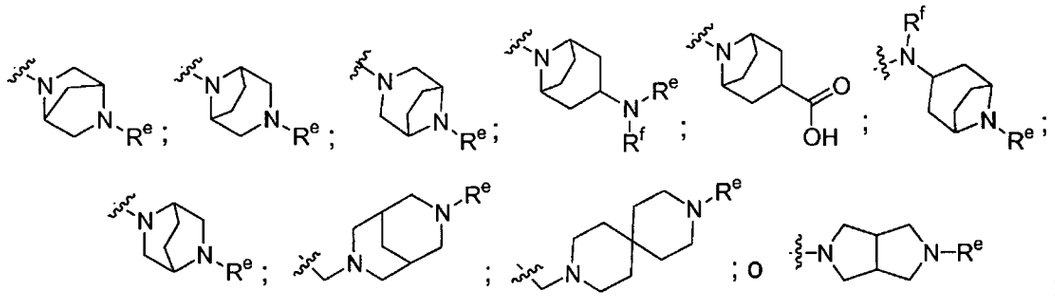
i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado, opcionalmente, fusionado a un anillo fenilo y no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^d;

en donde cada sustituyente R^d es independientemente un alquilo sustituido o no sustituido de C_{1-4} con -OH; -OH; =O; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$; $-CF_3$; halo; alquilo de $-CO_2C_{1-4}$; $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$; fenilo; bencilo; morfolin-4-ilo; piridilo; pirimidinilo; 1-piperidilo; fenoxi; 2-oxo-pirrolidin-1-ilo; 4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilo; alquilo de $-C(O)NR^fC_{1-4}$; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$; -O-piridinilo, -O-pirimidinilo; -S-fenilo; (4-metilfenilo)sulfanil; -S-piridinilo; alquilo de $-C(O)-C_{1-4}$; -C(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; -C(O)-

$(CH_2)_{0-1}$-2-tiofeno-ilo; -C(O)-2-furanilo; -C(O)-4-morfolinilo; -C(O)-piridilo; -C(O)-1-pirrolidinilo; -C(O)-fenil opcionalmente sustituido con un cloro; -C(O)-1-piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; alquilo de $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)-C_{1-4}$; -NHC(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; -$NHS(O)(O)CH_3$; $-NHC(O)-CH_2OCH_3$; -NHC(O)-piridinilo; o -NHC(O)-2-tiofeno-ilo,

en donde cada fenilo en R^d es no sustituido o sustituido con $-CF_3$, halo, o metoxi; o

ii) una de las siguientes entidades



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

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

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

18. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, en donde la entidad química se selecciona del grupo que consiste de

2-(4-{2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[2-(1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-piridin-2-il-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-{4-[2-(4-fenoxipiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencil piperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

N-bencilo-*N*-metilo-2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etanamina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-1-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(etil{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}amino)etanol;

N-(ciclopropilmetilo)-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;

(1*R*)-*N*-metilo-1-fenilo-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}etanamina;

2-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-piperidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencil piperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-4-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-ácido carboxílico;

{4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]morfolin-2-il}metanol;

1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propan-2-ol;

2-(4-{[(2*S*)-2-metilpiperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-piperidin-1-il-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

2-(4-{[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(3*R*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-3-ol;

{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}metanol;

2-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

4-piridin-2-il-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[(4-bencilopiperidina-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

4-(4-clorofenil)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

4-fenilo-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

meso-2-(4-{[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

{(2*S*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-2-il}metanol;

meso-*N*-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

N-etil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

meso-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetilo-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

6-fluoro-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

etil 1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxilato;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;

2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(2-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;

2-metil-N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]propanamida;

meso-2-{4-[2-(3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-1-[(3-exo)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

7-metil-2-(4-{2-[4-(piridin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-metil-2-(4-{2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{2-[5-(ciclobutilcarbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-(4-{2-[4-(furano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]acetamida;

1-{3-[(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)(metil)amino]propilo}pirrolidin-2-ona;

1-(2-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol;

meso-(3-endo)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N-metil-2-(metiloxi)-N-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]etanamina;

meso-2-{[4-({2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-[1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidin-4-il]metanosulfonamida;

N-metil-1-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]piperidina-4-carboxamida;

meso-N-{(3-endo)-8-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}glicinamida;

meso-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

N,N-dimetil-1-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)piperidina-4-carboxamida;

N-etil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)butan-1-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;

2-({4-[(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-2-[(4-{[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-[(4-{[4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-[(4-{[5-(metilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-{[4-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(1S,4S)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

6-cloro-2-[(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-metil-2-[(4-{2-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-7-metil-2-(4-{[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-(1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)piridina-4-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-2-(4-{2-[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

2-metoxi-N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)acetamida;

2-{4-[(4-tert-butilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;

1'-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-1,4'-bipiperidina;

3-(4-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperazin-1-il)ácido propanoico;

6-metil-2-(4-{[4-(piperazin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N^2-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-N2-metilglicinamida;

meso-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-ácido carboxílico;

6-cloro-2-(4-{2-[5-(1-metiletil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-beta-alanina;

N-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina;

6-metil-2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-(1-acetilazetidin-3-il)-N-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-N-metilmetanamina;

meso-(3-exo)-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

2-[4-(2-{4-[(4-metilfenilo)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1'-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4'-bipiperidina;

2-{4-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N,N-dimetil-2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-2-il}etanamina;

N,N-dimetil-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-amina;

2-{4-[(4-fenoxipiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(4R)-4-hidroxi-1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

(4R)-4-hidroxi-1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

N-metil-2-piperidin-1-il-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

N-(3-metoxipropilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;

etil N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicinato;

N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicina;

N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-beta-alanina;

2-{4-[(5-acetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;

meso-1-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

6-cloro-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

1-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

1-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-N-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-(4-{2-[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

meso-N-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilo)-1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidina-4-carboxamida;

2-{[4-({2-[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-(ciclopropilmetilo)-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}propan-1-amina;

2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida;

(4-clorofenil)(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)metanona;

N-propilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;

meso-3-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

1-metil-4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]piperazin-2-ona;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

N-(ciclopropilmetilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-beta-alanina;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-etil-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

3-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]propan-1-ol;

N-metil-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;

2-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

N-(ciclopropilmetilo)-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]propano-1,3-diamina;

3-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)propan-1-ol;

2-(4-{[4-(piridin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-{4-[(4-acetilo-1,4-diazepan-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-[4-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilo]piperidin-1-il}metil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-[4-(2-azetidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;

2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

meso-N-{(3-exo)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}metanosulfonamida;

N-[(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)metil]acetamida;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-ácido carboxílico;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

meso-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;

329

2-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]etanol;

7-metil-2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-(3-*endo*)-8-acetilo-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N-etil-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}ciclopropanamina;

meso-N-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;

meso-(3-*exo*)-3-{[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

4-metil-1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4-diazepan-5-ona;

N-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propanamida;

2-(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

meso-N-metil-N-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)etanol;

2-{4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencilopiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-({4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-[(4-{[4-(2-tienilacetil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenilo]etil}-1,4-diazepan-5-ona;

2-{[4-(2-azepan-1-iletil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-({4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-[(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

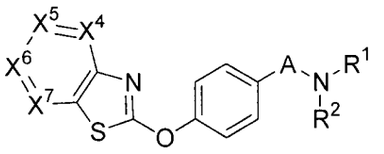
3-acetilo-9-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

y sales, profármacos y solvatos de éstos farmacéuticamente aceptables.

19. Un método para modular la actividad de la leucotrieno A4 hidrolasa, el método comprende exponer la leucotrieno A4 hidrolasa a una cantidad efectiva de al menos una entidad química seleccionada del grupo que consiste de los

compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la Fórmula (I), y solvatos de los compuestos de la Fórmula (I)



(I)

en donde

X^4, X^5, X^6 y X^7 se definen como uno de los siguientes a) y b):

a) un X^4, X^5, X^6 y X^7 es N y los otros son CR^a;

en donde cada R^a es independientemente H, metil, cloro, fluoro, o triflúorometilo;

b) cada X^4 y X^7 es N y cada X^5 y X^6 es CH;

cada R^1 y R^2 es independientemente H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, bencilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, 1-acetil-azetidina-3ilmetilo, cicloalquilo monocíclico, 1-metilo-4-piperidinilo, o alquilo sustituido o no sustituido de $-C_{1-4}$ con fenilo, cicloalquilo monocíclico, OH, o NR^bR^c;

en donde R^b y R^c son, independientemente, H, $-C(O)CH_3$, o alquilo de C_{1-4}, o R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos a partir de un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado; o

R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman

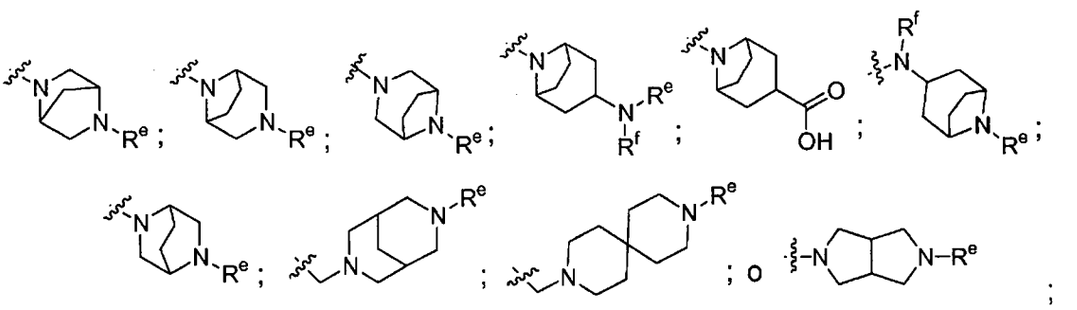
i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado, opcionalmente, fusionado a un anillo fenilo y sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes R^d;

en donde cada sustituyente R^d es independientemente un alquilo sustituido o no sustituido de C_{1-4} con -OH; -OH; =O; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$; $-CF_3$; halo; alquilo de $-CO_2C_{1-4}$; $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$; fenilo; bencilo; morfolin-4-ilo; piridilo; pirimidinilo; 1-piperidilo; fenoxi; 2-oxo-pirrolidin-1-ilo; 4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilo; alquilo de $-C(O)NR^fC_{1-4}$; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$; -O-

piridinilo, -O-pirimidinilo; -S-fenilo; (4-metilfenilo)sulfanil; -S-piridinilo; alquilo de -C(O)-C_{1-4}; -C(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; -C(O)-$(CH_2)_{0-1}$-2-tiofeno-ilo; -C(O)-2-furanilo; -C(O)-4-morfolinilo; -C(O)-piridilo; -C(O)-1-pirrolidinilo; -C(O)-fenil opcionalmente sustituido con un cloro; -C(O)-1-piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; alquilo de -$(CH_2)_{0-1}$NHC(O)-C_{1-4}; -NHC(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; -NHS(O)(O)CH_3; -NHC(O)-CH_2OCH_3; -NHC(O)-piridinilo; o -NHC(O)-2-tiofeno-ilo,

en donde cada fenilo en R^d es sustituido o no sustituido con -CF_3, halo, o metoxi; o

ii) una de las siguientes entidades



en donde R^e es alquilo de -C_{1-4}, alquilo de -C(O)C_{1-4}, -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–.

20. Un método de conformidad con la reivindicación 19, en donde la leucotrieno A4 hidrolasa está presente en un sujeto con una enfermedad, trastorno, o afección médica mediada por la actividad de la leucotrieno A4 hidrolasa.

21. Un método de conformidad con la reivindicación 20, en donde la enfermedad, trastorno, o condición médica es la inflamación.

22. Un método de conformidad con la reivindicación 20, en donde el enfermedad, trastorno, o afección médica se selecciona del grupo que consiste de trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos, y trastornos de inmunodeficiencia.

23. Un método de conformidad con la reivindicación 20, en donde la enfermedad, trastorno, o afección médica se selecciona del grupo que consiste de alergia, aneurisma aórtico abdominal, asma, pólipos nasales, rinitis alérgica, comezón nasal, inflamación ocular, inflamación ocular post-quirúrgica, conjuntivitis, uveitis, ojo seco, soriasis, prurito, comezón, comezón en la piel, dermatitis atópica, urticaria, sarpullido, dermatitis de contacto, escleroderma, quemaduras de la piel, acné, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, artritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, infarto del miocardio, apoplejía, dolor, gingivitis, bronquitis, fibrosis quística, cáncer gastrointestinal superior, sepsis, enfermedades autoinmunes de las tiroides, diabetes mellitus inmuno-mediada, lupus, miastenia gravis, neuropatías autoinmunes, Guillain-Barré, uveitis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome anti-fosfolipido, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiformis, pénfigo vulgar, vitiligio, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune y orquitis, enfermedad autoinmune de la glándula adrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjogren, y síndrome de Sjogren-Larsson.

24. Un método de conformidad con la reivindicación 20, en donde la enfermedad, trastorno, o afección médica se selecciona del grupo que consiste de alergia, aneurisma aórtico, asma, enfermedades autoinmunes, pruritis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, y enfermedad cardiovascular.

25. Un método de conformidad con la reivindicación 20, en donde al menos una entidad química se selecciona del grupo que consiste de:

2-(4-{2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[2-(1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-piridin-2-il-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-{4-[2-(4-fenoxipiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencil piperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

N-bencilo-*N*-metilo-2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etanamina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-1-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(etil{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}amino)etanol;

N-(ciclopropilmetilo)-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;

(1*R*)-*N*-metilo-1-fenilo-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}etanamina;

2-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-piperidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencil piperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-4-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-ácido carboxílico;

{4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]morfolin-2-il}metanol;

1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propan-2-ol;

2-(4-{[(2*S*)-2-metilpiperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-piperidin-1-il-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

2-(4-{[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(3*R*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-3-ol;

{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}metanol;

2-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

4-piridin-2-il-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[(4-bencilopiperidina-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

4-(4-clorofenil)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

4-fenilo-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

meso-2-(4-{[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

{(2*S*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-2-il}metanol;

meso-*N*-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

N-etil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

meso-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

6-fluoro-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

etil 1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxilato;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;

2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(2-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;

2-metil-N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]propanamida;

meso-2-{4-[2-(3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-1-[(3-exo)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

7-metil-2-(4-{2-[4-(piridin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-metil-2-(4-{2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{2-[5-(ciclobutilcarbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-(4-{2-[4-(furano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]acetamida;

1-{3-[(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)(metil)amino]propilo}pirrolidin-2-ona;

1-(2-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol;

meso-(3-endo)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N-metil-2-(metiloxi)-N-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]etanamina;

meso-2-{[4-({2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-[1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidin-4-il]metanosulfonamida;

N-metil-1-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]piperidina-4-carboxamida;

meso-N-{(3-endo)-8-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}glicinamida;

meso-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

N,N-dimetil-1-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)piperidina-4-carboxamida;

N-etil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)butan-1-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;

2-({4-[(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-2-[(4-{[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-[(4-{[4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-[(4-{[5-(metilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-{[4-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(1S,4S)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

6-cloro-2-[(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-metil-2-[(4-{2-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-7-metil-2-(4-{[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-(1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)piridina-4-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-2-(4-{2-[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

340

2-metoxi-N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)acetamida;

2-{4-[(4-tert-butilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;

1'-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-1,4'-bipiperidina;

ácido propanoico de 3-(4-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperazin-1-il);

6-metil-2-(4-{[4-(piperazin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N^2-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-N2-metilglicinamida;

meso-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-ácido carboxílico;

6-cloro-2-(4-{2-[5-(1-metiletil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-beta-alanina;

N-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina;

6-metil-2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-(1-acetilazetidin-3-il)-N-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-N-metilmetanamina;

meso-(3-exo)-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

2-[4-(2-{4-[(4-metilfenilo)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1'-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4'-bipiperidina;

2-{4-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N,N-dimetil-2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-2-il}etanamina;

N,N-dimetil-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-amina;

2-{4-[(4-fenoxipiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(4R)-4-hidroxi-1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

(4R)-4-hidroxi-1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pyrrolidin-2-ona;

N-metil-2-piperidin-1-il-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

N-(3-metoxipropilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;

etil N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicinato;

N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicina;

N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-beta-alanina;

2-{4-[(5-acetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;

meso-1-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

6-cloro-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

1-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

1-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-N-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-(4-{2-[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilo)-1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidina-4-carboxamida;

2-{[4-({2-[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-(ciclopropilmetilo)-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}propan-1-amina;

2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida;

(4-clorofenil)(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)metanona;

N-propilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;

meso-3-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

1-metil-4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]piperazin-2-ona;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

N-(ciclopropilmetilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-beta-alanina;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-etil-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

3-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]propan-1-ol;

N-metil-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;

2-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

N-(ciclopropilmetilo)-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]propano-1,3-diamina;

3-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)propan-1-ol;

2-(4-{[4-(piridin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-{4-[(4-acetilo-1,4-diazepan-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-[4-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilo]piperidin-1-il}metil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-[4-(2-azetidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;

2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

meso-N-{(3-exo)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}metanosulfonamida;

N-[(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)metil]acetamida;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-ácido carboxílico;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-2-(4-{2-[3-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

meso-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;

2-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]etanol;

7-metil-2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-(3-*endo*)-8-acetilo-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N-etil-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}ciclopropanamina;

meso-N-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;

meso-(3-*exo*)-3-{[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

4-metil-1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4-diazepan-5-ona;

N-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propanamida;

2-(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

meso-N-metil-N-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)etanol;

2-{4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencilopiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-({4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-[(4-{[4-(2-tienilacetil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenilo]etil}-1,4-diazepan-5-ona;

2-{[4-(2-azepan-1-iletil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-({4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-[(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

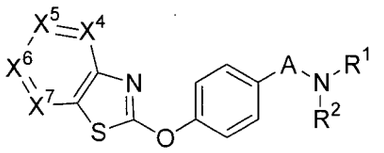
2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

3-acetilo-9-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

y sales, profármacos y solvatos de éstos farmacéuticamente aceptables.

26. Un método para tratar un sujeto que sufre de o se le diagnostica una enfermedad, trastorno, o afección médica mediada por la actividad de la leucotrieno A4 hidrolasa, el método comprende administrar al sujeto que necesita el tratamiento una cantidad efectiva de al menos un entidad química seleccionada del grupo que consiste de los compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la Fórmula (I), y solvatos de los compuestos de la Fórmula (I)



(I)

en donde

X^4, X^5, X^6 y X^7 se definen como uno de los siguientes a) y b):

a) un X^4, X^5, X^6 y X^7 es N y los otros son CR^a;

en donde cada R^a es independientemente H, metil, cloro, fluoro, o triflúorometilo;

b) cada X^4 y X^7 es N y cada X^5 y X^6 es CH;

cada R^1 y R^2 es independientemente H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, bencilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, 1-acetil-azetidina-3ilmetilo, cicloalquilo monocíclico, 1-metilo-4-piperidinilo, o alquilo sustituido o no sustituido de $-C_{1-4}$ con fenilo, cicloalquilo monocíclico, OH, o NR^bR^c;

en donde R^b y R^c son, independientemente, H, $-C(O)CH_3$, o alquilo de C_{1-4}, o R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos a partir de un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado; o

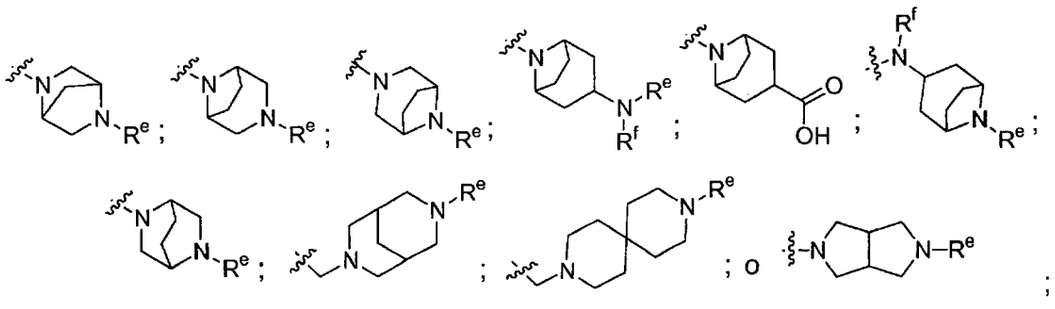
R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman

i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado, opcionalmente, fusionado a un anillo fenilo y sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes R^d;

en donde cada sustituyente R^d es independientemente un alquilo sustituido o no sustituido de C_{1-4} con -OH; -OH; =O; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$; $-CF_3$; halo; alquilo de $-CO_2C_{1-4}$; $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$; fenilo; bencilo; morfolin-4-ilo; piridilo; pirimidinilo; 1-piperidilo; fenoxi; 2-oxo-pirrolidin-1-ilo; 4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilo; alquilo de $-C(O)NR^fC_{1-4}$; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$; -O-piridinilo, -O-pirimidinilo; -S-fenilo; (4-metilfenilo)sulfanil; -S-piridinilo; alquilo de $-C(O)-C_{1-4}$; -C(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; $-C(O)-(CH_2)_{0-1}$-2-tiofeno-ilo; -C(O)-2-furanilo; -C(O)-4-morfolinilo; -C(O)-piridilo; -C(O)-1-pirrolidinilo; -C(O)-fenil opcionalmente sustituido con un cloro; -C(O)-1-piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; alquilo de $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)-C_{1-4}$; -NHC(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; $-NHS(O)(O)CH_3$; $-NHC(O)-CH_2OCH_3$; -NHC(O)-piridinilo; o -NHC(O)-2-tiofeno-ilo,

en donde cada fenilo en R^d es sustituido o no sustituido con $-CF_3$, halo, o metoxi; o

ii) una de las siguientes entidades



;

en donde R^e es alquilo de -C_{1-4}, alquilo de -$C(O)C_{1-4}$, -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–.

27. Un método de conformidad con la reivindicación 26, en donde la enfermedad, trastorno, o condición médica es la inflamación.

28. Un método de conformidad con la reivindicación 26, en donde la enfermedad, trastorno, o condición médica se selecciona del grupo que consiste de: trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos, y trastornos de inmunodeficiencia.

29. Un método de conformidad con la reivindicación 26, en donde la enfermedad, trastorno, o condición médica se selecciona del grupo que consiste de: alergia, aneurisma aórtico abdominal, asma, pólipos nasales, rinitis alérgica, comezón nasal, inflamación ocular, inflamación ocular post-quirúrgica, conjuntivitis, uveitis, ojo seco, soriasis, prurito, comezón, comezón en la piel, dermatitis atópica, urticaria, sarpullido, dermatitis de contacto, escleroderma, quemaduras de la piel, acné, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, artritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, infarto del miocardio, apoplejía, dolor, gingivitis, bronquitis, fibrosis quística, cáncer gastrointestinal superior, sepsis, enfermedades autoinmunes de las tiroides, diabetes mellitus inmuno-mediada, lupus, miastenia gravis, neuropatías autoinmunes, Guillain-Barré, uveitis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis

temporal, síndrome anti-fosfolipido, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiformis, pénfigo vulgar, vitiligio, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune y orquitis, enfermedad autoinmune de la glándula adrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjogren, y síndrome de Sjogren-Larsson.

30. Un método de conformidad con la reivindicación 26, en donde la enfermedad, trastorno, o condición médica se selecciona del grupo que consiste de: alergia, aneurisma aórtico, asma, enfermedades autoinmunes, pruritis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, y enfermedad cardiovascular.

31. Un método de conformidad con la reivindicación 26, en donde al menos una entidad química se selecciona del grupo que consiste de:

2-(4-{2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[2-(1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-piridin-2-il-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-{4-[2-(4-fenoxipiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencil piperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

N-bencilo-*N*-metilo-2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etanamina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-1-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(etil{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}amino)etanol;

N-(ciclopropilmetilo)-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;

(1*R*)-*N*-metilo-1-fenilo-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}etanamina;

2-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-piperidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencil piperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-4-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-ácido carboxílico;

{4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]morfolin-2-il}metanol;

1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propan-2-ol;

2-(4-{[(2*S*)-2-metilpiperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-piperidin-1-il-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

2-(4-{[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(3*R*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-3-ol;

{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}metanol;

2-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

4-piridin-2-il-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[(4-bencilopiperidina-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

4-(4-clorofenil)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

4-fenilo-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

meso-2-(4-{[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

{(2*S*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-2-il}metanol;

meso-*N*-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

N-etil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

meso-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

6-fluoro-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

etil 1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxilato;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;

2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(2-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;

2-metil-N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]propanamida;

meso-2-{4-[2-(3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-1-[(3-exo)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

7-metil-2-(4-{2-[4-(piridin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-metil-2-(4-{2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{2-[5-(ciclobutilcarbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-(4-{2-[4-(furano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]acetamida;

357

1-{3-[(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)(metil)amino]propilo}pirrolidin-2-ona;

1-(2-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol;

meso-(3-endo)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N-metil-2-(methiloxi)-N-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]etanamina;

meso-2-{[4-({2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-[1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidin-4-il]metanosulfonamida;

N-metil-1-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]piperidina-4-carboxamida;

meso-N-{(3-endo)-8-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}glicinamida;

meso-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

N,N-dimetil-1-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)piperidina-4-carboxamida;

N-etil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)butan-1-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;

2-({4-[(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-2-[(4-{[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-[(4-{[4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-[(4-{[5-(metilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-{[4-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(1S,4S)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

6-cloro-2-[(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-metil-2-[(4-{2-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-7-metil-2-(4-{[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-(1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)piridina-4-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-2-(4-{2-[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

2-metoxi-N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)acetamida;

2-{4-[(4-tert-butilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;

1'-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-1,4'-bipiperidina;

ácido 3-(4-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperazin-1-il) propanoico;

6-metil-2-(4-{[4-(piperazin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N^2-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-N2-metilglicinamida;

meso-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-ácido carboxílico;

6-cloro-2-(4-{2-[5-(1-metiletil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-beta-alanina;

N-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina;

6-metil-2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-(1-acetilazetidin-3-il)-N-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-N-metilmetanamina;

meso-(3-exo)-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

2-[4-(2-{4-[(4-metilfenilo)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1'-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4'-bipiperidina;

2-{4-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N,N-dimetil-2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-2-il}etanamina;

N,N-dimetil-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-amina;

2-{4-[(4-fenoxipiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(4R)-4-hidroxi-1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

(4R)-4-hidroxi-1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pyrrolidin-2-ona;

N-metil-2-piperidin-1-il-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

N-(3-metoxipropilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;

etil N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicinato;

N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicina;

N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-beta-alanina;

2-{4-[(5-acetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;

meso-1-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

6-cloro-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

1-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

1-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-N-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-(4-{2-[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilo)-1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidina-4-carboxamida;

2-{[4-({2-[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-(ciclopropilmetilo)-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}propan-1-amina;

2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida;

(4-clorofenil)(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)metanona;

N-propilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;

meso-3-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

1-metil-4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]piperazin-2-ona;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

N-(ciclopropilmetilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-beta-alanina;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-etil-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

3-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]propan-1-ol;

N-metil-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;

2-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

N-(ciclopropilmetilo)-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]propano-1,3-diamina;

3-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)propan-1-ol;

2-(4-{[4-(piridin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-{4-[(4-acetilo-1,4-diazepan-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-[4-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilo]piperidin-1-il}metil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-[4-(2-azetidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;

2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

meso-N-{(3-exo)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}metanosulfonamida;

N-[(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)metil]acetamida;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-ácido carboxílico;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

meso-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;

2-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]etanol;

7-metil-2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-(3-*endo*)-8-acetilo-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N-etil-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}ciclopropanamina;

meso-N-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;

meso-(3-*exo*)-3-{[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

4-metil-1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4-diazepan-5-ona;

N-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propanamida;

2-(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

meso-N-metil-N-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)etanol;

2-{4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencilopiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-({4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-[(4-{[4-(2-tienilacetil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenilo]etil}-1,4-diazepan-5-ona;

2-{[4-(2-azepan-1-iletil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-({4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-[(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

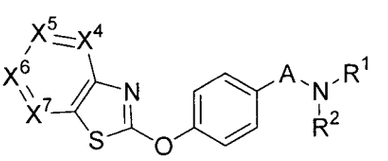
2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

3-acetilo-9-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

y sales, profármacos y solvatos de éstos farmacéuticamente aceptables.

32. Un método para preparar 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 la Fórmula (I)



(I)

en donde

X^4, X^5, X^6 y X^7 se definen como uno de los siguientes a) y b):

a) un X^4, X^5, X^6 y X^7 es N y los otros son CR^a;

en donde cada R^a es independientemente H, metil, cloro, fluoro, o triflúorometilo;

b) cada X^4 y X^7 es N y cada X^5 y X^6 es CH;

cada R^1 y R^2 es independientemente H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, bencilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, 1-acetil-azetidina-3ilmetilo, cicloalquilo monocíclico, 1-metilo-4-piperidinilo, o alquilo sustituido o no sustituido de $-C_{1-4}$ con fenilo, cicloalquilo monocíclico, OH, o NR^bR^c;

en donde R^b y R^c son, independientemente, H, $-C(O)CH_3$, o alquilo de C_{1-4}, o

R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos a partir de un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado; o

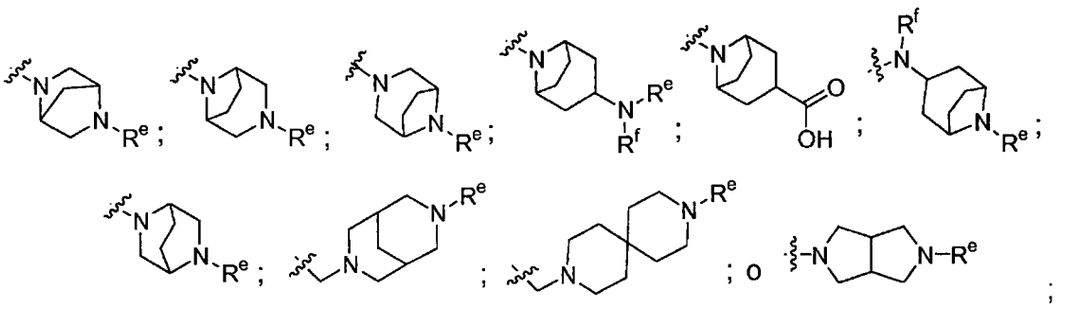
R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman

i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado, opcionalmente, fusionado a un anillo fenilo y sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes R^d;

en donde cada sustituyente R^d es independientemente un alquilo sustituido o no sustituido de C_{1-4} con -OH; -OH; =O; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$; $-CF_3$; halo; alquilo de $-CO_2C_{1-4}$; $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$; fenilo; bencilo; morfolin-4-ilo; piridilo; pirimidinilo; 1-piperidilo; fenoxi; 2-oxo-pirrolidin-1-ilo; 4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilo; alquilo de $-C(O)NR^fC_{1-4}$; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$; -O-piridinilo, -O-pirimidinilo; -S-fenilo; (4-metilfenilo)sulfanil; -S-piridinilo; alquilo de $-C(O)-C_{1-4}$; -C(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; $-C(O)-(CH_2)_{0-1}$-2-tiofeno-ilo; -C(O)-2-furanilo; -C(O)-4-morfolinilo; -C(O)-piridilo; -C(O)-1-pirrolidinilo; -C(O)-fenil opcionalmente sustituido con un cloro; -C(O)-1-piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; alquilo de $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)-C_{1-4}$; -NHC(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; $-NHS(O)(O)CH_3$; $-NHC(O)-CH_2OCH_3$; -NHC(O)-piridinilo; o -NHC(O)-2-tiofeno-ilo,

en donde cada fenilo en R^d es sustituido o no sustituido con $-CF_3$, halo, o metoxi; o

ii) una de las siguientes entidades

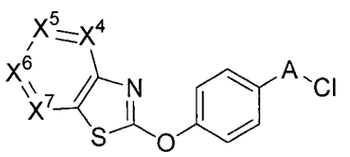


en donde R^e es alquilo de $-C_{1-4}$, alquilo de $-C(O)C_{1-4}$, $-SO_2CH_3$, $-C(O)CH_2NH_2$, o $-C(O)NH_2$;

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

A es $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, o $–OCH_2CH_2–$,

que comprende reaccionar el compuesto D4



D4

con una amina HNR^1R^2.

33. Un método de conformidad con la reivindicación 32, en donde cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, un cicloalquilo monocíclico, o un alquilo de C_{1-4} no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquil monocíclico, -OH, o $-NR^bR^c$;

en donde R^b y R^c son independientemente H o alquilo de $-C_{1-4}$, o R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado; o

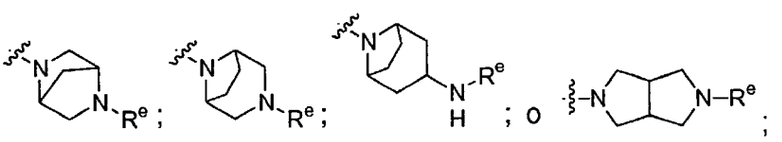
R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman

i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado, opcionalmente, fusionado a un anillo fenilo y no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^d;

en donde cada sustituyente de R^d es independientemente alquilo sustituido o no sustituido de -C_{1-4} con -OH; -CF_3; halo; alquilo de -CO_2C_{1-4}; -CO_2H; -$CONH_2$; fenilo; bencilo; piridilo; pirimidinilo; fenoxi; -O-piridinilo, -O-pirimidinilo; -S-fenilo; o pirrolidonilo;

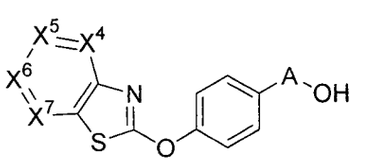
en donde cada fenilo en R^d es no sustituido o sustituido con -CF_3, cloro, o metoxi; o

ii) una de los siguientes estructuras bicíclicas fusionadas o unidas por puente



en donde R^e es alquilo de -COC_{1-4} o -$CONH_2$.

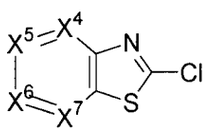
34. Un método de conformidad con la reivindicación 32, que comprende, además, la cloración del compuesto D3



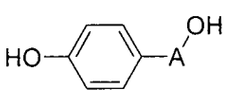
D3

para formar el compuesto D4.

35. Un método de conformidad con la reivindicación 33, que comprende, además, reaccionar el compuesto D1


D1

con el compuesto D2

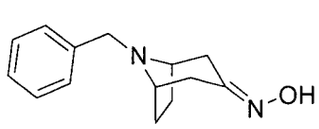

D2

para formar el compuesto D3.

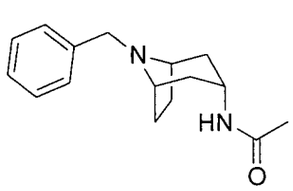
36. Un método de conformidad con la reivindicación 33, en donde la amina HNR^1R^2 es *N*-[(3-*endo*)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.

37. Un método de conformidad con la reivindicación 35, que comprende, además,

a) reaccionar el compuesto E4


E4

con hidrógeno en presencia de anhídrido acético para formar el compuesto E5


E5

y

b) reaccionar el compuesto E5 para formar *N*-[(3-*endo*)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.

38. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde al menos una entidad química se selecciona del grupo que consiste de:

2-(4-{2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[2-(1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-piridin-2-il-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;

2-{4-[2-(4-fenoxipiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencil piperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-2-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

N-bencilo-*N*-metilo-2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etanamina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-1-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(etil{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}amino)etanol;

N-(ciclopropilmetilo)-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;

(1*R*)-*N*-metilo-1-fenilo-*N*-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}etanamina;

2-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-piperidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencil piperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-4-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-ácido carboxílico;

{4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]morfolin-2-il}metanol;

1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

2-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propan-2-ol;

2-(4-{[(2*S*)-2-metilpiperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-piperidin-1-il-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

2-(4-{[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

(3*R*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-3-ol;

{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}metanol;

2-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

4-piridin-2-il-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[(4-bencilopiperidina-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

4-(4-clorofenil)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

4-fenilo-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

meso-2-(4-{[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

{(2*S*)-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]pirrolidin-2-il}metanol;

meso-*N*-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

N-etil-*N*-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

meso-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}etanona;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

6-fluoro-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina;

etil 1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxilato;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;

2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(2-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-ol;

7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;

2-metil-N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]propanamida;

meso-2-{4-[2-(3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-1-[(3-exo)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

7-metil-2-(4-{2-[4-(piridin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-metil-2-(4-{2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{2-[5-(ciclobutilcarbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-(4-{2-[4-(furano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

N-[1-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)piperidin-4-il]acetamida;

1-{3-[(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)(metil)amino]propilo}pirrolidin-2-ona;

1-(2-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol;

meso-(3-endo)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N-metil-2-(methiloxi)-N-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]etanamina;

meso-2-{[4-({2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-[1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidin-4-il]metanosulfonamida;

N-metil-1-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]piperidina-4-carboxamida;

meso-N-{(3-endo)-8-[2-({4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}oxi)etil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}glicinamida;

meso-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

N,N-dimetil-1-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)piperidina-4-carboxamida;

N-etil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)butan-1-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-({4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;

2-({4-[(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)-6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-2-[(4-{[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-[(4-{[4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-[(4-{[5-(metilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-cloro-2-{[4-(tiomorfolin-4-ilmetil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(1S,4S)-5-({4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

6-cloro-2-[(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

6-metil-2-[(4-{2-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-7-metil-2-(4-{[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-(1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)piridina-4-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-2-(4-{2-[8-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-2-(4-{2-[3-(metilsulfonil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

2-metoxi-N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)acetamida;

2-{4-[(4-tert-butilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}-6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-(1-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida;

1'-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-1,4'-bipiperidina;

3-(4-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperazin-1-il)ácido propanoico;

6-metil-2-(4-{[4-(piperazin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-3-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N^2-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-N2-metilglicinamida;

meso-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-ácido carboxílico;

6-cloro-2-(4-{2-[5-(1-metiletil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N-metil-N-(2-{4-[(6-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenoxi}etil)-beta-alanina;

N-(2-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]fenilo}etil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina;

6-metil-2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-(1-acetilazetidin-3-il)-N-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-N-metilmetanamina;

meso-(3-exo)-3-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

2-[4-(2-{4-[(4-metilfenilo)sulfonil]piperidin-1-il}etoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1'-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4'-bipiperidina;

2-{4-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

N,N-dimetil-2-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-2-il}etanamina;

N,N-dimetil-1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-amina;

2-{4-[(4-fenoxipiperidin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[4-(fenilsulfonil)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

(1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(4R)-4-hidroxi-1-{1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

(4R)-4-hidroxi-1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pyrrolidin-2-ona;

N-metil-2-piperidin-1-il-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]etanamina;

N-(3-metoxipropilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}ciclopropanamina;

etil N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicinato;

N-bencilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]glicina;

N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-beta-alanina;

2-{4-[(5-acetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

5-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;

meso-1-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

6-cloro-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

1-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

1-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(6-fluoro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-endo-N-[8-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-N-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-(4-{2-[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}bencilo)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

meso-N-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilo)-1-(2-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]oxi}etil)piperidina-4-carboxamida;

2-{[4-({2-[4-(triflúorometilo)piperidin-1-il]etil}oxi)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-(ciclopropilmetilo)-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}propan-1-amina;

2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperidin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida;

(4-clorofenil)(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)metanona;

n-propilo-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}propan-1-amina;

meso-3-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

2-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

1-metil-4-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]piperazin-2-ona;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

N-(ciclopropilmetilo)-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-beta-alanina;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

N-etil-N-[4-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;

2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

3-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]propan-1-ol;

N-metil-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]ciclohexanamina;

2-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

N-(ciclopropilmetilo)-N-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]propano-1,3-diamina;

3-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)propan-1-ol;

2-(4-{[4-(piridin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-{4-[(4-acetilo-1,4-diazepan-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-[4-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilo]piperidin-1-il}metil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-[4-(2-azetidin-1-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;

2-(4-{[4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

meso-N-{(3-exo)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}metanosulfonamida;

N-[(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)metil]acetamida;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-(4-{2-[4-(2-metoxifenilo)piperidin-1-il]etoxi}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

2-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-ácido carboxílico;

2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

meso-2-(4-{2-[3-acetilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidina-4-carboxamida;

1-(1-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

2-{4-[2-(5-acetilo hexa hidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)etil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida;

meso-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;

meso-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]urea;

(1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

1-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}pirrolidin-2-ona;

1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo }acetamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-6-fluoro[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;

1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-ácido carboxílico;

2-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

meso-*N*-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-[(ciclopropilmetilo){2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino]etanol;

7-metil-2-({4-[(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;

meso-(3-*endo*)-8-acetilo-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

meso-(3-*exo*)-8-acetilo-N-{[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)fenilo]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina;

N-etil-N-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}ciclopropanamina;

meso-N-[(3-*exo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenilo]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;

meso-(3-*exo*)-3-{[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]amino}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxamida;

4-metil-1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-1,4-diazepan-5-ona;

N-{1-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]piperidin-4-il}propanamida;

2-(4-{2-[4-(ciclopropilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

meso-N-metil-N-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}acetamida;

2-(ciclopropil{2-[4-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)fenoxi]etil}amino)etanol;

2-{4-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenoxi}[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

2-(4-{2-[(1R,4R)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

7-metil-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenoxi][1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

2-(4-{[(1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)-7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina;

1-{4-[(7-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)oxi]bencilo}piperidina-4-carboxamida;

4-fenilo-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

2-{4-[2-(4-bencilopiperidina-1-il)etoxi]fenoxi}[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-4-[3-(triflúorometilo)fenilo]piperidin-4-ol;

4-(4-clorofenil)-1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidin-4-ol;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}piperidina-4-carboxamida;

2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazina;

meso-N-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenoxi]etil}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida;

2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-({4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-[(4-{[4-(2-tienilacetil)piperazin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

1-{2-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)fenilo]etil}-1,4-diazepan-5-ona;

2-{[4-(2-azepan-1-iletil)fenilo]oxi}[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-({4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenilo}oxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

2-[(4-{[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]metil}fenilo)oxi][1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

meso-1-{(3-*exo*)-8-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}urea;

2-(4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il]etil}fenoxi)[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina;

3-acetilo-9-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-iloxi)bencilo]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano;

1-[4-([1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-iloxi)bencilo]piperidina-4-carboxamida;

y sales, profármacos y solvatos de éstos farmacéuticamente aceptables.

39. Un método de conformidad con la reivindicación 26, que comprende, además, la administración de una cantidad efectiva de al menos un antagonista del receptor CysLT e inhibidor de sintasa LTC4 al sujeto con necesidad del tratamiento.

40. Un método de conformidad con la reivindicación 27, que comprende, además, la administración de una cantidad efectiva de al menos un antagonista del receptor CysLT e inhibidor de sintasa LTC4 al sujeto con necesidad del tratamiento.

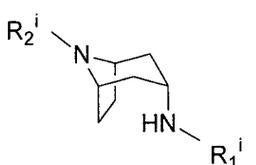
41. Un método de conformidad con la reivindicación 28, que comprende, además, la administración de una cantidad efectiva de al menos un antagonista del receptor CysLT e inhibidor de sintasa LTC4 al sujeto con necesidad del tratamiento.

42. Un método de conformidad con la reivindicación 29, que comprende, además, la administración de una cantidad efectiva de al menos un antagonista del receptor CysLT e inhibidor de LTC4 sintasa al sujeto con necesidad del tratamiento.

43. Un método de conformidad con la reivindicación 30, que comprende, además, la administración de una cantidad efectiva de al menos un antagonista del receptor CysLT e inhibidor de LTC4 sintasa al sujeto con necesidad del tratamiento.

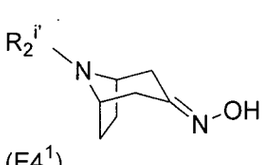
44. Un método de conformidad con la reivindicación 31, que comprende, además, la administración de una cantidad efectiva de al menos un antagonista del receptor CysLT e inhibidor de LTC4 sintasa al sujeto con necesidad del tratamiento.

45. Un método para sintetizar la amina $E5^1$



$(E5^1)$,

el método comprende una acetilación-reducción de la oxima $E4^1$



$(E4^1)$,

al reaccionar la oxima $E4^1$ con un anhídrido de ácido carboxílico e hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, en donde

R_1^i es uno de alquilo de $C_{1-6}C(O)$-, arilC(O)-, y una entidad $^-OC(O)$- esterificada, en donde la entidad alquilo de C_{1-6} es recta o ramificada, y el arilo y las porciones de alquilo de C_{1-6} son opcionalmente e independientemente sustituidas con al menos un sustituyente en el grupo de halo y el alquilo de C_{1-6} recto o ramificado;

$R_2^{i'}$ es uno de alquilo de C_{1-10}, $-CH_2$arilo, $-S(O)_2$arilo, y $-S(O)_2$alquilo de C_{1-6}, en donde la entidad alquilo de C_{1-10} es recta o ramificada, y el alquilo de C_{1-10} y las porciones de arilo son opcionalmente sustituidas con al menos un sustituyente del grupo de halo y alquilo de C_{1-6}. y

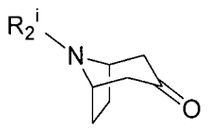
R_2^i es uno de H y $R_2^{i'}$.

46. Un método de conformidad con la reivindicación 45, en donde el catalizador de hidrogenación es 10 % Pt/C.

47. Un método de conformidad con la reivindicación 45, en donde la reacción se realiza con un instrumento de hidrogenación de flujo continuo H-Cube Midi™.

48. Un método de conformidad con la reivindicación 45, en donde el anhídrido de ácido carboxílico es anhídrido acético y $R_2^{i'}$ es bencilo.

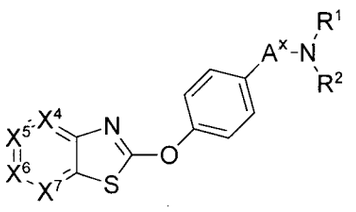
49. Un método de conformidad con la reivindicación 45, que comprende, además, reaccionar el compuesto $E3^1$ con clorhidrato de hidroxilamina



$E3^1$,

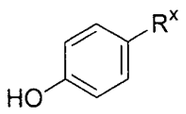
para formar el compuesto $E4^1$.

50. Un método para sintetizar un compuesto de la Fórmula (I^X),



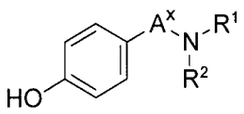
I^X

que comprende reaccionar el compuesto de la Fórmula BX



BX

con HNR^1R^2 para formar el compuesto de la Fórmula F1,



F1 ,

en donde

R^x es uno de -CHO y $-CH_2CHO$;

A^X es uno de $-CH_2-$ y $-CH_2CH_2-$;

X^4, X^5, X^6, y X^7 se definen como uno de las siguientes a) y b)

a) un X^4, X^5, X^6 y X^7 es N y los otros son CR^a;

en donde cada R^a es independientemente H, metil, cloro, fluoro, o triflúorometilo;

b) cada X^4 y X^7 es N y cada X^5 y X^6 es CH;

cada R^1 y R^2 es independientemente H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, bencilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, 1-acetil-azetidina-3ilmetilo, cicloalquilo monocíclico, 1-metilo-4-piperidinilo, o alquilo sustituido o no sustituido de $-C_{1-4}$ con fenilo, cicloalquilo monocíclico, OH, o NR^bR^c;

en donde R^b y R^c son, independientemente, H, $-C(O)CH_3$, o alquilo de C_{1-4}, o R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos a partir de un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado; o

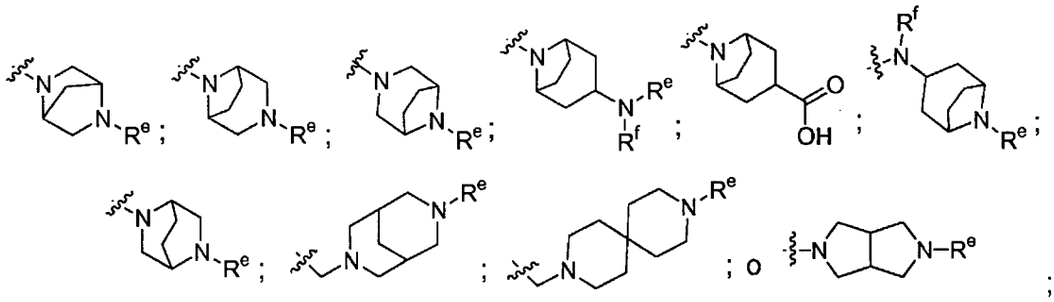
R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman

i) un anillo heterocicloalquilo monocíclico saturado, opcionalmente, fusionado a un anillo fenilo y sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes R^d;

en donde cada sustituyente R^d es independientemente un alquilo sustituido o no sustituido de C_{1-4} con -OH; -OH; =O; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$; $-CF_3$; halo; alquilo de $-CO_2C_{1-4}$; $-(CH2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$; fenilo; bencilo; morfolin-4-ilo; piridilo; pirimidinilo; 1-piperidilo; fenoxi; 2-oxo-pirrolidin-1-ilo; 4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilo; alquilo de $-C(O)NR^fC_{1-4}$; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$; -O-piridinilo, -O-pirimidinilo; -S-fenilo; (4-metilfenilo)sulfanil; -S-piridinilo; alquilo de $-C(O)-C_{1-4}$; -C(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; $-C(O)-(CH_2)_{0-1}$-2-tiofeno-ilo; -C(O)-2-furanilo; -C(O)-4-morfolinilo; -C(O)-piridilo; -C(O)-1-pirrolidinilo; -C(O)-fenil opcionalmente sustituido con un cloro; -C(O)-1-piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; alquilo de $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)-C_{1-4}$; -NHC(O)-cicloalquilo monocíclico saturado; $-NHS(O)(O)CH_3$; $-NHC(O)-CH_2OCH_3$; -NHC(O)-piridinilo; o -NHC(O)-2-tiofeno-ilo,

en donde cada fenilo en R^d es sustituido o no sustituido con $-CF_3$, halo, o metoxi; o

ii) una de las siguientes entidades

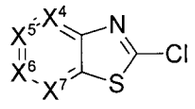


en donde R^e es alquilo de $-C_{1-4}$, alquilo de $C(O)C_{1-4}$, $-SO_2CH_3$, $-C(O)CH_2NH_2$, o $C(O)NH_2$; Y

R^f es H o $-CH_3$.

393

51. Un método de conformidad con la reivindicación 50, que comprende, además, reaccionar el compuesto de la Fórmula F1 con el compuesto de la Fórmula A3


(A3),

para formar el compuesto de la Fórmula I^x.

52. Un método de conformidad con la reivindicación 50, en donde la reacción del compuesto de la Fórmula BX con HNR^1R^2 se realiza en presencia de un agente reductor.

53. Un método de conformidad con la reivindicación 52, en donde el agente reductor se selecciona del grupo que consiste de $NaB(OAc)_3H$, $NaCNBH_3$, y mezclas de éstos.

54. Un método de conformidad con la reivindicación 53, en donde la reacción del compuesto de la Fórmula BX con HNR^1R^2 se realiza en presencia de un catalizador ácido.

55. Un método de conformidad con la reivindicación 54, en donde el catalizador ácido comprende ácido acético.

56. Un método de conformidad con la reivindicación 50, en donde la amina HNR^1R^2 se encuentra en forma de sal.

57. Un método de conformidad con la reivindicación 51, en donde porque la reacción del compuesto de la Fórmula F1 con el compuesto de la Fórmula A3 se realiza en presencia de una base.

58. Un método de conformidad con la reivindicación 57, en donde la base se selecciona del grupo que consiste de K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, K_3PO_4, y mezclas de éstos.

59. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 16, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una de succinato, hidrocloruro, maleato, acetato, formato, fumarato, citrato, tartrato, sulfato, fosfato, malato, malonato y benzoato.

60. Una entidad química de conformidad con la reivindicación 59, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una de succinato, e hidrocloruro.

61. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18, en donde las sales farmacéuticamente aceptables son succinato, hidrocloruro, formato, maleato, acetato, fumarato, citrato, tartrato, sulfato, fosfato, malato, malonato y benzoato.

62. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 61, en donde las sales farmacéuticamente aceptables son succinato e hidrocloruro.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 October 2009 (15.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/126806 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/437 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C12N 9/50* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 453/02* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/040070

(22) International Filing Date:
9 April 2009 (09.04.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/044,349 11 April 2008 (11.04.2008) US
61/149,129 2 February 2009 (02.02.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **JANSSEN PHARMACEUTICA NV** [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BACANI, Genesis, M.** [US/US]; 13553 Longfellow Lane, San Diego, CA 92129 (US). **BROGGINI, Diego** [CH/CH]; Armin-Bollinger-Weg 5, CH-8050 Zurich (CH). **CHEUNG, Eugene, Y.** [CA/US]; 47 Chestnut Street, #4, Waltham, MA 02453 (US). **CHROVIAN, Christa, C.** [US/US]; 12510 Carmel Creek Road #190, San Diego, CA 92130 (US). **DENG, Xiaohu** [CN/US]; 8219 Bryn Glen Way, San Diego, CA 92129 (US). **FOURINE, Anne, M.** [ZA/US]; 13060 Callcott Way, San Diego, CA 92130 (US). **GOMEZ, Laurent** [FR/US]; 13270 Russet Leaf Lane, San Diego, CA 92129 (US). **GRICE, Cheryl, A.** [US/US]; 3449 Camino Corte, Carlsbad, CA 92009 (US). **KEARNEY, Aaron, M.** [US/US]; 11870 Walnut Road, Lakeside, CA 92040 (US). **LANDRY-BAYLE, Adrienne, M.** [US/US]; 7520 Gibraltar Street, #D, Carlsbad, CA 92009 (US). **LEE-DUTRA, Alice** [US/US]; 15561 Maturin Drive, San Diego, CA 92127 (US). **LIANG, Jimmy, T.** [US/US]; 13729 Tradition Street, San Diego, CA 92128 (US). **LOCHNER, Susanne** [DE/DE]; Tittisbuehl 1, D-78224 Singen (DE). **MANI, Neelakandha, S.** [US/US]; 13109 Russet Leaf Lane, San Diego, CA 92129 (US). **SANTILLAN, Alejandro** [US/US]; 12515 El Camino Real B, San Diego, CA 92130 (US). **SAPPEY, Kathleen, C.** [US/US]; 3429 Borreson Street, San Diego, CA 92117 (US). **SEPASSI, Kia** [US/US]; 5205 Fiore Terrace #B105, San Diego, CA 92122 (US). **TANIS, Virginia, M.** [US/US]; 1750 Oriole Court, Carlsbad, CA 92011 (US). **WICKBOLDT, Alvah, T.** [US/US]; 2839 Audubon Street #101, New Orleans, LA 70125 (US). **WIENER, John, J. M.** [US/US]; 357 Playa Del Sur, #2, La Jolla, CA 92037 (US). **ZINSER, Hartmut** [DE/CH]; J.J. Wepferstrasse 5, CH-8200 Schaffhausen (CH).

(74) Agents: **JOHNSON, Philip, S.** et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

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

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

Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

WO 2009/126806 A2

(54) Title: THIAZOLOPYRIDIN-2-YLOXY-PHENYL AND THIAZOLOPYRAZIN-2-YLOXY-PHENYL AMINES AS MODULATORS OF LEUKOTRIENE A4 HYDROLASE

(57) Abstract: Thiazolopyridin-2-yloxy-phenyl and thiazolopyrazin-2-yloxy-phenyl amine compounds are described, which are useful as LTA4 hydrolase (LTA4H) modulators. Such compounds may be used in pharmaceutical compositions and methods for modulation of LTA4H and for the treatment of disease states, disorders, and conditions mediated by LTA4 hydrolase activity.

346

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

RECEIVED
JAN 26 2010
J & J PAT. DKT. SECTION

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below
International application No. PCT/US2009/040070	International filing date *(day/month/year)* 09.04.2009
Priority date *(day/month/year)* 11.04.2008	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D498/04 A61K31/4985 A61P29/00	
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA NV	

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	see form PCT/ISA/210	Diederen, Jeroen Telephone No. +31 70 340-1097

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (April 2005)

397

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/040070

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/040070

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 45-49

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 45-49

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/040070

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

   ☐ paid additional fees

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☒ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☐ all parts.

   ☒ the parts relating to claims Nos. 1-44,50-62

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-44,50-62
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-44,50-62
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-44,50-62
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WOD

Re Item III.

As no additional search fee was paid, the subject-matter of claims 45-49 was not examined.

Re Item IV.

The separate inventions are:

1-44,50-62: Compounds of Formula I, their compositions, uses and preparation
45-49: A method for the preparation of amines E5[1]

They are not so linked as to form a single general inventive concept (Rule 13.1 PCT) for the following reasons:

The present application deals with compounds of Formula I, pharmaceutical compositions comprising said compounds, the use of said compounds and their preparation. Another part of the application deals with an alternative process for the preparation of amines E5[1], claimed in claims 45-49. The common technical feature between the compounds of formula I and the amines of claim 45 is the presence of an amine. Compounds of E5[1] are known (see Eur. J. Med. Chem. 1984 19(2), 105-110, which discloses compound of formula 6). As there are no other common technical feature which can act as the special technical feature as referred to in Rule 13.2 PCT, the application is split up in two different subject-matters:

1. Compounds of Formula I and their compositions, uses and preparation
2. an alternative process for the preparation of compounds of formula E5'

These two subjects have two different problems and two different solution. The first problem was to provide alternative compounds for use as modulators of leukotriene A4 hydrolase (closest prior art is US2005043378). The solution is compounds of Formula I. The second problem was to provide an alternative process for the preparation of known compounds E5[1]. The solution can be found in claim 45. Hence, the two subjects do not share a single general inventive concept, as required in Rule 13.1 PCT and therefore there is a lack of unity of invention.

Re Item V.

Novelty and Inventive Step (Article 33(2) and 33(3) PCT)

Claims 1-44,50-62 of the present application fulfill the requirements of Article 33(2) and 33(3) PCT with respect to novelty and inventive step.

The present application deals with compounds of Formula I for use as LTA4H modulators. Document D1 (US2005/0043378), which is considered to represent the closest prior art, discloses substituted benzothiazole compounds for the same use. The difference of the subject-matter of the present application and the disclosure in D1 is that in the present application condensed pyridines or pyrazines with thiazole are claimed whereas in the disclosure of D1 benzothiazoles are found. The problem to be solved by the applicant was to provide alternative compounds as LTA4H modulators. Starting from D1, a skilled person would not come to the solution of the present application as he would not find an incentive in D1 or elsewhere in the prior art, to change the benzothiazole nucleus into a bicyclic system of either pyridine/thiazole or pyrazine/thiazole. It is therefore considered that the subject-matter of claims 1-44,50-62 is novel and inventive over the prior art.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

BNSDOCID: <XS_____20070401OCK_I_>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/040070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D498/04 A61K31/4985 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/043378 A1 (AXE FRANK U [US] ET AL) 24 February 2005 (2005-02-24) cited in the application the whole document	1-62
A	PHILIPPE DOSTERT ET AL.: "Studies on the neuroleptic benzamides. III - Synthesis and antidopaminergic properties of new 3-nortropane derivatives" EUR. J. MED. CHEM., vol. 19, no. 2, 1984, pages 105-110, XP002549373 compound 6	45

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 October 2009	22/01/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Diederen, Jeroen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/040070

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-44,50-62

Compounds of Formula I, their compositions, uses and preparation

---

2. claims: 45-49

A method for the preparation of amines E51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/040070

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005043378 A1	24-02-2005	NONE	

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	PCT/US09/40070
0-2	International Filing Date	09 APRIL 2009 (09.04.09)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	RO/US

0-4	**Form PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.038.214 MT/FOP 20090301/0.20.5.15
0-5	**Petition** The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	PRD2962WOPCT
I	**Title of Invention**	THIAZOLOPYRIDIN-2-YLOXY-PHENYL AND THIAZOLOPYRAZIN-2-YLOXY-PHENYL AMINES AS MODULATORS OF LEUKOTRIENE A4 HYDROLASE
II	**Applicant**	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA NV
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	858-320-3549
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	jnjintlpatent@corus.jnj.com
II-10(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application.	Yes

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-1	**Applicant and/or inventor**	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BACANI, Genesis M.
III-1-5	Address	13553 Longfellow Lane San Diego, California 92129 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BROGGINI, Diego
III-2-5	Address	Armin-Bollinger-Weg 5 8050 Zürich Switzerland
III-2-6	State of nationality	CH
III-2-7	State of residence	CH
III-3	**Applicant and/or inventor**	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	CHEUNG, Eugene Y.
III-3-5	Address	47 Chestnut Street, #4 Waltham, Massachusetts 02453 United States of America
III-3-6	State of nationality	CA
III-3-7	State of residence	US
III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	CHROVIAN, Christa C.
III-4-5	Address	12510 Carmel Creek Road #190 San Diego, California 92130 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-5	**Applicant and/or inventor**	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	DENG, Xiaohu
III-5-5	Address	8219 Bryn Glen Way San Diego, California 92129 United States of America
III-5-6	State of nationality	CN
III-5-7	State of residence	US
III-6	**Applicant and/or inventor**	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	FOURIE, Anne M.
III-6-5	Address	13060 Callcott Way San Diego, California 92130 United States of America
III-6-6	State of nationality	ZA
III-6-7	State of residence	US
III-7	**Applicant and/or inventor**	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	GOMEZ, Laurent
III-7-5	Address	13270 Russet Leaf Lane San Diego, California 92129 United States of America
III-7-6	State of nationality	FR
III-7-7	State of residence	US
III-8	**Applicant and/or inventor**	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	GRICE, Cheryl A.
III-8-5	Address	3449 Camino Corte Carlsbad, California 92009 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-9	**Applicant and/or inventor**	
III-9-1	This person is	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	KEARNEY, Aaron M.
III-9-5	Address	11870 Walnut Road Lakeside, California 92040 United States of America
III-9-6	State of nationality	US
III-9-7	State of residence	US
III-10	**Applicant and/or inventor**	
III-10-1	This person is	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	LANDRY-BAYLE, Adrienne M.
III-10-5	Address	7520 Gibraltar Street, #D Carlsbad, California 92009 United States of America
III-10-6	State of nationality	US
III-10-7	State of residence	US
III-11	**Applicant and/or inventor**	
III-11-1	This person is	applicant and inventor
III-11-2	Applicant for	US only
III-11-4	Name (LAST, First)	LEE-DUTRA, Alice
III-11-5	Address	15561 Maturin Drive San Diego, California 92127 United States of America
III-11-6	State of nationality	US
III-11-7	State of residence	US
III-12	**Applicant and/or inventor**	
III-12-1	This person is	applicant and inventor
III-12-2	Applicant for	US only
III-12-4	Name (LAST, First)	LIANG, Jimmy T.
III-12-5	Address	13729 Tradition Street San Diego, California 92128 United States of America
III-12-6	State of nationality	US
III-12-7	State of residence	US

411

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-13	**Applicant and/or inventor**	
III-13-1	This person is	applicant and inventor
III-13-2	Applicant for	US only
III-13-4	Name (LAST, First)	LOCHNER, Susanne
III-13-5	Address	Tittisbuehl 1 D 78224 Singen Germany
III-13-6	State of nationality	DE
III-13-7	State of residence	DE
III-14	**Applicant and/or inventor**	
III-14-1	This person is	applicant and inventor
III-14-2	Applicant for	US only
III-14-4	Name (LAST, First)	MANI, Neelakandha S.
III-14-5	Address	13109 Russet Leaf Lane San Diego, California 92129 United States of America
III-14-6	State of nationality	US
III-14-7	State of residence	US
III-15	**Applicant and/or inventor**	
III-15-1	This person is	applicant and inventor
III-15-2	Applicant for	US only
III-15-4	Name (LAST, First)	SANTILLÁN, JR., Alejandro
III-15-5	Address	12515 El Camino Real B San Diego, California 92130 United States of America
III-15-6	State of nationality	US
III-15-7	State of residence	US
III-16	**Applicant and/or inventor**	
III-16-1	This person is	applicant and inventor
III-16-2	Applicant for	US only
III-16-4	Name (LAST, First)	SAPPEY, Kathleen C.
III-16-5	Address	3429 Borreson Street San Diego, California 92117 United States of America
III-16-6	State of nationality	US
III-16-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-17	**Applicant and/or inventor**	
III-17-1	This person is	applicant and inventor
III-17-2	Applicant for	US only
III-17-4	Name (LAST, First)	SEPASSI, Kia
III-17-5	Address	5205 Fiore Terrace #B105 San Diego, California 92122 United States of America
III-17-6	State of nationality	US
III-17-7	State of residence	US
III-18	**Applicant and/or inventor**	
III-18-1	This person is	applicant and inventor
III-18-2	Applicant for	US only
III-18-4	Name (LAST, First)	TANIS, Virginia M.
III-18-5	Address	1750 Oriole Court Carlsbad, California 92011 United States of America
III-18-6	State of nationality	US
III-18-7	State of residence	US
III-19	**Applicant and/or inventor**	
III-19-1	This person is	applicant and inventor
III-19-2	Applicant for	US only
III-19-4	Name (LAST, First)	WICKBOLDT, Alvah T.
III-19-5	Address	2839 Audubon Street #101 New Orleans, Louisiana 70125 United States of America
III-19-6	State of nationality	US
III-19-7	State of residence	US
III-20	**Applicant and/or inventor**	
III-20-1	This person is	applicant and inventor
III-20-2	Applicant for	US only
III-20-4	Name (LAST, First)	WIENER, John J. M.
III-20-5	Address	357 Playa del Sur, #2 La Jolla, California 92037 United States of America
III-20-6	State of nationality	US
III-20-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-21	**Applicant and/or inventor**	
III-21-1	This person is	applicant and inventor
III-21-2	Applicant for	US only
III-21-4	Name (LAST, First)	ZINSER, Hartmut
III-21-5	Address	J.J. Wepferstrasse 5 8200 Schaffhausen Switzerland
III-21-6	State of nationality	DE
III-21-7	State of residence	CH
IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	858-320-3549
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	jnjintlpatent@corus.jnj.com
IV-1-5(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application.	Yes
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200
IV-2	**Additional agent(s)**	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	JOANÓS i TIMONEDA,Jesús(43,332)
V	**DESIGNATIONS**	
V-1	**The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.**	

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

VI-1	**Priority claim of earlier national application**		
VI-1-1	Filing date	11 April 2008 (11.04.2008)	
VI-1-2	Number	61/044,349	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	**Priority claim of earlier national application**		
VI-2-1	Filing date	02 February 2009 (02.02.2009)	
VI-2-2	Number	61/149,129	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	**Priority document request** The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VI-4	**Incorporation by reference :** where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	10	✓
IX-2	Description	216	-
IX-3	Claims	104	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	331	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-18	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	other	<specify>DECLARATION INVENTORSHIP (US designation)	
IX-19	other	<specify>PCT POWERS OF ATTORNEY	
IX-20	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**		
IX-21	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**	/Jesus Joanos i Timoneda, Reg. No. 43,332/	
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
X-1-2	Name of signatory	JOANÓS i TIMONEDA, Jesús, Reg. No. 43,332	
X-1-3	Capacity	Power of Attorney 09-04-2009	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	**Date of actual receipt of the purported international application**	09 APRIL 2009
10-2	**Drawings:**	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	**Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application**	
10-4	**Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)**	
10-5	**International Searching Authority**	ISA/EP
10-6	**Transmittal of search copy delayed until search fee is paid**	

PRD2962WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	**Date of receipt of the record copy by the International Bureau**	

U17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-131314- -00000-0000

Fecha: 2010-10-22 15:21:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

BICENTENARIO 1810 2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 419

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	10 131314
	Solicitud internacional	PCT/US2009/040070
	Fecha inicio fase nacional	11/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	11849
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 14 ENE. 2011

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

adpa11