



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2268646 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.02.24
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.10.02
(86)	Europeisk søknadsnr	09729596.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.04.09
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.01.05
(30)	Prioritet	2008.04.11, US, 44349 2009.02.02, US, 149129
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica, N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE-Belgia
(72)	Oppfinner	BACANI, Genesis, M., 13553 Longfellow Lane, San DiegoCA 92129, USA BROGGINI, Diego, Armin-Bollinger-Weg 5, CH-8050 Zurich, CH-Sveits CHEUNG, Eugene, Y., 47 Chestnut Street, No.4, WalthamMA 02453, USA CHROVIAN, Christa, C., 12510 Carmel Creek Road No.190, San DiegoCA 92130, USA DENG, Xiaohu, 8219 Bryn Glen Way, San DiegoCA 92129, USA FOURINE, Anne, M., 13060 Callcott Way, San DiegoCA 92130, USA GOMEZ, Laurent, 13270 Russet Leaf Lane, San DiegoCA 92129, USA GRICE, Cheryl, A., 3449 Camino Corte, CarlsbadCA 92009, USA KEARNEY, Aaron, M., 11870 Walnut Road, LakesideCA 92040, USA LANDRY-BAYLE, Adrienne, M., 7520 Gibraltar Street, No. D, CarlsbadCA 92009, USA LEE-DUTRA, Alice, 15561 Maturin Drive, San DiegoCA 92127, USA LIANG, Jimmy, T., 13729 Tradition Street, San DiegoCA 92128, USA LOCHNER, Susanne, Tittisbuehl 1, D-78224 Singen, DE-Tyskland MANI, Neelakandha, S., 13109 Russet Leaf Lane, San DiegoCA 92129, USA SANTILLAN, Alejandro, 12515 El Camino Real B, San DiegoCA 92130, USA SAPPEY, Kathleen, C., 3429 Borreson Street, San DiegoCA 92117, USA SEPASSI, Kia, 5205 Fiore Terrace No. B105, San DiegoCA 92122, USA TANIS, Virginia, M., 1750 Oriole Court, CarlsbadCA 92011, USA WICKBOLDT, Alvah, T., 2839 Audubon Street No.101, New OrleansLA 70125, USA WIENER, John, J. M., 357 Playa Del Sur, No. 2, La JollaCA 92037, USA ZINSER, Hartmut, J.J. Wepferstrasse 5, CH-8200 Schaffhausen, CH-Sveits
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Tiazolpyridin-2-yloksyfenyl og tiazolpyrazin-2-yloksyfenylaminer som modulatorer av leukotrien-A4-hydrolase
------	------------	--

(56) Anførte
 publikasjoner

US-A1- 2005 043 378

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

Beskrivelse

Område for oppfinnelsen

[0001] Foreliggende oppfinnelse vedrører visse tiazolpyridin-2-yloksyfenyl- og tiazolpyrazin-2-yloksyfenyl-aminforbindelser, farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem, og forbindelsene og de farmasøytiske sammensetninger for anvendelse i fremgangsmåter for modulering av leukotrien-A4-hydrolase (LTA4H) og for behandling av sykdomstilstander, forstyrrelser og lidelser mediert av leukotrien-A4-hydrolase (LTA4H)-aktivitet.

Bakgrunn for oppfinnelsen

[0002] Betennelse er normalt en akutt respons i immunsystemet på invasjon av mikrobielle patogener, kjemikalier eller fysisk skade. I enkelte tilfeller kan betennelsesresponsen imidlertid utvikle seg til en kronisk tilstand og forårsake inflammatorisk sykdom. Det finnes et stort medisinsk behov for en terapeutisk begrensning av denne kroniske betennelse i diverse sykdommer.

[0003] Leukotriener (LT) er biologisk aktive metabolitter av arakidonsyre (B. Samuelsson, Science 1983, 220 (4597): 568-575) som er blitt implisert i inflammatoriske sykdommer, medregnet astma (D.A. Munafo et al., J. Clin. Invest. 1994, 93 (3): 1042-1050; N. Miyahara, et al., Allergol Int., 2006, 55 (2): 91-7; E.W. Gelfand, et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2006, 117 (3): 577-82; K. Terawaki, et al., J. Immunol. 2005, 175 (7): 4217-25), inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (P. Sharon og W.F. Stenson, Gastroenterology 1984, 86 (3): 453-460), kronisk obstruktiv pulmonær sykdom (COPD) (P.J. Barnes, Respiration 2001, 68 (5): 441-448), artritt (R.J. Griffiths et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1995, 92 (2): 517-521; F. Tsuji et al., Life Sci. 1998, 64 (3): L51-L56), psoriasis (K. Ikai, J. Dermatol. Sci. 1999, 21 (3): 135-146; Y.I. Zhu og M.J. Stiller, Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 2000, 13 (5): 235-245) og aterosklerose (Friedrich, E. B. et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23, 1761-7 (2003); Subbarao, K. et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 24, 369-75 (2004); Helgadottir, A. et al. Nat Genet 36, 233-9 (2004); Jala, V.R. et al Trends in Immun. 25, 315-322 (2004)). Syntese av leukotriener initieres av omvandlingen av arakidonsyre til et ustabilt epoksidmellomprodukt, leukotrien-A4 (LTA4), av 5-lipoksygenase (5-LO) (A.W. Ford-Hutchinson et al., Annu. Rev. Biochem. 1994, 63: 383-347). Dette enzym uttrykkes overveiende av celler av myeloid opphav, spesielt neutrofiler, eosinofiler, monocytter/makrofager og mastceller (G.K. Reid et al., J. Biol. Chem. 1990, 265 (32): 19818-19823). LTA4 kan enten konjugeres med glutasjon av leukotrien-C4 (LTC4)-syntase for å danne cysteinylleukotrien, LTC4, eller hydrolyseres med diolett, leukotrien-B4 (LTB4) (B. Samuelsson, Science 1983, 220 (4597): 568-575). LTC4 og dens metabolitter, LTD4 og LTE4, induserer sammentrekning av glatte muskler, bronkokonstriksjon og vaskulær permeabilitet, mens LTB4 er et potent kjemisk tiltrekningsmiddel og aktivator av neutrofiler, eosinofiler, monocytter/makrofager, T-celler og mastceller.

[0004] Den stereospesifikke hydrolyse av LTA4 til LTB4 katalyseres av leukotrien-A4-hydrolase (LTA4H), et sinkholdig, cytosolsk enzym. Dette enzym uttrykkes ubikvitært, med høye nivåer i epitelceller i tynntarmen, i lunge og i aorta (B. Samuelsson og C.D. Funk, J. Biol. Chem. 1989, 264 (33): 19469-19472). En moderat ekspresjon av LTA4H observeres i leukocytter, spesielt neutrofiler (T. Yokomizo et al., J. Lipid Mediators Cell Signalling 1995, 12 (2,3): 321-332).

[0005] Leukotrien-B4 er en proinflammatorisk nøkkel-lipidmediator som har evnen til å rekruttere og aktivere inflammatoriske celler, så som neutrofiler, eosinofiler, monocytter/makrofager, T-celler og mastceller (F.A. Fitzpatrick et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 1994, 714: 64-74; S.W. Crooks og R.A. Stockley, Int. J. Biochem. Cell Biol. 1998, 30 (2): 173-

178; A. Klein et al., J. Immunol. 2000, 164: 4271-4276). LTB₄ medierer sine pro-inflammatoriske virkninger ved å bindes til G-protein-koblede receptorer, leukotrien-B₄-receptor 1 (BLT1) og leukotrien-B₄-receptor 2 (BLT2) (T. Yokomizo et al., Arch. Biochem. Biophys. 2001, 385 (2): 231-241). Den først identifiserte receptor, BLT1, binder LTB₄ med høy affinitet og fører til intracellulær singalering og kjemotakse. BLT1 uttrykkes hovedsakelig i perifere leukocytter, spesielt neutrofiler, eosinofiler, makrofager (Huang, W. W. et al. J Exp Med 188, 1063-74 (1998)) og monocytter (Yokomizo, T., Izumi, T. & Shimizu, T. Life Sci 68, 2207-12 (2001)). Den murine receptor uttrykkes også på effektor-T-celler og det ble nylig vist at den medierer LTB₄-avhengig migrasjon av effektor-CD8⁺-T-celler (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)), tidlig effektor-CD4⁺-T-hjelper type 1 (T^H1) og T^H2-kjemotakse og adhesjon til endotelceller, samt tidlig effektor-CD4⁺- og CD8⁺-T-cellerekuttering i en dyremodell på astma (Tager, A. M. et al., Nat Immunol 4, 982-90 (2003)). LTB₄-receptor BLT2 (S. Wang et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (52): 40686-40694; T. Yokomizo et al., J. Exp. Med. 2000, 192 (3): 421-431) har 42% aminosyrehomologi til felles med BLT1, men uttrykkes bredere, blant annet i perifere vev så som milt, ovarie og lever, så vel som i leukocytter. BLT2 binder LTB₄ med lavere affinitet enn BLT1 gjør, medierer kjemotakse ved høyere konsentrasjoner av LTB₄, og skiller seg fra BLT1 i sin affinitet for visse antagonister. Mens LTB₄-receptorantagonists kan ha forskjellig affinitet for BLT1 sammenlignet med BLT2, ville man forvente at det å blokkere produksjonen av LTB₄ ved bruk av LTA4H-inhibitorer ville inhibere nedstrøms hendelsene mediert av både BLT1 og BLT2.

[0006] Studier har vist at innføring av eksogent LTB₄ i normalt vev kan indusere inflammatoriske symptomer (R.D.R. Camp et al., Br. J. Pharmacol. 1983, 80 (3): 497-502; R. Camp et al., J. Invest. Dermatol. 1984, 82 (2): 202-204). En økt produksjon av LTB₄ anses å være viktig for den inflammatoriske komponent i et antall sykdommer, blant annet atopisk dermatitt (O. Koro et al. J. Allergy Clin. Immunol. 1999, 103, 663-670), astma (M. Frieri et al., Ann. Allergy Astma Immunol. 1998, 81, 331-336), inflammatorisk tarmsykdom, kronisk obstruktiv pulmonær sykdom (W.A. Biernacki et al. Thorax 2003, 58, 294-298; J.S. Seggev et al., Chest 1991, 99, 289-291), aterosklerose og kardiovaskulær sykdom, multippel sklerose (I.S. Neu et al., Acta Neurol. Scand. 2002, 105, 63-66), psoriasis (D.M. Reilly, Acta Derm. Venereol. 2000, 80, 171-174), cystisk fibrose (J.T. Zakrzewski, et al., Br J Clin Pharmacol 1987, 23: 19-27) og reumatoid artritt (N. Ahmadzadeh, Betennelse 1991, 15, 497-503). Derfor bør inhibitorer av LTB₄-produksjon ha en terapeutisk verdi som anti-inflammatoriske midler for disse lidelser. Dermed ville man anta at en reduksjon av LTB₄-produksjonen ved hjelp av en inhibitor av LTA4H-aktivitet ville ha et terapeutisk potensiale i et bredt utvalg av sykdommer.

[0007] Denne idéen støttes av en studie av LTA4H-defisiente mus som, mens de ellers var friske, oppviste en markert nedsatt neutrofiltilstrømming i arakidonsyre-indusert ørebetennelse og modeller av zymosan-indusert peritonitt (R.S. Byrum et al., J. Immunol. 1999, 163 (12): 6810-6819). I pre-kliniske studier har LTA4H-inhibitorer vist seg å være virksomme anti-inflammatoriske midler. For eksempel forårsaket en oral administrasjon av LTA4H-inhibitoren SC57461 en inhibering av ionofor-indusert LTB₄-produksjon i museblod *ex vivo*, og i rotte-peritoneum *in vivo* (J.K. Kachur et al., J. Pharm. Exp. Ther. 2002, 300 (2), 583-587). Åtte ukers behandling med samme inhibitorforbindelse forbedret signifikant kolitt-symptomer i "cotton top tamarins" (T.D. Penning, Curr. Pharm. Des. 2001, 7 (3): 163-179). Den spontane kolitt som utvikler seg i disse dyr, har mange likhetstrekk med human IBD. Resultatene indikerer derfor at LTA4H-inhibitorer ville være terapeutisk nyttige i denne og i andre humane inflammatoriske sykdommer.

[0008] Hendelser som utløser en inflammatorisk respons omfatter dannelsen av den pro-inflammatoriske mediator leukotrien B₄. Hydrolase-LTA₄H katalyserer dannelsen av denne mediator, og LTA₄H-inhibitorer blokkerer produksjonen av pro-inflammatorisk mediator LTB₄, og formidler dermed evnen til å forebygge og/eller behandle leukotrien-medierte lidelser, så som betennelse. Den inflammatoriske respons kjennetegnes ved smerter, hevet temperatur, rødhet, hevelse eller redusert funksjon, eller ved en kombinasjon av to eller flere av disse symptomene. Med hensyn til utbrudd og evolusjon av betennelse, omfatter inflammatoriske sykdommer eller betennelsesmedierte sykdommer eller lidelser, men er ikke begrenset til, akutt betennelse, allergisk betennelse og kronisk betennelse.

[0009] Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse viste seg å inhibere LTA₄H i *in vitro*-assayer. Inhiberingen ble påvist i et rekombinant enzymatisk assay og i et cellulært assay ved bruk av murint (fortynnet 1:15) eller humant fullblod (fortynnet 1:1). Utførelser av oppfinnelsen viste seg også å inhibere murin *ex vivo*-LTB₄-produksjon i fullblod (fortynnet 1:1), samt arakidonsyre-indusert neutrofiltilstrømming i murint ørevev.

[0010] Atopisk dermatitt (AD) er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som vanligvis opptrer i individer med personlig eller familiehistorie av atopi. Hovedtrekkene er pruritus og kronisk eller relapserende eksemlesjoner. Komplikasjoner omfatter bakterielle, fungale og virale infeksjoner samt okulær sykdom. Atopisk dermatitt er den hyppigste inflammatoriske hudsykdom i barn og rammer over 15% av barna i USA (Laughter, D., et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2000, 43, 649-655). Atopisk dermatitt kan vedvare i 60% av de voksne som var rammet som barn (Sibbury, R., et al., Dermatol. Clin. 2000, 18 (1), 1-11).

[0011] Atopisk dermatitt har betraktelige samfunnsmessige følger. Familiestress forbundet med å pleie barn med moderat til alvorlig AD kan sammenlignes med stress som observeres i familier med barn som har type I diabetes mellitus (Su, J.C., et al., Arch. Dis. Child 1997, 76, 159-162). I USA er de årlige kostnadene for medisinske tjenester og reseptbelagte legemidler for behandling av AD/eksem omtrent like høye som kostnadene forbundet med emfysem, psoriasis og epilepsi (Ellis, C.N., et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2002, 46, 361-370).

[0012] Flere tegn støtter opp om rollen av LTB₄ i AD. LTB₄-nivået er hevet i hudlesjoner (K. Fogh et al., J. Allergy Clin. Immunol. 1989, 83, 450-455; T. Ruzicka et al., J. Invest. Dermatol. 1986, 86, 105-108) og plasma i AD, og bidrar til betennelsen via kjemotaktiske virkninger på inflammatoriske celler (Wedi og Kapp. BioDrugs. 2001; 15, 729-743). Rapporterte *in vivo*- og *in vitro*-studier har vist at leukotriener, spesielt LTB₄, bidrar til betennelse i huden i AD via sin kjemotaktiske virkning på inflammatoriske celler. LTB₄-receptorer uttrykkes på mast-celler, T-celler, eosinofiler, dendritiske celler og makrofager, som alle hoper seg opp i AD-lesjoner. LTB₄ er i seg selv et pruritisk middel og har også vist seg å mediere substans P-indusert pruritus (T. Andoh et al., J. Invest. Dermatol. 2001, 117, 1621-1626), en hovedkomponent for kløe i AD (T. Ohmura et al., Eur. J. Pharmacol. 2004, 491, 191-194). LTB₄ induserer proliferasjon av keratinocytter, en virkning som ytterligere forsterkes av substans P (M.J. Rabier et al., J. Invest. Dermatol. 1993, 110, 132-136). Nylige rapporter tyder på at LTB₄ spiller en rolle ved utvikling av en Th2-immunrespons og IgE-produksjon. Rollen av LTB₄ i AD støttes av gunstige virkninger av 5-lipoksygenaseinhibitoren zileuton i en liten open-label klinisk test av AD (Woodmansee, D.P., et al., Ann. Allergy Astma Immunol. 1999, 83, 548-552) og ved lindring av pruritus i pasienter med Sjogren-Larsson-syndrom som har hevet LTB₄-nivå grunnet en forstyrrelse ved nedbrytning derav (Willemsen, M.A., et al., Eur. J. Pediatr. 2001, 160, 711-717).

[0013] Selv om mild til moderat AD generelt påvirkes positivt av atopisk terapi, er en korrekt anvendelse av disse terapier og overholdelse av behandlingen et viktig problem i klinikker (T. Agner, Acta Derm. Verereol. Suppl. (Stockh) 2005, 213, 33-35). Topiske

kortikosteroider og bløtgjøringsmidler er standard ved behandling av AD. Imidlertid er systemiske immunomodulatoriske terapier og sterke topiske kortikosteroider som brukes for å behandle alvorlig AD, forbundet med betraktelige kutane bivirkninger, så som striae, atrofi og telangiektasi, som begrenser langvarig bruk av disse midler (Hanifin, J.M., et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2004, 50, 391-404).

[0014] Bløtgjøringsmidler har en sterk steroid-skånende virkning og er nyttige både for forebygging og vedlikeholdsterapi. Rå kulltjære og preparater som inneholder kulltjærederivater er også blitt brukt i mange år ved behandling av AD og har betraktelige kosmetiske ulemper som reduserer overholdelsen (Hanifin, et al., 2004). Topisk doxepin kan være en nyttig korttids tilleggsbehandling for lindring av pruritus, men bedøvelse og kontaktdermatitt kan gjøre det komplisert å bruke (Hanifin, et al., 2004).

[0015] De topiske kalsineurininhibitorer takrolimus (Protopic®) og pimekrolimus (Elidel®) har vist seg å redusere omfanget, alvorret og symptomene av AD i voksne og barn, og er godkjent for bruk som andrelinjebehandling av AD. En nylig tilføyelse av en innrammet advarsel på pakningsbilaget av disse produktene vedrørende sjeldne tilfeller av malignitet som er rapportert hos pasienter behandlet med topiske kalsineurininhibitorer, begrenser imidlertid en langvarig bruk av disse midler ved behandling av AD (hjelpesidene til Food and Drug Administration [FDA] / Center for Drug Evaluation and Research [CDER]).

[0016] Antibiotika brukes ved behandling av Staphylococcus aureus-infeksjoner hos pasienter med AD, men har minimal virkning på dermatitten (Hanifin, et al., 2004). Selv om bedøvende antihistaminer kan være nyttige hvis det foreligger søvnforstyrrelse, er orale antihistaminer generelt ikke virksomme ved behandling av AD-assosiert pruritus (Hanifin, et al., 2004). Ultraviolet (UV) fototerapi, medregnet fotokjemoterapi med psoralen, er veletablert for behandling av AD, men det finner hyppig sted et tilbakefall etter avsluttet terapi (Hanifin, et al., 2004).

[0017] Systemisk immunomodulatorisk terapi med syklosporin og kortikosteroider er virksomt, men kan være forbundet med alvorlige bivirkninger og brukes generelt kun på pasienter med alvorlig sykdom. Systemiske kortikosteroider forbindes med veksthemming hos barn, avaskulær nekrose i ben, osteopeni, hevet fare for infeksjon, dårlig leging av sår, katarakter, hyperglykemi og hypertensjon. Cyklosporin er nefrotoksisk i en stor del av pasientene, og forbindes med tremor, hirsutisme, hypertensjon, hyperlipidemi og hyperplasi i tannkjøttet.

[0018] Selv om mild til moderat AD generelt viser en positiv reaksjon på topisk terapi, er korrekt bruk av disse terapier samt overholdelse et stort problem på klinikker. Et oralt eller topisk middel som mangler farene forbundet med kortikosteroider og kalsineurininhibitorer, ville være et velkomment tillegg til arsenalet av behandling for AD som har mildt til moderat alvor. En virksom oral eller topisk terapi med færre bivirkninger enn systemiske immunomodulatoriske terapier og sterke topiske kortikosteroider ville fylle et utilfredsstilt medisinsk behov ved behandling av AD.

[0019] Sjogren-Larsson-syndrom er en autosomal recessiv neurokutan forstyrrelse med alvorlig iktyose. Det forårsakes av en mutasjon i genet som koder for mikrosomal fettsyrealdehyd-dehydrogenase (FALDH), hvilket fører til en defekt i fettalkoholmetabolismen. FALDH katalyserer oksidasjonen av middels lange til langkjedede fettsyrealdehyder til sine tilsvarende karboksylsyrer. LTB₄, en pro-inflammatorisk mediator som syntetiseres fra arakidonsyre, inaktiveres av mikrosomal omega-oksidasjon og gir suksessivt 20-OH-LTB₄, 20-CHO-LTB₄ og 20-COOH-LTB₄. Urinet fra pasienter med Sjogren-Larsson-syndrom inneholder sterkt hevede nivåer av LTB₄ og 20-OH-LTB₄. En defekt LTB₄-degradering i Pasienter med Sjogren-Larsson-syndrom anses nå å være påvist med "utvetydige beviser". (Willemssen, M.A.,

et al., J. Neurol. Sci. 2001, 183 (1), 61-7). Sjogren-syndrom er en autoimmun sykdom som kjennetegnes ved betennelse i enkelte kjertler. Sjogren-syndrom kan også være forbundet med ekstraglandulære manifestasjoner. Når kjertelbetennelsen ikke er forbundet med noen annen sykdom i bindevev, benevnes syndromet primært Sjogren-syndrom. Når det er forbundet med en sykdom i bindevev, så som reumatoid artritt, systemisk lupus erytematose eller sklerodermi, benevnes det sekundært Sjogren-syndrom. Begrepet "Sjogren-syndrom" viser heri til enten primært eller sekundært Sjogren-syndrom. Det er i dag ikke kjent noen kur for dette syndrom. Dagens behandlinger fokuserer vanligvis på det bestemte området av kroppen som er rammet, og også på behandling av forbundne komplikasjoner. Immunosuppressive midler så som kortisoner, azatioprin og cyklofosamid brukes iblant til å behandle noen alvorlige komplikasjoner, og antibiotika brukes også til å behandle forbundne infeksjoner.

[0020] Utførelser av denne oppfinnelse har oppvist en doseavhengig inhibering av dermal betennelse i modellen med arakidonsyre-indusert murin ørebetennelse. Oral administrasjon av utførelser av denne oppfinnelse inhiberte på doseavhengig måte neutrofiltilstrømming og ødem, og viste seg å inhibere *ex vivo*-ionofor-stimulert LTB₄ produksjon i doser mellom 0,3 og 30 mg/kg.

[0021] LTA₄H-inhibitorer antas å spesifikt blokkere produksjonen av LTB₄ fra LTA₄, uten å påvirke biosyntesen av lipoksiner, som også produseres fra LTA₄. Det å heve eller vedlikeholde produksjonen av lipoksin A₄ (LXA₄) kan ha en gunstig terapeutisk virkning i dermal betennelse i det det er blitt rapportert at topisk påføring av en stabil lipoksinanalog inhiberer ødem, granulocytinfiltrasjon og epidermal hyperproliferasjon i modeller av murin hudbetennelse. 5-LO-inhibitorer blokkerer banen oppstrøms for LTA₄. Man ville forvente at dette ville føre til en blokkering av ikke bare syntesen av LTA₄, LTB₄ og cysteinylleukotriener (CysLT), men også LXA₄.

[0022] Utførelser av denne oppfinnelse er blitt undersøkt i *in vivo* betennelsesmodeller medregnet arakidonsyre-indusert ørebetennelse og allergisk lungebetennelse, blant annet en ovalbumin (OVA)-sensitiverings- og luftveisutfordringsmodell og en ionofor-indusert lungebetennelsesmodell i rotte. For eksempel oppviser utførelser av oppfinnelsen en doseavhengig inhibisjon av akkumulasjonen av inflammatoriske celler i lungene i en modell for ovalbumin-indusert allergisk luftveisbetennelse, en vanlig dyremodell for human allergisk betennelse.

[0023] Astma er en kronisk sykdom som kjennetegnes ved varierende grad av luftveisobstruksjon, bronkial hyperresponsivitet og luftveisbetennelse (Busse & Lemanske, 2001). Immunohistopatologiske trekk omfatter denudasjon av luftveiseepitel, kollagenavleiring under bunnmembranen, ødem, mastcelleaktivering og inflammatorisk celleinfiltrasjon av neutrofiler (spesielt i plutselig opptredende, fatale astmaeksaserbasjoner), eosinofiler og Th2-lymfocytter (W.W. Busse et al., N. Engl. J. Med. 2001, 344, 350-362). Luftveisbetennelse bidrar til luftveishyperresponsiviteten, luftstrømningsbegrensning (akutt bronkokonstriksjon, luftveisødem, dannelse av slimplugg og omforming av luftveisveggene, som fører til bronkial obstruksjon), respiratoriske symptomer og sykdommens kronisitet (NIH Guidelines for the Diagnosis and Management of Astma 1997).

[0024] Dagens terapi for astma retter seg mot å begrense akutte bronkokonstriksjonssymptomer med beta2-adrenergisk receptoragonister og å håndtere underliggende luftveisbetennelse med inhalerte kortikosteroider, kromater så som kromolynnatrium og nedokromil, og antileukotrienmidler, så som cysteinylleukotrienreceptorantagonistene montelukast og zafirlukast og 5-lipoksygenaseinhibitoren zileuton. Systemiske steroider brukes ved alvorlig sykdom og akutte eksaserbasjoner av astma. Humanisert monoklonalt anti-IgE-antistoff omalizumab ble godkjent

for behandling av pasienter med moderat til alvorlig vedvarende astma som tester positive i hudtest eller oppviser *in vitro*-reaktivitet mot tilbakevendende aeroallergen og hvis symptomer ikke kan begrenses tilfredsstillende med inhalerte kortikosteroider (XOLAIR® [omalizumab] July 2007).

5 **[0025]** Den inflammatoriske komponent av mild vedvarende og moderat astma kan generelt begrenses med inhalerte kortikosteroider, men pasientenes overholdelse av kuren er fortsatt et stort problem i håndteringen av sykdommen (H. Milgrom et al., J. Allergy Clin. Immunol. 1996, 98, 1051-1057). Til tross for en optimal terapi, medregnet beta-agonister med vedvarende virkning og inhalerte kortikosteroider, har mange pasienter en dårlig begrenset
10 astma (J.M. Fitzgerald et al., Can. Respir. J. 2006, 13, 253-259; D. Bellamy et al., Prim. Care Respir. J. 2005, 14, 252-258). Alvorlig astma krever en behandling med høyt doserte inhalerte steroider eller en hyppig bruk av orale kortikosteroider (W. Moore et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2006, 117, 487-494), som begge kan være forbundet med negative bivirkninger så
15 som osteopeni og veksthemming hos barn (D. Allen et al., Suppl. J. Allergy Clin. Immunol. 2003, 112, S1; P. Schimmer et al., Adrenocorticotrophic Hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Action of Adrenocortical Hormones, i Hardman JG, Limbird LE; utg. Goodman og Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10. utg. New York: McGraw-Hill; 2001; 1666-1668). En oral terapi som virksomt kunne behandle moderat til alvorlig astma og redusere behovet for kortikosteroider ville kunne
20 tilfredsstille et utilfredsstilt medisinsk behov.

[0026] Leukotriener er viktige mediatorer i astmapatogenesen og omfatter to klasser: cysteinylleukotriener (LTC₄, LTD₄ og LTE₄) og LTB₄. Leukotrienreceptorantagonister, så som montelukast eller zafirlukast, retter seg kun mot cysteinylleukotriener, mens 5-lipoksygenaseinhibitorer, så som zileuton, inhiberer banen oppstrøms for begge klassene og
25 dermed reduserer dannelsen av både cysteinylleukotriener og LTB₄. LTA₄H-inhibitorer inhiberer selektivt LTB₄-syntesen og forstyrrer ikke syntesen av cysteinylleukotrien (CysLT). Begge klasser leukotriener forefinnes i hevede nivåer i astma, og LTB₄ er mer betraktelig hevet i alvorlig astma, som kjennetegnes ved neutrofil betennelse.

[0027] Flere prekliniske og kliniske funn tyder på at en inhibering av LTB₄-syntesen med
30 LTA₄H-inhibitorer vil være terapeutisk gunstige i astma. Studier i mus som manglet LTB₄-receptorer, har vist at LTB₄ spiller en rolle ved rekruttering av eosinofiler og effektor-T-celler, IL-13-produksjonen, begercellehyperplasi og slimutsondring, IgE-produksjon og luftveishyperreaktivitet (Miyahara et al., Allergy Intl. 2006, 55, 91-97). Betydningen av LTB₄ ved utvikling av luftveishyperreaktivitet støttes av data med LTB₄-receptorantagonist (CP-105,
35 696), som reduserte luftveishyperresponsivitet induisert med flere antigenutfordringer i en primatmodell (C.R. Turner et al., J. Clin. Invest. 1996, 97, 381-387). Videre har reduksjonen av bronkial hyperresponsivitet i human astma ved hjelp av 5-LO-inhibitor zileuton blitt forklart med dens inhibisjon av LTB₄-syntesen (S.E. Dahlen et al., Eur. J. Pharmacol. 2006, 533 (1-3), 40-56). Inhibisjon av LTB₄ kan også være gunstig i alvorlig astma (S.E. Wenzel et al., Am. J.
40 Respir. Crit. Care Med. 1997, 156, 737-743) og virale eksaserbasjoner oavf astma (S.D. Message, Eur. Respir. J. 2001, 18, 1013-1025), hvor neutrofil betennelse er mer fremtredende. CysLT-antagonister og steroider har begrenset virkning i alvorlig astma, mens zileuton har vist seg å forbedre livskvaliteten betraktelig for disse pasienter (R. Menendez et al., American Thoracic Society Meeting, San Diego, 2006).

45 **[0028]** En allergi er en abnorm reaksjon på et allergen (en vanligvis uskadelig substans) som utløser en abnorm respons i et sensibilisert individ. Allergisk rhinitt er en betennelse i slimmembranene i nesen som finner sted som respons på et luftbåret antigen (allergen). Allergisk rhinitt, også benevnt allergisk rhinokonjunktivitt, kjennetegnes ved hyppig eller

gjentatt nysing, rennende eller tett nese og pruritus i nese, øyne og hals. Den kan også være forbundet med andre symptomer så som hodepine, svekket luktesans, postnasal drypping, konjunktivale symptomer (f.eks., kløende, tårende øyne), sinusitt og andre kompliserende respiratoriske symptomer. Avhengig av eksponeringstiden, kan allergisk rhinitt klassifiseres som vedvarende, årstidsbetinget eller yrkesmessig.

[0029] Utførelser av denne oppfinnelse har vist en doseavhengig inhibisjon av lungebetennelse i prekliniske modeller. Basert på den velbeskrevne leukotrienbiosyntesebane, tror man at LTA4H-inhibitorer spesifikt blokkerer produksjon av LTB₄ fra LTA₄, uten å forstyrre biosyntesen av lipoksiner, som også produseres fra LTA₄. Lipoksiner, så som LXA₄, have vært i fokus for intense undersøkelser, og det er kjent at de spiller en nøkkelrolle som naturlige anti-inflammatoriske midler og nøkkelmodulatorer av den naturlige prosess med å fjerne en inflammatorisk respons. Videre beskrives en produksjon av endogent LXA₄ i diverse inflammatoriske sykdommer, og man har funnet lavere mengder LXA₄ i pasienter med alvorlig, sammenlignet med moderat astma. Denne data er forenelig med teorien at LXA₄ spiller en viktig rolle ved fjerning av akutt betennelse. Til forskjell fra LTA4H-inhibitorer, blokkerer 5-LO-inhibitorer denne bane oppstrøms for LTA₄. Dette ville føre til en blokkering ikke bare av syntesen av LTA₄, LTB₄ og cysteinylleukotriener, men også av LXA₄. Videre finnes det en mulighet for at LTA4H-inhibitorer fører til en opphopning av LTA₄, og overveksling av banen til pro-inflammatoriske cysteinylleukotriener, selv om det per dato ikke finnes noen kjent data som støtter denne muligheten.

[0030] Neutrofilinfiltrasjon er et fremtredende trekk av alvorlig astma. Det er blitt foreslått at Zileuton (Zyflo®), som retter seg mot både LTB₄ og cysteinylleukotriener, kunne være virksomt i pasienter med alvorlig astma, mens CysLT-antagonister (for eksempel Montelukast/Singulair®), som kun retter seg mot cysteinylleukotriener, oppviser en begrenset virkning. En kombinasjon av en LTA4H-inhibitor og minst én av en CysLT-receptorantagonist og en LTC₄-syntaseinhibitor ville rette seg mot både LTB₄ og cysteinylleukotriener, mens produksjonen av de anti-inflammatoriske lipoksins ville forbli intakt. Utførelser av denne oppfinnelse reduserte den inflammatoriske respons mot utfordring av luftveiene med allergen i sensibiliserte mus, og førte til en doseavhengig reduksjon av luftveisrekrutteringen av inflammatoriske celler.

[0031] Utførelser av denne oppfinnelse forventes å være nyttige ved behandling av inflammatorisk tarmsykdom. I trinitrobenzensulfonsyre (TNBS)-indusert kolitt i rotter, hadde en LTA4H-inhibisjon en betraktelig inhibitorisk virkning på tykktarmbetennelse, medregnet makroskopisk tykktarmskade, inflammatorisk celleinnhold og nivåer av tumornekrosefaktor alfa (TNF-α), LTB₄ og IL-6. Whittle et al. (Br J Pharmacol. 2008, 153, 983-991). LTA4H-inhibisjon svekket også signifikant leddbetennelse og oppsvulming forbundet med ødeleggelsen av kollagen i murine modeller av artritt. Mus som mangler receptorer for LTB₄ eller mangler LTA4H utvikler ikke artritt i murine modeller (Mathis, S., et al. Role of leukotrien B4 receptors in rheumatoid arthritis, Autoimmun. Rev. 2007 Nov, 7 (1): 12-7). Utførelser av denne oppfinnelse forventes derfor å finne anvendelse ved behandling av artritt, medregnet, men ikke begrenset til, rheumatoid artritt.

[0032] Abdominal aortisk aneurisme (AAA) er en lokalisert dilatasjon av abdominal aorta som overskrir normal diameter (2 cm) med mer enn 50%. Det forårsakes av en degenerativ prosess i aortaveggen. En aortisk aneurisme kan også forekomme i toraks. Det blir til slutt nødvendig med kirurgi for å hindre progresjonen til AAA-brudd, som som regel er en dødelig hendelse. Dermed er terapeutiske midler som sinker eller eliminerer behovet for kirurgi, et hittil utilfredsstilt medisinsk behov.

[0033] Nylige genetiske studier i mennesker samt studies i mus og kanin har implisert leukotriensyntesebanen i kardiovaskulær sykdom (oversikt finnes i Whatling et al., Expert Opin Investig Drugs 2007, 16 (12), 1879-93). I en veletablert modell for murin abdominal aortisk aneurisme (AAA), oppviste mus som manglet receptor for LTB₄, en redusert forekomst av AAA-dannelse (Ahluwalia et al., J Immunol. 2007, 179 (1), 691-7). En nedsatt AAA-dannelse i LTB₄-receptor-manglende mus var forbundet med en signifikant nedsatt akkumulasjon av mononukleære celle-kjemoattraherere og leukocyttakkumulasjon i karveggen, samt en slående reduksjon i produksjonen av matriks-metallproteinaser-2 og -9. Det er dermed blitt vist at signalering av LTB₄ via sin receptor bidrar til hyppigheten og størrelsen av abdominale aortiske aneurismer i mus, og en forhindring av LTB₄-signalering ved å fjerne genet som koder for LTB₄-receptor, inhiberer i sin tur proinflammatoriske kanaler og enzymer som modulerer karveggintegriteten. Dermed er LTB₄-signalering et mål for intervensjon ved modulering av utviklingen av aortiske aneurismer. Inhibitorer av LTA₄H i sammenheng med denne oppfinnelse forventes å finne anvendelse ved inhibisjon av aortiske aneurismer.

[0034] Utførelser av denne oppfinnelse forventes å finne anvendelse også ved behandling av enhver av eller en kombinasjon av atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, akne (T. Aletas, et al., J. Mol. Med. 2006, 84 (1): 75-87; Ch.C. Zouboulis, et al., Dermatology, 2005, 210 (1): 36-8; Arch. Dermatol. 2003, 139 (5): 668-70), myokardialt infarkt (A. Helgadottir, et al., Nat. Genet. 2006, 38 (1): 68-74; Nat. Genet. 2004, 36 (3): 233-9; H. Hakonarson, et al., JAMA 2005, 293 (18): 2245-56), slag (A. Helgadottir, et al., Nat. Genet. 2004, 36 (3): 233-9; F.C. Barone, et al., Mol. Chem. Neuropathol. 1995, 24 (1):13-30), smerter (J.M. Cunha, et al., Br. J. Pharmacol. 2003, 139 (6): 1135-45; S.W. Hwang, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000, 97 (11): 6155-60), kløe (T. Andoh, et al., 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; gingivitt (G. Emingil, et al., J. Periodontol. 2001, 72 (8): 1025-31), uveitt (T. Liao, et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006, 47 (4): 1543-9), bronkitt (S. Gompertz, et al., Eur. Respir. J. 2001, 17 (6): 1112-9), allergisk rhinitt, cystisk fibrose (G.E. Carpagnano, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, 167 (8): 1109-12), kreft i øvre tarm (X. Chen, et al., Curr. Cancer Drug Targets 2004, 4 (3): 267-83; J. Natl. Cancer Inst. 2003, 95 (14): 1053-61) og sepsis (H. Nakae, et al., Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1994, 83 (2): 151-6, og 84 (3): 271-81), Sjogren-Larsson-syndrom, Sjogren-syndrom og hudforbrenninger, slik som for eksempel skyldes solbrenthet eller noe annet middel.

[0035] Eksempler på tekstbøker om betennelse omfatter: 1) Gallin, J.I.; Snyderman, R., Betennelse: Basic Principles and Clinical Correlates, 3. utg.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999; 2) Stvrtinova, V., et al., Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of Diseases (Textbook for Medical Students); Academic Press: New York, 1995; 3) Cecil; et al. Textbook Of Medicine, 18. utg.; W.B. Saunders Co., 1988; og 4) Stedman's Medical Dictionary.

[0036] Bakgrunns- og oversiktsmateriale om betennelse og lidelser forbundet med betennelse finnes i artikler så som de følgende: 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 ^{og} Z. Werb, Inflammation and cancer, Nature 2002, 420: 860-867; P. Libby, Inflammation in atherosclerosis, Nature 2002, 420: 868-874; C. Benoist og D. Mathis, Mast cells in autoimmune disease, Nature 2002, 420: 875-878; H.L. Weiner og 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.

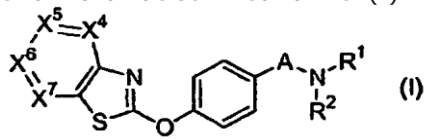
[0037] Betennelse skyldes eller er forbundet med hvilken som helst av et flertall lidelser, så som astma, kronisk obstruktiv pulmonær sykdom (COPD), aterosklerose, reumatoid artritt, multippel sklerose, inflammatoriske tarmsykdommer (medregnet Crohn's sykdom og ulcerativ kolitt), psoriasis, atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, akne, myokardialt infarkt, slag, smerter, kløe (pruritus), gingivitt, uveitt, bronkitt, allergisk rhinitt, cystisk fibrose, kreft i øvre tarm, sepsis, Sjogren-syndrom, Sjogren-Larssen-syndrom og hudforbrenninger, som hver kjennetegnes av overflødig eller forlenget betennelse under noe trinn av sykdommen.

[0038] Behandling av organtransplantatutstøtning og autoimmun sykdom med en cyklooksygenase-2-inhibitor og en LTA4H-inhibitor beskrives i WO1997/29774, U.S.-patentsøknadspublikasjonene nr. US2003/004191 og US2005/043355, og i U.S.-patent nr. 5,700,816 og 6,407,140. LTA4H-inhibitorer beskrives i U.S.-patentene 5,719,306, 6,506,876, 5,723,492 og 5,585,492, og publikasjonen WO1996/11192. Cykliske og bicykliske diaminohistamin-3-receptorantagonister beskrives i U.S.-patent 6,559,140. Benzotiazol- og benzoksazol-LTA4H-modulatorer er blitt beskrevet i U.S.-patentpublikasjonene nr. US2005/0043378 og US2005/0043379, og av Grice et al. (Abstracts of Papers, 234th ACS Nasjonal Meeting, Boston, MA, United States, August 19-23, 2007), Rao et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007, 321 (3), 1154-1160) og Whittle et al. (Br J Pharmacol. 2008, 153, 983-991). I tillegg beskrives diaminderivater som LTA4H-inhibitorer i U.S.-patentsøknadspublikasjon nr. 2007/0155726 og internasjonal patentsøknadspublikasjon nr. WO2007/079078. Aryl-substituerte broforsynte diaminer beskrives som LTA4H-modulatorer i provisorisk U.S.-patentsøknad nr. 60/984,126. Kombinasjoner av en cyklooksygenase-2-inhibitor og en LTA4H-inhibitor for behandling av betennelse og betennelsesrelaterte forstyrrelser beskrives i U.S.-patent 5,990,148 og i publikasjon WO1996/41625. Nitrogenderivater er blitt beskrevet i patentrelaterte og ikke-patentrelaterte publikasjoner så som WO2008/016811; US2008/0057074; WO2006/002133; US 6,316,490; US 6,632,823; US 6,432,976; WO2006/133802; WO2003/037904; EP 623621; EP416521; S. Collin, J. Pharmacie de Belgique, 1991, 46 (1) 55-66; P. Dostert, et al., European. J. Med. Chem., 1984, 19 (2) 105-110; FR 2446823; US 4,410,535; US 4,352,802; US 4,471,120; US 4,424,358; US 4,321,378; US 4,329,466; US 4,536,580; US 4,273,778; US 4,336,259; US 4,544,660; US 4,599,420; og US 4,705,858. Imidlertid finnes det fortsatt et behov for potente LTA4H-modulatorer med ønskelige farmasøytiske egenskaper.

[0039] Visse tiazolpyridin-2-yloksyfenyl- og tiazolpyrazin-2-yloksyfenyl-aminderivater har i sammenheng med foreliggende oppfinnelse vist seg å ha LTA4H-modulerende aktivitet.

Sammenfatning av oppfinnelsen

[0040] I ett trekk vedrører oppfinnelsen kjemiske enheter valgt fra forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable prodroger av forbindelser med formel (I), solvater av forbindelser med formel (I), og solvater av forbindelser med formel (I):



hvor X^4 , X^5 , X^6 , og X^7 defineres som én av de følgende a) og b):

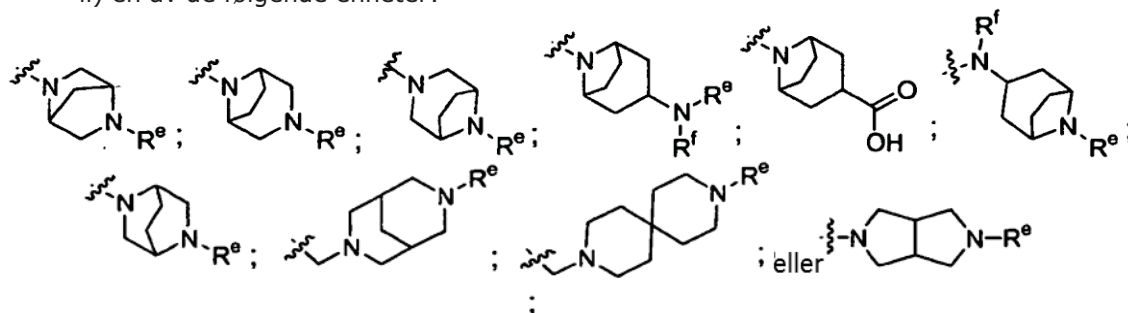
- a) én av X^4 , X^5 , X^6 og X^7 er N og de øvrige er CR^a ; hvor hver R^a uavhengig er H, metyl, klor, fluor eller trifluormetyl; og
- b) hver av X^4 og X^7 er N og hver av X^5 og X^6 er CH;

hver av R^1 og R^2 uavhengig er H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)-NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, benzyl, 3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl, 1-acetylazetid-3-ylmetyl, monocyklisk cykloalkyl, 1-metyl-4-piperidinyll eller $-C_{1-4}$ alkyl som er usubstituert eller substituert med fenyl, monocyklisk cykloalkyl, OH eller NR^bR^c ;

5 hvor R^b og R^c hver uavhengig er H, $-C(O)-CH_3$ eller C_{1-4} -alkyl, eller R^b og R^c tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner en mettet monocyklisk heterocykloalkylring; eller R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner:

i) en mettet monocyklisk heterocykloalkylring, valgfritt kondensert med en fenyling, og som er usubstituert eller substituert med én eller to R^d -substituent; hvor hver R^d -substituent
10 uavhengig er C_{1-4} alkyl som er usubstituert eller substituert med $-OH$; $-OH$; $=O$; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$; $-CF_3$; halo; $-CO_2C_{1-4}$ alkyl; $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$; fenyl; benzyl; morfolin-4-yl; pyridyl; pyrimidinyl; 1-piperidyl; fenoksy; 2-oksopyrrolidin-1-yl; 4-hydroksy-2-oksopyrrolidin-1-yl; $-C(O)NR^fC_{1-4}$ alkyl; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$; $-O$ -pyridinyl, $-O$ -pyrimidinyl; $-S$ -fenyl; (4-metylfenyl)sulfanyl; $-S$ -pyridinyl; $-C(O)-C_{1-4}$ alkyl; $-C(O)$ -mettet
15 monocyklisk cykloalkyl; $-C(O)-(CH_2)_{0-1}$ -2-tiofen-yl; $-C(O)$ -2-furanyl; $-C(O)$ -4-morfolinyl; $-C(O)$ -pyridyl; $-C(O)$ -1-pyrrolidinyl; $-C(O)$ -fenyl valgfritt substituert med et klor; $-C(O)$ -1-piperazinyl valgfritt substituert med C_{1-4} alkyl; $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)-C_{1-4}$ alkyl; $-NHC(O)$ -mettet monocyklisk cykloalkyl; $-NHS(O)(O)-CH_3$; $-NHC(O)-CH_2OCH_3$; $-NHC(O)$ -pyridinyl eller $-NHC(O)$ -2-tiofen-yl, hvor hver fenyl i R^d er usubstituert eller substituert med $-CF_3$, halo, eller metoksy; eller

20 ii) én av de følgende enheter:



hvor R^e er $-C_{1-4}$ alkyl, $C(O)-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2CH_3$, $-C(O)-CH_2NH_2$ eller $C(O)NH_2$;

R^f er H eller $-CH_3$; og

25 A er $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ eller $-OCH_2CH_2-$.

[0041] I visse utførelser er forbindelsen med formel (I) en forbindelse valgt fra dem som beskrives eller nevnes som eksempler i den detaljerte beskrivelse nedenfor.

[0042] I et ytterligere trekk vedrører oppfinnelsen farmasøytiske sammensetninger som hver omfatter en virksom mengde av minst én kjemisk enhet valgt fra forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable
30 prodroger av forbindelser med formel (I), solvater av forbindelser med formel (I), og solvater med formel (I). Farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan videre omfatte en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

[0043] I et annet trekk er utførelser av oppfinnelsen nyttige som LTA4H-modulatorer. Således retter seg oppfinnelsen mot en *in vitro*-metode for å modulere LTA4H-aktivitet, omfattende å eksponere LTA4H for en virksom mengde av minst én kjemisk enhet valgt fra forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable prodroger av forbindelser med formel (I), og solvater av forbindelser med formel (I). Utførelser av denne oppfinnelse inhiberer LTA4H-aktivitet.

40 **[0044]** I et annet trekk retter seg oppfinnelsen mot legemidler for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av et individ som lider av eller er blitt diagnostisert med en sykdom, forstyrrelse eller medisinsk tilstand mediert av LTA4H-aktivitet, omfattende å

administrere til individet som har behov for en slik behandling, en virksom mengde av minst én kjemisk enhet valgt fra forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable prodroger av forbindelser med formel (I), og solvater av forbindelser med formel (I).

5 **[0045]** I visse foretrukne utførelser er sykdommen, forstyrrelsen eller den medisinske tilstand betennelse, atopisk dermatitt eller astma.

[0046] Et formål for foreliggende oppfinnelse er å overvinne eller lindre minst én av ulempene med konvensjonelle metoder og/eller kjent teknikk, eller å tilveiebringe et nyttig alternativ til disse.

10 **[0047]** Ytterligere utførelser, trekk og fordeler med oppfinnelsen vil bli åpenbare fra den følgende detaljerte beskrivelse og ved utøvelse av oppfinnelsen.

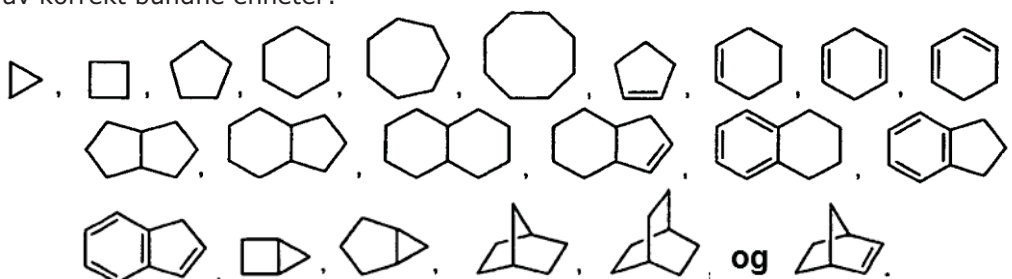
Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen og dens foretrukne utførelser

[0048] For korthetens skyld innlemmes hermed innholdet i publikasjonene, også patenter, som det henvises til heri, ved henvisning.

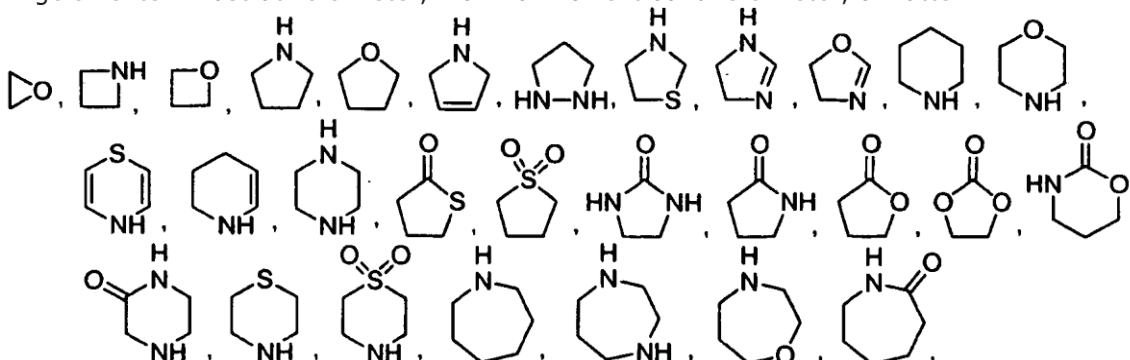
15 **[0049]** Anvendt heri brukes begrepene "medregnet", "inneholdende" og "omfattende" i sin åpne, ikke-begrensende forstand.

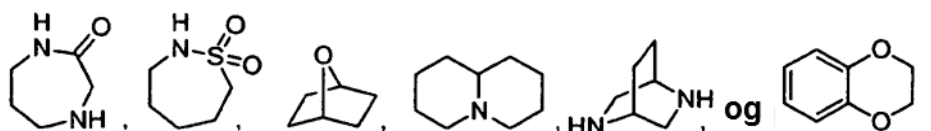
[0050] Begrepet "alkyl" viser til en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe som har fra 1 til 12 karbonatomer i kjeden. Eksempler på alkylgrupper omfatter metyl (Me), etyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl (tBu), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, heksyl, isoheksyl og grupper som i lys av vanlig fagkunnskap og hva som tilveiebringes heri, ville anses 20 å være likeverdig med et av eksemplene ovenfor.

[0051] Begrepet "cykloalkyl" viser til en mettet eller delvis mettet, monocyklisk, kondensert polycyklisk eller spiropolycyklisk karbocyklus som har fra 3 til 12 ringatomer per karbocyklus. Illustrative eksempler på cykloalkylgrupper omfatter de følgende enheter, i form av korrekt bundne enheter:

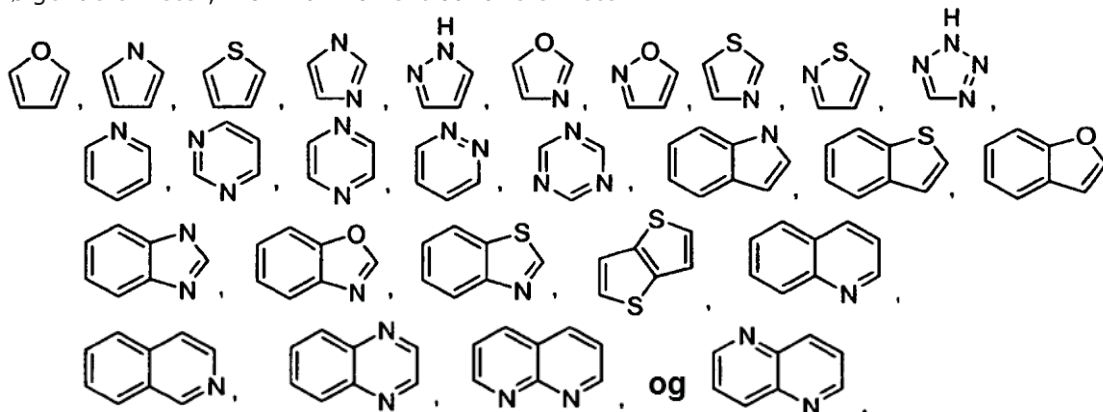


[0052] Et "heterocykloalkyl" viser til en monocyklisk eller kondensert, broforsynt eller spiro polycyklisk ringstruktur som er mettet eller delvis mettet og har fra 3 til 12 ringatomer per ringstruktur valgt fra karbonatomer og opptil tre heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel. Ringstrukturen kan valgfritt inneholde opptil to oksogrupper på karbon- eller svovelringelementer. Illustrative enheter, i form av korrekt bundne enheter, omfatter:





[0053] Begrepet "heteroaryl" viser til en monocyklisk, kondensert bicyklisk eller kondensert polycyklisk aromatisk heterocyklus (ringstruktur som har ringatomer valgt fra karbonatomer og opptil fire heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel) som har fra 3 til 12 ringatomer per heterocyklus. Illustrative eksempler på heteroarylgrupper omfatter de følgende enheter, i form av korrekt bundne enheter:



10

[0054] Fagpersonen vil innse at arten av cykloalkyl-, heterocykloalkyl- og heteroarylgrupper som er oppført eller illustrert ovenfor, ikke er uttømmende, og at ytterligere arter innen rammen for disse definerte begreper også kan velges.

[0055] Begrepet "halogen" representerer klor, fluor, brom eller jod. Begrepet "halo" representerer klor, fluor, brom eller jod.

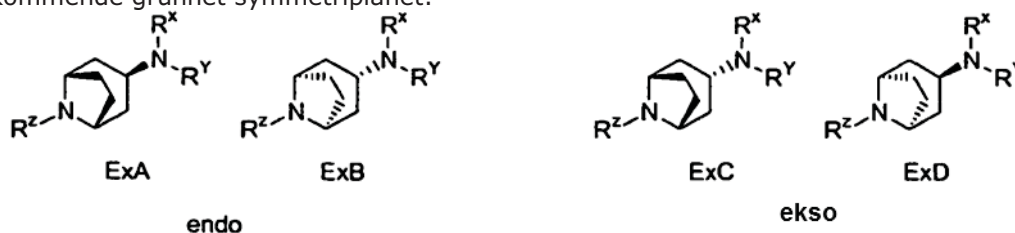
[0056] Begrepet "substituert" betyr at den angitte gruppe eller enhet bærer én eller flere substituent. Begrepet "usubstituert" betyr at den angitte gruppe ikke bærer noen substituent. Begrepet "valgfritt substituert" betyr at den angitte gruppe er usubstituert eller substituert med én eller flere substituent. Når begrepet "substituert" brukes til å beskrive et strukturelt system, er det ment at substitusjonen skal kunne foreligge ved hvilken som helst valens-tillatt posisjon på systemet.

[0057] Enhver formel som angis heri skal representere forbindelser som har strukturer avbildet på den strukturelle formel, samt visse variasjoner eller former. Nærmere bestemt kan forbindelser med hvilken som helst formel som angis her, ha asymmetriske sentre og kan derfor forekomme i forskjellige enantiomerie former. Alle optiske isomerer og stereoisomerer av forbindelsene med den generelle formel, og blandinger derav, anses å ligge innenfor rammen for formelen. Dermed skal enhver formel som angis heri, representere et racemat, én eller flere enantiomere former, én eller flere diastereomere former, én eller flere atropisomere former, og blandinger derav. Videre kan visse strukturer forekomme som geometriske isomerer (dvs. *cis*- og *trans*-isomerer), som tautomerer eller som atropisomerer.

[0058] Visse formler som angis heri, er *meso*-forbindelser, som er forbindelser som har asymmetriske sentre (i dette tilfellet asymmetriske karboner), men som er akirale molekyler. Slike forbindelser benevnes heri *meso*-forbindelser. I enkelte tilfeller avbildes og navngis *meso*-forbindelser heri med en bestemt stereokjemisk konfigurasjon. Imidlertid vil en fagperson innen faget erkjenne slike forbindelsers *meso*-natur. Eksempler omfatter *meso*-3,8-diazabicyklo-[3.2.1]oktan-3-karboksamid og *meso*-1-[(3-*endo*)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]urea.

[0059] Forbindelser som innlemmer aminr så som ExA, ExB, ExC og ExD, som er oppført nedenfor, beskrives som "endo" eller "ekso" i sitt kjemiske navn for å angi orienteringen av to-metylenbroen med hensyn til det funksjonaliserte eksocykliske amin. En fagperson vil innse at

ExA og ExB er likeverdige og at ExC og ExD er likeverdige. Videre er stereokjemiske angivelser for stereosentre (f.eks. R og/eller S) i *meso*-forbindelser blitt utelatt ettersom slike angivelser er uvedkommende grunnet symmetriplanet.



5 **[0060]** I tillegg er det ment at enhver formel som angis heri også skal vise til hydrater, solvater og polymorfer av slike forbindelser, og blandinger derav, selv om slike former ikke er uttrykkelig angitt. Visse forbindelser med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I) kan erholdes som solvater. Solvater omfatter slike som dannes ved vekselvirkning eller kompleksdannelse av forbindelser ifølge oppfinnelsen med ett eller flere

10 løsemidler, enten i oppløsning eller som et fast stoff eller krystallinsk form. I noen utførelser er løsemidlet vann, og da er solvatene hydrater. Hydrater, så som monohydratet, av forbindelser med formel (I) ble erholdt. Solvater av salts av forbindelser med formel (I) ble erholdt i solverte, medregnet hydrerte, former. Solverte salter omfattet for eksempel hydroklorider, fosfater, benzoater og sulfater. Solvater omfattet hydrater og metanolater. Noen utførelser av

15 solvater var monosolvater, så som monohydrater og monometanolater. Andre utførelser av solvater var hemisolvater, så som hemihydrater. I tillegg kan visse krystallinske former av forbindelser med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I) erholdes som kokrystaller. I visse utførelser av oppfinnelsen ble forbindelser med formel (I) erholdt i krystallinsk form. I andre utførelser ble farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I) erholdt i krystallinsk form. Forbindelser med formel (I) og salter derav eksisterer i flere former, som kan isoleres ved bruk av flere forskjellige fremgangsmåter. I noen utførelser ble krystaller av forbindelser med formel (I) og deres salter erholdt ved krystallisasjon fra et keton-basert medium, så som fra 2-butanon, aceton og en metanol/metyletylketon-blanding. I

20 noen utførelser ble krystaller i andre former for forbindelser med formel (I) og deres salter erholdt ved krystallisasjon fra et surt medium, så som fra metanol med melkesyre. I enda andre utførelser ble krystaller i andre former for forbindelser med formel (I) og deres salter erholdt ved krystallisasjon fra et acetonitril-basert medium, så som fra en metanol/acetonitril-blanding. Andre løsemidler som utførelser av salts ifølge foreliggende oppfinnelse ble krystallisert fra, omfatter anisol/pyridin-blandinger, m-xylen/pyridin-blandinger, dimetylsulfoksid (DMSO)/m-xylen-blandinger, metanol/metyl-t-butylester (MTBE)-blandinger, m-xylen/N-metylpyrrolidon (NMP)-blandinger og klorform/NMP-blandinger. I enda andre utførelser ble forbindelser med

30 formel (I) erholdt i én av flere polymorfe former, som en blanding av krystallinske former, som polymorf form eller som amorf form. I andre utførelser omvandles forbindelser med formel (I) i oppløsning mellom én eller flere krystallinske former og/eller polymorfe former.

35 **[0061]** For å gi en mer konsis beskrivelse, er enkelte av de kvantitative uttrykk som angis heri, ikke modifisert med begrepet "cirka". Det er underforstått at være seg begrepet "cirka" brukes uttrykkelig eller ikke, er det ment at hver mengde som angis heri skal vise til den faktiske gitte verdi, og også skal vise til en omtrent likeverdige verdi som normalt rimelig ville kunne utledes basert på vanlig kunnskap innen faget, medregnet ekvivalenter og tilnærminger grunnet eksperimentelle betingelser og/eller målefeil for en slik gitt verdi. Når et utbytte angis som prosentdel, viser dette utbytte til massen av enheten som utbytte angis for, i forhold til den maksimale mengde av samme enhet som ville kunne erholdes under de bestemte

40

støkiometriske tilstander. Konsentrasjoner som angis som prosentdel, viser til masseforhold, hvis intet annet er nevnt.

[0062] Henvisning til en kjemisk enhet heri står for en henvisning til hvilket som helst av: (a) den faktisk nevnte form for en slik kjemisk enhet, og (b) hvilken som helst av formene for en slik kjemisk enhet i mediet hvor forbindelsen betraktes under navngivningen. For eksempel omfatter en henvisning heri til en forbindelse så som $R-COOH$, en henvisning til hvilken som helst av for eksempel $R-COOH_{(s)}$, $R-COOH_{(sol)}$ og $R-COO^{-}_{(sol)}$. I dette eksempel viser $R-COOH_{(s)}$ til den faste forbindelsen, slik som den for eksempel kunne foreligge i en tablett eller en annen fast farmasøytisk sammensetning eller et preparat; $R-COOH_{(sol)}$ viser til den udissoisierte form for forbindelsen i et løsemiddel; og $R-COO^{-}$ viser til den dissoisierte form for forbindelsen i et løsemiddel, så som den dissoisierte form for forbindelsen i et vandig miljø, det være seg at en slik dissoisert form er avledet fra $R-COOH$, fra et salt derav eller fra hvilken som helst annen enhet som gir $R-COO$ etter dissosiasjon i det aktuelle medium. Som et ytterligere eksempel, viser et uttrykk som å "eksponere en enhet for forbindelse med formel $R-COOH$ " til å eksponere en slik enhet for formen, eller formene, av forbindelsen $R-COOH$ som foreligger i mediet hvor en slik eksponering finner sted. I enda et annet eksempel, viser et uttrykk som å "omsette en enhet med en forbindelse med formel $R-COOH$ " til å omsette (a) en slik enhet i den kjemisk relevante form, eller former, av denne enhet som eksisterer i mediet hvor en slik omsetning finner sted, med (b) den kjemisk relevante form, eller former, av forbindelsen $R-COOH$ som foreligger i mediet hvor en slik omsetning finner sted. I denne sammenheng og hvis enheten for eksempel foreligger i et vandig miljø, er det underforstått at forbindelsen $R-COOH$ foreligger i samme medium, og at enheten derfor eksponeres for arter så som $R-COOH_{(aq)}$ og/eller $R-COO^{-}$, "(aq)" i senket skrift står for "aqueous" eller "vandig" i henhold til den konvensjonelle betydning derav innen kjemien og biokjemien. En funksjonell gruppe av karboksylsyre ble valgt i disse eksempler på nomenklatur; dette valget er imidlertid ikke ment som begrensning, men er kun en illustrasjon. Det er underforstått at analoge eksempler kan tilveiebringes med hensyn til andre funksjonelle grupper, medregnet, men ikke begrenset til, hydroksyl, basiske nitrogenelementer, så som slike i aminer, og enhver annen gruppe som vekselvirker eller transformeres på kjent måte i mediet som inneholder forbindelsen. Slike vekselvirkninger og transformasjoner omfatter, men ikke begrenset til, dissosiasjon, assosiasjon, tautomerisme, solvolyse, medregnet hydrolyse, solvasjon, medregnet hydrasjon, protonasjon og deprotonasjon.

[0063] I et annet eksempel er en zwitterionisk forbindelse omfattet heri ved å vise til en forbindelse som er kjent for å danne et zwitterion, selv om det ikke nevnes uttrykkelig i sin zwitterioniske form. Begreper så som zwitterion, zwitterioner og deres synonyme zwitterioniske forbindelse(r) er standard IUPAC-godkjente navn som er velkjent og en del av standardsett av definerte vitenskapelige navn. I denne sammenheng har navnet zwitterion navnidentifikatoren CHEBI: 27369 i ordboken over molekylære enheter, the Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI). (Se for eksempel online-versjonen på <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>). Det er generelt velkjent at et zwitterion eller en zwitterionisk forbindelse er en nøytral forbindelse som har formelle enhetsladninger med motsatt fortegn. Iblant brukes begrepet "indre salter" om slike forbindelser. Andre kilder benevner slike forbindelser "dipolare ioner", som om andre kilder igjen anser at dette sistnevnte begrep er en feilbenevning. Som et konkret eksempel, har aminoetansyre (aminosyren glycin) formel H_2NCH_2COOH , og den foreligger i enkelte medier (i dette tilfellet i nøytralt medium) i form av zwitterionen $^+H_3NCH_2COO^-$. Zwitterioner, zwitterioniske forbindelser, indre salter og dipolare ioner innen de kjente og veletablerte betydningene av disse begreper ligger innen rammen for foreliggende oppfinnelse, slik en person med vanlige kunnskaper innen faget uansett ville innse. Ettersom det ikke finnes noe

behov for å angi alle og enhver utførelse som en person med vanlige kunnskaper innen faget ville være klar over, angis ingen strukturer av de zwitterioniske forbindelsene som er forbundet med forbindelsene ifølge denne oppfinnelse, eksplisitt heri. De utgjør imidlertid en del av utførelsene av denne oppfinnelse. Det gis ingen ytterligere eksempler i denne hensyn heri
 5 ettersom vekselvirkninger og transformasjoner i et gitt medium som fører til de forskjellige former for en gitt forbindelse, er kjent for en person med vanlige kunnskaper innen faget.

[0064] Enhver formel som angis heri er dessuten ment å representere umerkede former samt isotopisk merkede former for forbindelsene. Isotopisk merkede forbindelser havre strukturen som er avbildet på formlene som angis heri, unntatt at ett eller flere atomer er
 10 erstattet med et atom som har en valgt atommasse eller et valgt massetall. Eksempler på isotoper som kan innlemmes i forbindelser ifølge oppfinnelsen, omfatter isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor, fluor, klor og jod, så som henholdsvis ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl og ^{125}I . Slike isotopisk merkede forbindelser er nyttige i metabolske studier (fortrinnsvis med ^{14}C), reaksjonskinetiske studier (med for eksempel ^2H eller
 15 ^3H), deteksjon eller avbildningsteknikker [så som positronemisjonstomografi (PET) eller enkeltfotonemisjons-beregnet tomografi (SPECT)] medregnet legemiddel- eller substrat-distribusjonsassayer, eller ved radioaktiv behandling av pasienter. Spesielt kan en ^{18}F - eller ^{11}C -merket forbindelse være spesielt å foretrekke for PET- eller SPECT-studier. Videre kan substitusjon med tyngre isotoper så som deuterium (dvs. ^2H) gi visse terapeutiske fordeler som
 20 skyldes en større metabolsk stabilitet, for eksempel forlenget halveringstid *in vivo* eller lavere doseringskrav. Isotopisk merkede forbindelser ifølge denne oppfinnelse og prodroger derav kan generelt fremstilles ved å utføre fremgangsmåtene som vises på skjemaene eller beskrives i eksemplene og fremstillingseksemplene som beskrives nedenfor, ved å bruke et lett tilgjengelig isotopisk merket reagensmiddel i stedet for et ikke-isotopisk merket reagensmiddel.

[0065] Når det vises til en formel som angis heri, skal valget av en bestemt enhet fra en liste over mulige arter for en bestemt variabel, ikke forstås som å definere samme valg av art for variabelen når denne opptrer et annet sted. Med andre ord, når en variabel forekommer flere enn én gang, er valget av art fra en angitt liste uavhengig av valget av arten for samme variabel et annet sted i formelen, hvis intet annet er nevnt.

[0066] Som et første eksempel på substituentterminologi, hvis substituent S^1_{eksempel} er én av S_1 og S_2 , og substituent S^2_{eksempel} er én av S_3 og S_4 , da viser disse antivelser til utførelser av denne oppfinnelse i henhold til valgene S^1_{eksempel} er S_1 og S^2_{eksempel} er S_3 ; S^1_{eksempel} er S_1 og S^2_{eksempel} er S_4 ; S^1_{eksempel} er S_2 og S^2_{eksempel} er S_3 ; S^1_{eksempel} er S_2 og S^2_{eksempel} er S_4 ; og
 30 ekvivalenter av hvert enkelt slike valg. Den kortere terminologien " S^1_{eksempel} er én av S_1 og S_2 , og S^2_{eksempel} er én av S_3 og S_4 " brukes følgelig heri for kortfattetthetens skyld, men ikke som begrensning. Det første eksempel på substituentterminologi ovenfor, som er formulert i generelle vendinger, skal illustrere de forskjellige substituentvalg som beskrives heri. Konvensjonen ovenfor som angis heri for substituent, strekker seg når relevant til elementer så som R^1 , R^2 , A, X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^a , R^b , R^c , R^d og R^e , og hvilket som helst annet generelt
 40 substituentsymbol som brukes heri.

[0067] Videre, når det oppgis flere enn ett valg for et gitt element eller en substituent, omfatter utførelser av denne oppfinnelse de forskjellige grupperingene som kan gjøres av de angitte valgene, tatt hver for seg, og ekvivalenter derav. Som et andre eksempel på substituentterminologi, hvis det angis heri at substituent S_{eksempel} er én av S_1 , S_2 og S_3 , viser
 45 denne opplisting til utførelser av denne oppfinnelse hvor S_{eksempel} er S_1 ; S_{eksempel} er S_2 ; S_{eksempel} er S_3 ; S_{eksempel} er én av S_1 og S_2 ; S_{eksempel} er én av S_1 og S_3 ; S_{eksempel} er én av S_2 og S_3 ; S_{eksempel} er én av S_1 , S_2 og S_3 ; og S_{eksempel} er hvilken som helst ekvivalent av hvert av disse valg. Det kortere uttrykket " S_{eksempel} er én av S_1 , S_2 og S_3 " brukes følgelig heri for kortfattetthetens skyld,

men ikke som begrensning. Det andre eksempel på substituentterminologi ovenfor, som er formulert i generelle vendinger, skal illustrere de forskjellige substituentvalg som beskrives heri. Konvensjonen ovenfor som angis heri for substituerter, strekker seg når passende til elementer så som R^1 , R^2 , A, X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^a , R^b , R^c , R^d og R^e , og hvilket som helst annet generelt substituentsymbol som brukes heri.

[0068] Nomenklaturen " C_{i-j} " med $j > i$ skal når det brukes heri i sammenheng med en klasse substituerter vise til utførelser av denne oppfinnelse hvor hvert enkelt antall karbonelementer, fra og med i og til og med j , er uavhengig oppnådd. Som eksempel viser begrepet C_{1-3} uavhengig til utførelser som har ett karbonelement (C_1), utførelser som har to karbonelementer (C_2), og utførelser som har tre karbonelementer (C_3).

[0069] Begrepet C_{n-m} alkyl viser til en alifatisk kjede, være seg den er rett eller forgrenet, med til sammen N antall karbonelementer i kjeden $n \leq N \leq m$ gjelder, med $m > n$.

[0070] Hvilken som helst disubstituent som det vises til heri, skal omfatte de forskjellige festemåter når flere enn én slik mulighet er tillatt. For eksempel viser en henvisning til disubstituent -A-B-, hvor $A \neq B$, heri til en slik disubstituent hvor A er bundet til et første substituert element og B er bundet til et andre substituert element, den viser også til en slik disubstituent hvor A er bundet til det andre substituerte element og B er bundet til det første substituerte element.

[0071] Ifølge betraktningene ovenfor rundt tydingen av valg og nomenklatur, vil det forstås at enhver eksplisitt henvisning heri til et sett impliserer, hvor dette er kjemisk relevant og hvis intet annet er nevnt, uavhengige henvisninger til utførelser av slike sett, og henvisning til hver og én enkelte mulige utførelse av delsett av settet som nevnes eksplisitt.

[0072] I noen utførelser med formel (I) er X^4 N og hver av X^5 , X^6 , og X^7 er CR^a , hvor R^a er uavhengig valgt for X^5 , X^6 , og X^7 , hvor R^a er H, metyl, klor, eller fluor. I andre utførelser, er X^5 N og hver av X^4 , X^6 , og X^7 er CH. I enda andre utførelser er hver av X^4 , X^5 , og X^7 CH og X^6 er N. I enda andre utførelser er hver av X^4 og X^7 N og hver av X^5 og X^6 er CH. I noen utførelser er R^a H.

[0073] I noen utførelser er hver av R^1 og R^2 uavhengig H, cyklopropyl, metyl, etyl, propyl, hydroksyetyl, cyklopropylmetyl, benzyl, 1-fenyletyl eller 2-piperidin-1-yl-etylamino. I andre utførelser danner R^1 og R^2 , sammen med nitrogenet som de er bundet til, pyrrolidin, piperidin, morfolin, piperazin, dihydroisoindol, tetrahydrokinolin eller tetrahydroisokinolin, som er usubstituert eller substituert med én eller to substituerter R^d . I noen utførelser er hver substituent R^d uavhengig hydroksy, metyl, trifluormetyl, hydroksymetyl, 1-hydroksy-1-metyl-etyl, fluor, etoksykarbonyl, karboksy, karbamoyl, fenyl, 3-trifluormetylphenyl, 2-metoksyfenyl, 4-klorfenyl, benzyl, pyridin-4-yl, pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yloksy, pyridin-3-yloksy, fenoksy, fenylsulfanyl, 4-klorfenylsulfanyl, pyridin-2-yloksy, pyridin-4-yloksy eller pyrrolidin-2-onyl.

[0074] I noen utførelser danner R^1 og R^2 , sammen med nitrogenet som de er bundet til, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]okt-8-yl eller 3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl, hver substituert med R^e . I noen utførelser er R^e acetyl eller karbamoyl.

[0075] I noen utførelser er A -CH₂-. I andre utførelser er A -CH₂CH₂-. I enda andre utførelser er A -OCH₂CH₂-.

[0076] I noen utførelser er kjemiske enheter ifølge foreliggende oppfinnelse valgt fra gruppen omfattende:

Eks.	Kjemisk navn
1	2-(4-{2-[4-(Pyrimidin-2-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
2	2-{4-[2-(1,3-Dihydro-2H-isoindol-2-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;

Eks.	Kjemisk navn
3	2-(4-{2-[4-(Fenylsulfanyl)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
4	2-(4-{2-[4-(Pyridin-3-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
5	4-pyridin-2-yl-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
6	2-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
7	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinolin;
8	2-{4-[2-(4-fenoksypiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
9	2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yletoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
10	2-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
11	2-[4-(2-Morfolin-4-yletoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
12	2-(4-{2-[4-(Pyridin-2-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
13	2-(4-{2-[4-(Pyridin-4-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
14	2-(4-{2-[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
15	(1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-karboksamid;
16	<i>meso-N</i> -[(3- <i>endo</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
17	<i>meso-N</i> -[(3- <i>ekso</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
18	2-{4-[2-(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
19	5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboksamid;
27	4-fenyl-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
28	2-{4-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
29	2-{4-[2-(4-pyridin-4-ylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
30	4-(4-Klorfenyl)-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
31	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-karboksamid;
32	1-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on;
33	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-4-ol;
34	2-{4-[2-(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
36	<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -metyl-2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etanamin;
45	(1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-karboksamid;
46	1-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on;
47	4-(4-Klorfenyl)-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-ol;
48	2-{4-[2-(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
49	<i>meso-N</i> -[(3- <i>ekso</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
50	<i>meso</i> -1-[(3- <i>ekso</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]urea;
54	<i>meso</i> -8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid;
55	<i>meso</i> -2-(4-{2-[3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;

Eks.	Kjemisk navn
56	2-(Etyl{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}amino)etanol;
57	<i>N</i> -(Cyklopropylmetyl)- <i>N</i> -{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}propan-1-amin;
58	(1 <i>R</i>)- <i>N</i> -Metyl-1-fenyl- <i>N</i> -{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}etanamin;
59	2-[4-(2-Morfolin-4-yletyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
60	2-[4-(2-piperidin-1-yletyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
61	2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yletyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
62	4-Fenyl-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-ol;
63	2-{4-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
64	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-4-ol;
65	2-{4-[2-(4-pyridin-4-ylpiperidin-1-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
66	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-karboksamid;
73	2-{4-[2-(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
74	5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboksamid;
75	2-(4-{2-[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
76	<i>meso-N</i> -[(3- <i>endo</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
77	<i>meso</i> -1-[(3- <i>endo</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-3-yl]urea;
79	2-(4-{2-[(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
80	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-karboksamid;
81	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-karboksylsyre;
82	{4-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]morfolin-2-yl}metanol;
83	1-{1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}pyrrolidin-2-on;
84	2-[4-(Pyrrolidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
85	2-[4-(Piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
86	2-[4-(Morfolin-4-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
87	2-(4-{[(3 <i>R</i>)-3-Fluorpyrrolidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
88	2-(4-{[(3 <i>S</i>)-3-Metylmorfolin-4-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
89	2-{1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}propan-2-ol;
90	2-(4-{[(2 <i>S</i>)-2-Metyl-piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
91	2-Piperidin-1-yl- <i>N</i> -[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]etanamin;
92	2-(4-{[4-(Trifluormetyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
93	2-{4-[(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
94	(3 <i>R</i>)-1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]pyrrolidin-3-ol;
95	{1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}metanol;
96	2-{4-[(4-Fluor-piperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
97	2-{4-[(4-Metyl-piperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
98	2-(4-{[4-(Pyridin-3-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
99	2-(4-{[4-(Pyrimidin-2-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;

Eks.	Kjemisk navn
100	1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksamid;
101	4-Pyridin-2-yl-1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-ol;
102	2-{4-[(4-Benzylpiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
103	1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-4-ol;
104	4-(4-Klorfenyl)-1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-ol;
105	4-Fenyl-1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-ol;
106	(1S,4S)-5-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid;
107	<i>meso</i> -2-(4-{[3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
108	{(2S)-1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]pyrrolidin-2-yl}metanol;
109	<i>meso-N</i> -{(3- <i>ekso</i>)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid;
110	<i>meso</i> -1-{(3- <i>ekso</i>)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}urea;
111	<i>N</i> -Etyl- <i>N</i> -[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]etanamin;
116	<i>meso-N</i> -{(3- <i>endo</i>)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid;
117	<i>meso</i> -8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid;
121	2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-6-metyl[1,3]tiazol[4,5- <i>b</i>]pyridin;
122	2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-6-klor[1,3]tiazol[4,5- <i>b</i>]pyridin;
125	2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-7-metyl[1,3]tiazol[4,5- <i>b</i>]pyridin;
126	2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-5-metyl[1,3]tiazol[4,5- <i>b</i>]pyridin;
127	1-{(1S,4S)-5-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl}etanon;
128	2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-6-fluor[1,3]tiazol[4,5- <i>b</i>]pyridin;
129	6-Fluor-2-[4-(piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
130	Etyl-1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksylat;
131	1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksylsyre;
135	2-(4-{2-[4-(2-Metoksyfenyl)piperazin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
136	2-[4-(2-{4-[(4-Klorfenyl)sulfanyl]piperidin-1-yl}etoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
137	1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-ol;
138	7-Metyl-2-[4-(piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
139	<i>N</i> -{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}cyklopropanamin;
140	2-Metyl- <i>N</i> -[1-(2-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)piperidin-4-yl]-propanamid;
141	<i>meso</i> -2-{4-[2-(3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
142	<i>meso</i> -1-[(3- <i>ekso</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]urea;

Eks.	Kjemisk navn
143	7-Metyl-2-(4-{2-[4-(pyridin-4-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
145	6-Metyl-2-(4-{2-[4-(morfolin-4-ylkarbonyl)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
146	2-(4-{2-[5-(Cyklobutylkarbonyl)heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]etoksy}fenoksy)-7-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
147	6-Klor-2-(4-{2-[4-(furan-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
149	<i>meso</i> -3-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-8-karboksamid;
154	N-[1-(2-{4-[(6-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)piperidin-4-yl]-acetamid;
155	1-{3-[(2-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)(metyl)amino]propyl}-pyrrolidin-2-on;
158	1-(2-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol;
159	<i>meso</i> -(3-endo)-8-acetyl-N-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
160	N-Metyl-2-(metyloksy)-N-[2-(4-[(7-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl)oksy]-etyl]etanamin;
162	<i>meso</i> -2-{[4-(2-[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]etyl)oksy]fenyl)oksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
163	N-[1-(2-{4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl)oksy]etyl)piperidin-4-yl]-metansulfonamid;
165	N-Metyl-1-[2-(4-[(7-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl)oksy]etyl]piperidin-4-karboksamid;
166	<i>meso</i> -N-{(3-endo)-8-[2-(4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl)oksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}glycinamid;
171	<i>meso</i> -3-{[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid;
172	N,N-Dimetyl-1-(4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl)metyl]piperidin-4-karboksamid;
178	N-Etyl-N-(2-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)butan-1-amin;
181	<i>meso</i> -(3-ekso)-8-Acetyl-N-(4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl)metyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
182	<i>meso</i> -N-[(3-endo)-8-{[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]metansulfonamid;
183	2-(4-[(4-Cyklobutylpiperazin-1-yl)metyl]fenyl)oksy)-6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
185	<i>meso</i> -2-[4-{[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]metyl}fenyl)oksy][1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
187	6-Klor-2-[(4-{[4-(2-tienylkarbonyl)piperazin-1-yl]metyl}fenyl)oksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
188	6-Klor-2-[(4-{[5-(metylsulfonyl)heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]metyl}fenyl)oksy]-[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
189	6-Klor-2-{[4-(tiomorfolin-4-ylmetyl)fenyl]oksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
191	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-(4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl)metyl)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid;

Eks.	Kjemisk navn
193	(1S,4S)-5-({4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}metyl)-2,5-diazabicyklo-[2.2.1]heptan-2-karboksamid;
197	6-Klor-2-[(4-{2-[4-(cyklopropylkarbonyl)piperazin-1-yl]etyl}fenyl)oksy][1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
198	6-Metyl-2-[(4-{2-[4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)piperidin-1-yl]etyl}fenyl)oksy][1,3]tiazol-[4,5-b]pyridin;
203	<i>meso</i> -3-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-8-karboksamid;
205	<i>meso</i> -7-Metyl-2-(4-{[3-(metylsulfonyl)-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]metyl}fenoksy)[1,3]-tiazol[4,5-b]pyridin;
206	N-(1-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-yl)pyridin-4-karboksamid;
209	<i>meso</i> -2-(4-{2-[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]etyl}fenoksy)-7-metyl[1,3]tiazol-[4,5-b]pyridin;
210	<i>meso</i> -3-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid;
211	<i>meso</i> -8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-3-karboksamid;
212	<i>meso</i> -2-(4-{2-[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
213	<i>meso</i> -2-(4-{2-[3-(Metylsulfonyl)-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol-[4,5-b]pyridin;
214	<i>meso</i> -(3- <i>ekso</i>)-8-Acetyl-N-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
215	<i>meso</i> -(3- <i>ekso</i>)-8-Acetyl-N-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
216	2-Metoksy-N-(1-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-yl)-acetamid;
218	2-{4-[(4-tert-Butylpiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}-6-klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
220	N-(1-{4-[(6-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-yl)tiofen-2-karboksamid;
223	1'-(2-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-1,4'-bipiperidin;
225	3-(4-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperazin-1-yl)propansyre;
229	6-Metyl-2-(4-{[4-(piperazin-1-ylkarbonyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
230	<i>meso</i> -3-(2-{4-[(6-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-3,8-diazabicyklo-[3.2.1]oktan-8-karboksamid;
233	<i>meso</i> -(3- <i>ekso</i>)-8-Acetyl-N-(2-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
234	<i>meso</i> -(3- <i>ekso</i>)-8-Acetyl-N-metyl-N-(2-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]-fenyl}etyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
235	N ² -(2-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)-N2-metylglycinamid;
238	<i>meso</i> -8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksylysyre;
239	6-Klor-2-(4-{2-[5-(1-metyletyl)heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]etoksy}fenoksy)-[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;

Eks.	Kjemisk navn
241	N-Metyl-N-(2-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)-beta-alanin;
243	N-(2-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-N,1-dimetyl piperidin-4-amin;
245	6-Metyl-2-{4-[2-(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
247	1-(1-Acetylazetidin-3-yl)-N-{4-[(6-klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-N-metylmetanamin;
254	<i>meso</i> -(3-ekso)-3-{[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]amino}-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-8-karboksamid;
255	2-[4-(2-{4-[(4-Metylfenyl)sulfanyl]piperidin-1-yl}etoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
256	1'-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-1,4'-bipiperidin;
257	2-{4-[(4-Morfolin-4-ylpiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
258	N,N-Dimetyl-2-{1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-2-yl}etanamin;
259	N,N-Dimetyl-1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-amin;
260	2-{4-[(4-Fenoksy piperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
261	2-(4-{[4-(Pyridin-2-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
262	2-(4-{[4-(Pyridin-4-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
263	2-(4-{[4-(Pyridin-2-ylsulfanyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
264	2-(4-{[4-(Fenylsulfanyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
265	2-(4-{[(1R,4R)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
266	(1R,4R)-5-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid;
267	2-(4-{2-[(1R,4R)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol-[4,5-b]pyridin;
268	(1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-karboksamid;
269	(4R)-4-Hydroksy-1-{1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}pyrrolidin-2-on;
270	(4R)-4-Hydroksy-1-(1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-yl)-pyrrolidin-2-on;
271	N-Metyl-2-piperidin-1-yl-N-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]etanamin;
272	N-(3-Metoksypropyl)-N-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-cyklopropanamin;
273	Etyl-N-benzyl-N-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]glycinat;
274	N-Benzyl-N-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]glycin;
275	N-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-beta-alanin;
276	2-{4-[(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
277	5-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboksamid;
278	<i>meso</i> -1-{(3-endo)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}urea;
279	6-Klor-2-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
282	1-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-karboksamid;
283	1-{4-[(6-Fluor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-karboksamid;
284	1-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-karboksamid;

Eks.	Kjemisk navn
287	<i>meso-endo</i> -N-[8-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl]acetamid;
288	<i>meso-endo</i> -N-[8-{4-[(6-Fluor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
289	<i>meso-endo</i> -N-[8-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
290	2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.2]okt-2-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
291	<i>meso</i> -N-{(3- <i>endo</i>)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-ylmetyl)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid;
292	2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}benzyl)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
293	<i>meso</i> -N-[(3- <i>endo</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-ylmetyl)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
294	2-(4-{2-[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etoksy}benzyl)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;

og farmasøytisk akseptable salter, prodroger, solvater og aktive metabolitter derav.

[0077] I andre utførelser er kjemiske enheter ifølge foreliggende oppfinnelse valgt fra gruppen omfattende:

Eks.	Kjemisk navn
133	2-[4-(Piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-c]pyridin;
134	<i>meso</i> -N-{(3- <i>endo</i>)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-c]pyridin-2-yl)oksy]benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid;
161	N-(2-Hydroksy-1,1-dimetyletyl)-1-(2-{4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yl)oksy}fenyl)oksy)-etyl)piperidin-4-karboksamid;
164	2-{4-([2-4-(Trifluormetyl)piperidin-1-yl]etyl)oksy}fenyl)oksy}[1,3]tiazol[4,5-c]pyridin;
186	N-(Cyklopropylmetyl)-N-{4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yl)oksy}fenyl)metyl}propan-1-amin;
190	2-{4-([4-pyridin-4-yl]piperidin-1-yl)metyl}fenyl)oksy}[1,3]tiazol[4,5-c]pyridin;
192	N-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yl)oksy]fenyl]etyl)piperidin-4-yl)-cyklopropankarboksamid;
195	(4-Klorfenyl)(1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yl)oksy]fenyl]etyl)piperidin-4-yl)metanon;
196	N-Propyl-N-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yl)oksy]fenyl]etyl}propan-1-amin;
202	<i>meso</i> -3-[4-([1,3]Tiazol[4,5-c]pyridin-2-yl)oksy]benzyl]-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid;
221	2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yletyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-c]pyridin;
224	1-Metyl-4-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yl)oksy]benzyl]piperazin-2-on;
231	<i>meso</i> -(3- <i>ekso</i>)-8-Acetyl-N-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yl)oksy]benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
232	<i>meso</i> -8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-c]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid;
240	N-(Cyklopropylmetyl)-N-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy]etyl}-beta-alanin;
244	<i>meso</i> -2-(4-{2-[3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-c]-pyridin;
253	N-Etyl-N-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yl)oksy]benzyl]cykloheksanamin;

og farmasøytisk akseptable salter, prodroger, solvater og aktive metabolitter derav.

[0078] I noen utførelser er kjemiske enheter ifølge foreliggende oppfinnelse valgt fra gruppen omfattende:

Eks.	Kjemisk navn
114	2-[4-(Piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
115	<i>meso-N</i> -{(3- <i>endo</i>)-8-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid;
144	1-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on;
151	2-(4-{2-[(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-(Metylsulfonyl)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]-tiazol[5,4-c]pyridin;
156	3-[(Cyklopropylmetyl){2-[4-([1,3]tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}amino]propan-1-ol;
175	<i>N</i> -Metyl- <i>N</i> -[4-([1,3]tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]cykloheksanamin;
176	2-{4-[2-(4-Acetyl piperazin-1-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
200	<i>meso</i> -1-{(3- <i>ekso</i>)-8-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}urea;
204	<i>N</i> -(Cyklopropylmetyl)- <i>N</i> -[4-([1,3]tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]propan-1,3-diamin;
208	3-(Cyklopropyl{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}amino)propan-1-ol;
217	2-(4-{[4-(Pyridin-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
226	2-{4-[4-Acetyl-1,4-diazepan-1-yl]metyl}fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
227	2-[4-({4-[(4-Metyl piperazin-1-yl)karbonyl]piperidin-1-yl}metyl)fenoksy][1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
236	2-[4-(2-Azetidin-1-yloksy)fenoksy][1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
246	5-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1 <i>H</i>)-karboksamid;
248	2-(4-{[4-(Pyridin-3-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
249	<i>meso-N</i> -{(3- <i>ekso</i>)-8-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}metansulfonamid;
250	<i>N</i> -[(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-yl)metyl]acetamid;

og farmasøytisk akseptable salter, prodroger, solvater og aktive metabolitter deriv.

[0079] I andre utførelser er kjemiske enheter ifølge foreliggende oppfinnelse valgt fra gruppen omfattende:

Eks.	Kjemisk navn
20	2-(4-{2-[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
21	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-karboksamid;
35	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-karboksamid;
37	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-4-ol;
38	2-{4-[2-(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
39	4-(4-Klorfenyl)-1-{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
40	4-Fenyl-1-{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
41	2-(4-{2-[4-(2-Metoksyfenyl)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
42	2-{4-[2-(4-Pyridin-4-ylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
43	1-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on;
44	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-karboxylsyre;

Eks.	Kjemisk navn
51	2-(4-{2-[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-b]-pyridin;
52	<i>meso-N</i> -[(3- <i>endo</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
53	<i>meso</i> -2-(4-{2-[3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-b]-pyridin;
67	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-karboksamid;
68	1-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on;
69	2-{4-[2-(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-b]-pyridin;
70	5-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboksamid;
71	<i>meso</i> -8-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid;
72	<i>meso</i> -1-[(3- <i>endo</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]urea;
78	(1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-karboksamid;
112	1-{1-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}pyrrolidin-2-on;
113	1-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksamid;
118	2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-5-metyl[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
119	<i>meso-N</i> -{(3- <i>endo</i>)-8-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid;
123	2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-6-fluor[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
124	2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-b]-pyridin;
132	1-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksylsyre;
152	2-{4-[2-(4-Metyl-1,4-diazepan-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
153	<i>meso-N</i> -[(3- <i>ekso</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
157	2-[(Cyklopropylmetyl){2-[4-([1,3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}amino]etanol;
168	7-Metyl-2-({4-[(4-pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]metyl}fenyl)oksy[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
169	<i>meso</i> -(3- <i>endo</i>)-8-Acetyl-N-{[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
170	<i>meso</i> -(3- <i>ekso</i>)-8-Acetyl-N-{[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
174	N-Etyl-N-{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}cyklopropanamin;
194	<i>meso-N</i> -[(3- <i>ekso</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]metansulfonamid;
201	<i>meso</i> -(3- <i>ekso</i>)-3-{[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]amino}-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-8-karboksamid;
207	4-Metyl-1-[4-([1,3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-1,4-diazepan-5-on;
219	N-{1-[4-([1,3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}propanamid;
222	2-(4-{2-[4-(Cyklopropylkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;

Eks.	Kjemisk navn
228	<i>meso</i> -N-Metyl-N-{(3- <i>ekso</i>)-8-[4-([1,3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid;
242	2-(Cyklopropyl{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}amino)etanol;
251	2-{4-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
252	2-(4-{2-[(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-b]-pyridin;
280	7-Metyl-2-[4-(piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
281	2-(4-{[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-7-metyl[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
286	1-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-karboksamid;

og farmasøytisk akseptable salter, prodroger, solvater og aktive metabolitter derav.

[0080] I andre utførelser er kjemiske enheter ifølge foreliggende oppfinnelse valgt fra gruppen omfattende:

Eks.	Kjemisk navn
22	4-Fenyl-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
23	2-{4-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
24	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-4-ol;
25	4-(4-Klorfenyl)-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
26	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-karboksamid;
120	2-(4-{[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyrazin;
148	<i>meso</i> -N-[(3- <i>endo</i>)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid;
150	2-[4-(2-Morfolin-4-yletoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
167	2-({4-[(4-Pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]fenyl}oksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
173	2-[(4-{4-(2-Tienylacetyl)piperazin-1-yl]metyl}fenyl)oksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
177	1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenyl]etyl}-1,4-diazepan-5-on;
179	2-{4-(2-Azepan-1-yletyl)fenyl}oksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
180	2-({4-[2-(4-Fluorpiperidin-1-yl)etyl]fenyl}oksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
184	2-[(4-{4-(Pyrimidin-2-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenyl)oksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
199	<i>meso</i> -1-{(3- <i>ekso</i>)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}urea;
237	2-(4-{2-[4-(Pyridin-2-yloksy)piperidin-1-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
285	1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksamid;

og farmasøytisk akseptable salter, prodroger og solvater derav.

- 5 **[0081]** Oppfinnelsen omfatter også farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene med formel (I), fortrinnsvis av dem som ble beskrevet ovenfor og av de bestemte forbindelser som nevnes eksempelvis heri, og deres anvendelse i metoder.

- 10 **[0082]** Et "farmasøytisk akseptabelt salt" skal bety et salt av en fri syre eller base av en forbindelse med formel (I) som er ikke-toksisk, biologisk tolererbar eller på annen måte biologisk egnet for administrasjon til individet. Se generelt S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19, og Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl og Wermuth, utg., Wiley VCH og VHCA, Zurich, 2002. Foretrukne farmasøytisk akseptable salter er slike som er farmakologisk virksomme og egnet for berøring med pasientenes vev uten overdreven toksisitet, irritasjon eller allergisk respons. En forbindelse

med formel (I) kan ha en tilstrekkelig sur gruppe, en tilstrekkelig basisk gruppe eller begge typer funksjonelle grupper, og reagerer følgelig med et antall uorganiske eller organiske baser og uorganiske og organiske syrer for å danne et farmasøytisk akseptabelt salt. Eksempler på farmasøytisk akseptable salter omfatter sulfater, pyrosulfater, bisulfater, sulfater, bisulfitter, fosfat, monohydrogen-fosfat, dihydrogenfosfater, metafosfater, pyrofosfater, klorider, bromider, jodider, acetater, propionater, dekanoter, caprylater, akrylater, formiater, isobutyrate, kaproater, heptanoater, propiolater, oksalater, malonater, suksinater, suberater, sebacater, fumarater, maleater, butyn-1,4-dioater, heksyn-1,6-dioater, benzoater, klorbenzoater, metylbenzoater, dinitrobenzoater, hydroksybenzoater, metoksybenzoater, ftalater, sulfonater, xylensulfonater, fenylacetater, fenylpropionater, fenylbutyrater, citrater, laktater, γ -hydroksybutyrater, glykolater, tartrater, metansulfonater, propansulfonater, naftalen-1-sulfonater, naftalen-2-sulfonater og mandelater.

[0083] Dersom forbindelsen med formel (I) inneholder et basisk nitrogen, kan det ønskede farmasøytisk akseptable salt fremstilles ved bruk av hvilken som helst egnet metode som er kjent innen faget, for eksempel behandling av den frie base med en uorganisk syre, så som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, sulfamsyre, salpetersyre, borsyre, fosforsyre og lignende, eller med en organisk syre, så som eddiksyre, fenyleddiksyre, propionsyre, stearinsyre, melkesyre, askorbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, isetioninsyre, ravsyre, valerinsyre, fumarsyre, malonsyre, pyrodruesyre, oksalsyre, glykolsyre, salicylsyre, oljesyre, palmitinsyre, laurinsyre, en pyranosidylsyre så som glukuronsyre eller galakturonsyre, en alfa-hydroksysyre, så som mandelsyre, sitronsyre eller vinsyre, en aminosyre, så som asparaginsyre eller glutamsyre, en aromatisk syre, så som benzoesyre, 2-acetoksybenzoesyre, naftoesyre eller kanelisyre, en sulfonsyre, så som laurilsulfonsyre, p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, hvilken som helst kompatibel blanding av syrer så som dem som oppgis som eksempler her, og hvilken som helst annen syre eller blanding derav som anses å være ekvivalenter eller akseptable substitutter i lys av vanlige kunnskaper innen dette teknologiområdet. Utførelser av salter ifølge denne oppfinnelse fremstilles ved å tilsette den tilsvarende syre til baseformen av forbindelser ifølge denne oppfinnelse. Illustrative eksempler på salter fremstilt med utførelser av denne oppfinnelse omfatter acetater, formiater, fumarater, citrater, hydroklorider, tartrater, sulfater, fosfater, malater, malonater, bezoater og suksinater. Utførelser av salts ifølge denne oppfinnelse ble fremstilt ved å tilsette den tilsvarende syre til baseformen av forbindelser ifølge denne oppfinnelse. Noen utførelser av salter ifølge denne oppfinnelse ble kjennetegnet som 1:1 hva angår det molare base/syre-forhold.

[0084] Hvis forbindelsen med formel (I) er en syre, så som en karboksylsyre eller sulfonsyre, kan det ønskede farmasøytisk akseptable salt fremstilles ved bruk av hvilken som helst egnet metode, for eksempel behandling av den frie syre med en uorganisk eller organisk base, så som et amin (primært, sekundært eller tertiært), et alkalimetallhydroksid, alkalijordmetallhydroksid, hvilken som helst kompatibel blanding av baser så som dem som angis som eksempler heri, og hvilken som helst annen base og blanding derav som anses å være ekvivalenter eller akseptable substitutter i lys av vanlige kunnskaper innen denne teknologi. Illustrative eksempler på egnede salter omfatter organiske salter avledet fra aminosyrer, så som glycin og arginin, ammoniakk, karbonater, bikarbonater, primære, sekundære og tertiære aminer, og cykliske aminer, så som benzylaminer, pyrrolidiner, piperidin, morfolin og piperazin, og uorganiske salter avledet fra natrium, kalsium, kalium, magnesium, mangan, jern, kobber, sink, aluminium og litium.

[0085] I noen utførelser var farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I) hydroklorid-, fosfat-, sulfat-, acetat-, citrat-, L-tartrat- eller suksinatsalter. I ytterligere utførelser ble forbindelser med formel (I) erholdt som hydroklorid-, fosfat-, suksinat- eller

sulfatsalter. I ytterligere utførelser erholdt man hydroklorid- eller suksinatsalter av forbindelser med formel (I) i krystallinsk form.

[0086] Oppfinnelsen vedrører også farmasøytisk akseptable prodroger av forbindelsene med formel (I), og fremgangsmåter som benytter seg av slike farmasøytisk akseptable prodroger. Begrepet "prodroge" betyr en forløper av en angitt forbindelse som, etter administrasjon til et individ, gir forbindelsen *in vivo* via en kjemisk eller fysiologisk prosess så som solvolyse eller enzymatisk spaltning, eller under fysiologiske betingelser (f.eks. når en prodroge bringes til fysiologisk pH, omvandles den til forbindelsen med formel (I)). En "farmasøytisk akseptabel prodroge" er en prodroge som er ikke-toksisk, biologisk tolererbar og på annen måte biologisk egnet for administrasjon til individet. Illustrative prosedyrer for utvalg og fremstilling av egnede prodrogederivater beskrives for eksempel i "Design of Prodrugs", utg. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0087] Eksempler på prodroger omfatter forbindelser som har et aminosyreresiduum, eller en polypeptidkjede med to eller flere (f.eks. to, tre eller fire) aminosyreresiduer, kovalent bundet via en amid- eller esterbinding til en fri amino-, hydroksy- eller karboksylsyregruppe av en forbindelse med formel (I). Eksempler på aminosyreresiduer omfatter de tyve naturlig forekommende aminosyrer, som vanligvis oppgis med tre-bokstavers symboler, samt 4-hydroksyprolin, hydroksylisin, demosin, isodemosin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, gamma-aminosmørsyre, citrullinhomocystein, homoserin, ornitin og metioninsulfon.

[0088] Andre typer prodroger kan fremstilles for eksempel ved å derivatisere frie karboksylgrupper i strukturer med formel (I) som amider eller alkylestere. Eksempler på amider omfatter slike som er avledet fra ammoniakk, primære C₁₋₆alkylaminer og sekundære di (C₁₋₆alkyl)aminer. Sekundære aminer omfatter 5- eller 6-leddede heterocykloalkyl- eller heteroarylringenheter. Eksempler på amider omfatter slike som er avledet fra ammoniakk, C₁₋₃alkyl-primære aminer og di(C₁₋₂alkyl)aminer. Eksempler på estere ifølge oppfinnelsen omfatter C₁₋₇alkyl, C₅₋₇cykloalkyl, fenyl og fenyl(C₁₋₆alkyl)estere. Foretrukne estere omfatter metylestere. Prodroger kan også fremstilles ved å derivatisere frie hydroksygrupper ved bruk av grupper så som hemisuksinater, fosfatestere, dimetylaminoacetater og fosforyloksymetyloksykarbonyler, ved å følge prosedyrer slik som dem som sammenfattes i Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115. Karbamatderivater av hydroksy- og aminogrupper kan også gi prodroger. Karbonatderivater, sulfonatestere og sulfatestere av hydroksygrupper kan også gi prodroger. Derivatisering av hydroksygrupper så som (acyloksy)metyl- og (acyloksy)-etyletere, hvor acylgruppen kan være en alkylester, valgfritt substituert med én eller flere eter-, amin- eller karboksylsyrefunksjonaliteter, eller hvor acylgruppen er en aminosyreester slik som beskrevet ovenfor, er også nyttige for å gi prodroger. Prodroger av denne type kan fremstilles slik som det beskrives i J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Frie aminer kan også derivatiseres som amider, sulfonamider eller fosfonamider. Alle disse prodrogeenheter kan innlemme grupper så som eter-, amin- og karboksylsyrefunksjonaliteter.

[0089] Foreliggende oppfinnelse vedrører også farmasøytisk aktive metabolitter av forbindelser med formel (I), og anvendelse av slike metabolitter i fremgangsmåtene som beskrives heri. En "farmasøytisk aktiv metabolitt" betyr et farmakologisk aktivt produkt av metabolismen i kroppen, av en forbindelse med formel (I) eller salt derav. Prodroger og aktive metabolitter av en forbindelse kan fastslås ved bruk av rutinemessige teknikker som er kjent eller tilgjengelig innen faget. Se f.eks. Bertolini, et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., 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); og Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., utg., Harwood Academic Publishers, 1991).

[0090] Forbindelsene med formel (I) og deres farmasøytisk akseptable salter, farmasøytisk akseptable prodroger og solvater (samlet benevnt, "aktive midler") ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige som LTA4H-modulatorer i behandlingene og *in vitro*-fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen. Fremgangsmåter for å modulere LTA4H-aktivitet omfatter å eksponere LTA4H for en virksom mengde av minst én kjemisk enhet valgt fra forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I) farmasøytisk akseptable prodroger av forbindelser med formel (I); og solvater av forbindelser med formel (I). Utførelser av denne oppfinnelse inhiberer LTA4H-aktivitet.

[0091] I noen utførelser er LTA4H'et i et individ med en sykdom, forstyrrelse eller medisinsk tilstand mediert av LTA4H-aktivitet, så som slike som beskrives heri. Symptomer eller sykdomstilstander er ment å være omfattet innen rammen for begrepet "medisinske lidelser, forstyrrelser eller sykdommer."

[0092] Følgelig vedrører oppfinnelsen de aktive midler som beskrives heri, for anvendelse ved behandling av individer som er blitt diagnostisert med eller som lider av en sykdom, forstyrrelse eller tilstand som medieres av LTA4H-aktivitet, så som betennelse. Aktive midler ifølge oppfinnelsen kan derfor brukes som antiinflammatoriske midler.

[0093] I noen utførelser administreres et aktivt middel ifølge foreliggende oppfinnelse for å behandle betennelse. Betennelse kan være forbundet med forskjellige sykdommer, forstyrrelser eller lidelser, så som inflammatoriske forstyrrelser, allergiske forstyrrelser, dermatologiske forstyrrelser, autoimmun sykdom, lymfatiske forstyrrelser og immunsviktforstyrrelser, medregnet de mer bestemte lidelser og sykdommer som angis nedenfor. Hva angår utbrudd og utvikling av betennelse, omfatter inflammatoriske sykdommer eller betennelsesmedierte sykdommer eller lidelser, men ikke begrenset til, akutt betennelse, allergisk betennelse og kronisk betennelse.

[0094] Illustrative typer betennelse som kan behandles med et LTA4H-modulerende middel, omfatter betennelse som skyldes hvilken som helst av et flertall lidelser så som allergi, abdominal aortisk aneurisme, astma, nasale polypper, allergisk rhinitt, nasal kløe, okulær betennelse (f.eks., post-kirurgisk okulær betennelse), konjunktivitt, uveitt, tørre øyne, psoriasis, pruritt, kløe, kløende hud, atopisk dermatitt, urticaria (elveblest), kontaktdermatitt, sklerodermi, hudforbrenninger, akne, inflammatoriske tarmsykdommer (medregnet kolitt, Crohn's sykdom og ulcerativ kolitt), kronisk obstruktiv pulmonær sykdom (COPD), aterosklerose, artritt (medregnet reumatoid artritt), multippel sklerose, myokardialt infarkt, slag, smerter, gingivitt, bronkitt, cystisk fibrose, kreft i øvre tarm, sepsis, autoimmune skjoldbruskkjertelsykdommer, og immun-mediert (også kjent som type 1) diabetes mellitus og lupus, som kjennetegnes ved overdreven eller forlenget betennelse under noe stadium av sykdommen. Andre autoimmune sykdommer som fører til betennelse omfatter Myasthenia gravis, autoimmune neuropatier, så som Guillain-Barré, autoimmun uveitt, autoimmun hemolytisk anemi, pernisiøs anemi, autoimmun trombocytopeni, temporal artritt, anti-fosfolipid-syndrom, vaskulitter, så som Wegener's granulomatose, Behcet's sykdom, dermatitt herpetiformis, pemphigus vulgaris, vitiligo, primær biliær cirrose, autoimmun hepatitt, autoimmun ooforitt og orchitt, autoimmun sykdom i binyren, polymyositt, dermatomyositt, spondyloartropatier, så som ankyloserende spondylitt, Sjogren-syndrom, og Sjogren-Larsson syndrome.

[0095] Pruritt som kan behandles med et LTA4H-modulerende middel ifølge oppfinnelsen omfatter slik som er et symptom på allergiske kutane sykdommer (så som atopisk dermatitt og elveblest) og andre metabolske forstyrrelser (så som kronisk nyresvikt, hepatisk kolestasis og diabetes mellitus).

[0096] I andre utførelser administreres et aktivt middel ifølge foreliggende oppfinnelse for å behandle allergi, aortisk aneurisme, astma, autoimmune sykdommer, pruritt, inflammatorisk tarmsykdom, ulcerativ kolitt eller kardiovaskulær sykdom, medregnet aterosklerose og prevensjon av myokardialt infarkt. I andre utførelser administreres et aktivt middel ifølge foreliggende oppfinnelse, alene eller i kombinasjon med et annet middel, for å behandle aortisk aneurismer, utsette tiden for eller unngå en kirurgisk intervensjon for å reparere aortiske aneurismer, sinke progresjonen av aortiske aneurismer, eller unngå eller sinke progresjonen mot eller opptreden av aortisk brudd. I visse utførelser administreres et aktivt middel, alene eller i kombinasjon med et annet middel, for hvilken som helst slik behandling når den aortiske aneurisme er en abdominal aortisk aneurisme. Eksempler på utførelser av slike andre midler angis med CysLT-receptorantagonister og LTC4-syntaseinhibitorer.

[0097] Dermed kan de aktive midler brukes til å behandle individer som er blitt diagnostisert med eller som lider av en sykdom, forstyrrelse eller tilstand mediert av LTA4H-aktivitet. Begrepet "behandling" eller "behandle" skal slik det brukes heri vise til administrasjon av et aktivt middel eller en sammensetning ifølge oppfinnelsen til et individ med den hensikt å oppnå en terapeutisk eller profylaktisk fordel ved å modulere LTA4H-aktiviteten. Behandling omfatter å reversere, svekke, lindre, inhibere progresjonen av, minske alvorret av eller forebygge en sykdom, forstyrrelse eller tilstand, eller ett eller flere symptomer av en slik sykdom, forstyrrelse eller tilstand som mediated ved modulasjon av LTA4H-aktiviteten. Begrepet "individ" viser til en pattedyrpasient som har behov for en slik behandling, så som et menneske. "Modulatorer" omfatter både inhibitorer og aktivatorer, hvor "inhibitorer" viser til forbindelser som senker, forebygger, inaktiverer, desensibiliserer eller nedregulerer LTA4H-ekspresjonen eller -aktiviteten, og "aktivatorer" er forbindelser som øker, aktiverer, forenkler, sensibiliserer eller oppregulerer LTA4H-ekspresjonen eller -aktiviteten. Utførelser av kjemiske enheter ifølge oppfinnelsen er LTA4H-modulerende kjemiske enheter.

[0098] I behandlingsfremgangsmåter som beskrives heri, administreres en virksom mengde av minst ett aktivt middel ifølge oppfinnelsen til et individ som lider av eller er blitt diagnostisert som å ha en slik sykdom, forstyrrelse eller tilstand. En "virksom mengde" betyr en mengde eller dose som er tilstrekkelig til å generelt tilveiebringe den terapeutiske eller profylaktiske fordel i pasienter som har behov for en slik behandling, for den nevnte sykdom, forstyrrelse eller tilstand. Når det vises til å modulere målreceptoren, betyr en "virksom mengde" en mengde som er tilstrekkelig til i det minste å påvirke aktiviteten av en slik receptor. Måling av aktiviteten av målreceptoren kan utføres ved bruk av rutinemessige analytiske fremgangsmåter. Målreceptormodulasjon er nyttig i forskjellige situasjoner, blant annet assayer og behandling av lidelser som moduleres via LTA4H-aktivitet.

[0099] I tillegg kan virksomme mengder eller doser av de aktive midler ifølge foreliggende oppfinnelse fastslås ved bruk av rutinemessige fremgangsmåter så som modellering, doseeskalasjonsstudier eller kliniske prøver, og ved å ta rutinemessige faktorer i betraktning, f.eks. administrasjonsmåten eller -ruten legemiddelleveringsrutein, midlets farmakokinetiske egenskaper, alvorret og forløpet av sykdommen, forstyrrelsen eller tilstanden, individets tidligere eller pågående terapi, individets helsestatus og respons på legemidler, og behandlende leges skjønn. Et eksempel på en doese er i området fra ca. 0,001 til ca. 200 mg aktivt middel pr kg av individets kroppsvekt pr dag, fortrinnsvis fra ca. 0,05 til ca. 100 mg/kg/dag, eller fra ca. 0,5 til ca. 35 mg/kg/dag, eller fra ca. 0,5 til ca. 20 mg/kg/dag, eller fra ca. 0,1 til ca. 10 mg/kg daglig i én enkelt eller oppdelte doseringsenheter (f.eks., BID, TID, QID). For et menneske som veier 70 kg, er et illustrerende område for en egnet doseringsmengde fra ca. 0,02 til ca. 7 g/dag, eller fra ca. 0,2 til ca. 2,5 g/dag. Doseringer fra ca. 20 mg/dag til ca. 60 mg/dag er tenkbare. I noen utførelser ville slike doseringer

administreres én gang daglig. Eksempler på utførelser av denne oppfinnelse gis i form av tabletter som inneholder fra ca. 0,005 mol fri base pr tablett til ca. 0,5 mol fri base pr tablett. Andre utførelser gis i tabletter som inneholder fra ca. 0,005 mol fri base pr tablett til ca. 0,01 mol fri base pr tablett. Ytterligere utførelser gis i tabletter som inneholder fra ca. 0,03 mol fri base pr tablett til ca. 0,06 mol fri base per tablett. Ytterligere utførelser gis i tabletter som inneholder fra ca. 0,3 mol fri base pr tablett til ca. 0,6 mol fri base pr tablett. Enkelte utførelser av denne oppfinnelse ble fremstilt med ca. 0,0095 mol fri base pr tablett. Andre utførelser av denne oppfinnelse ble fremstilt med ca. 0,047 mol fri base pr tablett. Enda andre utførelser av denne oppfinnelse ble fremstilt med ca. 0,47 mol fri base pr tablett.

[0100] Når det har funnet sted en forbedring av pasientens sykdom, forstyrrelse eller tilstand, kan dosen justeres for en forebyggende eller vedlikeholdsbehandling. For eksempel kan doseringen eller administrasjonshyppigheten, eller begge deler, reduseres som en funksjon av symptomene, til et nivå hvor den ønskede terapeutiske eller profylaktiske virkning vedlikeholdes. Hvis symptomene er blitt linidret til et egnet nivå, kan behandlingen såklart opphøre. Pasienter kan imidlertid behøve periodisk behandling i et langvarig perspektiv etter en eventuell gjenopptreden av symptomene.

[0101] I tillegg kan de aktive midler ifølge oppfinnelsen brukes i kombinasjon med ytterligere aktive ingredienser ved behandling av de ovennevnte lidelser, eller med andre aktive ingrediens. Montelukastsalter er eksempler på slike ytterligere aktive ingredienser, så som montelukastnatrium. Lidelser som medieres av LTA4H-aktivitet, så som for eksempel astma, ville kunne behandles med utførelser av denne oppfinnelse så som aktive midler fra denne oppfinnelse alene eller i kombinasjon med andre, så som montelukastsalter. De ytterligere aktive ingredienser kan koadministreres atskilt med et aktivt middel med formel (I), eller kombineres med et slikt middel i en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen. I et eksempel på en utførelse, er ytterligere aktive ingredienser slike som er kjent for å være, eller hvor det oppdages at de er, virksomme ved behandling av lidelser, forstyrrelser, eller sykdommer mediert av LTA4H-aktivitet, så som en annen LTA4H-modulator eller en forbindelse som er aktiv mot et annet mål forbundet med den bestemte tilstanden, forstyrrelsen eller sykdommen. Kombinasjonen kan tjene til å heve effekten (f.eks. ved å innlemme i kombinasjonen en forbindelse som forsterker potensen eller effekten av et middel ifølge oppfinnelsen), reduserer én eller flere bivirkninger eller senker den nødvendige dose av det aktive middel ifølge oppfinnelsen.

[0102] Andre utførelser av denne oppfinnelse omfatter ytterligere administrasjon av minst én CysLT-receptorantagonist (for eksempel Montelukast/Singulair®) og/eller minst én LTC4-syntaseinhibitor. I noen utførelser av denne oppfinnelse koadministreres en slik LTA4H-modulator og CysLT-receptorantagonist og/eller LTC4-syntaseinhibitor. Eksempler på CysLT-receptorantagonister er CysLT1- og CysLT2-antagonists.

[0103] De aktive midler ifølge oppfinnelsen brukes, alene eller i kombinasjon med én eller flere ytterligere aktive ingredienser, til å formulere farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen. En farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen omfatter en virksom mengde av minst ett aktivt middel ifølge oppfinnelsen. Slike sammensetninger kan videre omfatte en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

[0104] En "farmasøytisk akseptabel eksipiens" viser til en substans som er ikke-toksisk, biologisk tolererbar og på annen måte biologisk egnet for administrasjon til et individ, så som en inert substans, tilsatt til en farmakologisk sammensetning eller på annen måte brukt som vehikkel, bærer eller fortynningsmiddel for å forenkle administrasjon av et middel og som er kompatibelt med dette. Eksempler på eksipienser omfatter kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat, forskjellige sukkere og typer stivelse, cellulosederivater, gelatin, vegetabiliske oljer og

polyetylenglykoler. Egnede eksipienser kan også omfatte antioksidanter. Slike antioksidanter kan brukes i en farmasøytisk sammensetning eller i et lagringsmedium for å forlenge holdbarheten av legemiddelproduktet.

[0105] Leveringsformer for de farmasøytiske sammensetninger som inneholder én eller flere doseringsenheter av de aktive midler, kan fremstilles ved bruk av egnede farmasøytiske eksipienser og formuleringsteknikker som er kjent eller som blir tilgjengelige for fagpersonen. Sammensetningene kan administreres i de beskrevne fremgangsmåter via en egnet leveringsrute, f.eks. oral, parenteral, rektal, topisk eller okulær rute, eller via inhalasjon.

[0106] Preparatet kan foreligge i form av tabletter, kapsler, doseposser, dragéer, pulvere, granuler, sugetabletter, pulvere for rekonstitusjon, flytende preparater eller suppositorier. Fortrinnsvis formuleres sammensetningene for intravenøs infusjon, topisk administrasjon eller oral administrasjon. I andre foretrukne utførelser er forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse oralt aktive inhibitorer av LTA4H. Noen utførelser av denne oppfinnelse ble fremstilt med rundt tablettutseende, andre utførelser ble fremstilt med kapselformet tablettutseende, og enda andre utførelser ble fremstilt med et ovalt tablettutseende. Videre utførelser av tablettutseender ble fremstilt med en masse på ca. 100 mg, 500 mg og 1000 mg.

[0107] For oral administrasjon kan de aktive midler ifølge oppfinnelsen tilveiebringes i form av tabletter eller kapsler, eller som oppløsning, emulsjon eller suspensjon. For å fremstille de orale sammensetningene, kan de aktive midler formuleres slik at de gir doseringer på f.eks. fra ca. 0,05 til ca. 50 mg/kg daglig eller fra ca. 0,05 til ca. 20 mg/kg daglig eller fra ca. 0,1 til ca. 10 mg/kg daglig eller fra ca. 0,2 til ca. 1 mg/kg daglig.

[0108] Orale tabletter kan omfatte den eller de aktive ingredienser blandet med kompatible farmasøytisk akseptable eksipienser så som fortynningsmidler, desintegrasjonsmidler, bindemidler, smøremidler, søtstoffer, smakstoffer, fargestoffer og konserveringsmidler. Egnede inerte fyllstoffer omfatter natrium- og kalsiumkarbonat, natrium- og kalsiumfosfat, melkesukker, stivelse, sukker, glukose, metylcellulose, magnesiumstearat, mannitol, sorbitol og lignende. Eksempler på flytende orale eksipienser omfatter etanol, glykerol, vann og lignende. Stivelse, polyvinylpyrrolidon (PVP), natriumstivelsesglykolat, mikrocrystallinsk cellulose og algininsyre er eksempler på desintegrasjonsmidler. Bindemidler kan omfatte stivelse og gelatin. Smøremidlet, hvis det foreligger et slikt, kan være magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Om ønsket kan tablettene belegges med et materiale så som glykerylmonostearat eller glykeryldistearat for å sinke absorpsjonen i mage/tarm-trakten, eller kan belegges med et enterisk belegg. Melkesukret Fast Flo #316 er ett eksempel på et fyllstoff som ble brukt ved fremstilling av utførelser av denne oppfinnelse. Avicel PH102 er et annet eksempel på et fyllstoff som ble brukt ved fremstilling av utførelser av denne oppfinnelse. Polyplasdone XL-10 er et eksempel på et desintegrasjonsmiddel som ble brukt ved fremstilling av utførelser av denne oppfinnelse. Magnesiumstearat er et eksempel på et smøremiddel som ble brukt ved fremstilling av utførelser av denne oppfinnelse. Gult ferrokسيد er et eksempel på et pigment som ble brukt ved fremstilling av utførelser av denne oppfinnelse. Intragranulære eksipienser som ble brukt ved fremstilling av utførelser av denne oppfinnelse oppgis med illustrasjonsformål som fyllstoffer, desintegrasjonsmidler, smøremidler og pigmenter, så som melkesukker fast flow # 316, avicel PH102, polyplasdone XL-10, gult ferrokسيد og magnesiumstearat. Ekstragranulære eksipienser som ble brukt ved fremstilling av utførelser av denne oppfinnelse angis med illustrasjonsformål som smøremidler og desintegrasjonsmidler, så som magnesiumstearat og polyplasdone XL-10.

[0109] Kapsler for oral administrasjon omfatter hård- og bløtgelatinkapsler. For å fremstille hårdgelatinkapsler, kan den eller de aktive ingredienser blandes med et fast, halvfast eller flytende fortynningsmiddel. Bløtgelatinkapsler kan fremstilles ved å blande den aktive

ingrediens med vann, en olje så som jordnøttolje eller olivenolje, flytende paraffin, en blanding av mono- og diglycerider av kortkjedede fettsyrer, polyetylen glykol 400 eller propylen glykol.

[0110] Utførelser av denne oppfinnelse tilveiebringes i tablettform med en mengde aktiv forbindelse som tilsvarer fra ca. 1% til ca. 30% fri base. Andre utførelser inneholder aktiv forbindelse tilsvarende fra ca. 5% til ca. 25% fri base. Enda andre utførelser inneholder aktiv forbindelse tilsvarende fra ca. 1% til ca. 10% fri base. Ytterligere utførelser inneholder aktiv forbindelse tilsvarende fra ca. 20% til ca. 30% fri base. Ytterligere utførelser inneholder aktiv forbindelse tilsvarende fra ca. 10% til ca. 20% fri base. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tablett-doser på ca. 5 mg pr tablett og ca. 25 mg pr tablett ble fremstilt i form av sammensetninger med aktiv forbindelse tilsvarende ca. 5% fri base. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tablett-doser med ca. 250 mg pr tablett ble fremstilt i form av sammensetninger med aktiv forbindelse tilsvarende ca. 25% fri base. Den faktiske mengde var avhengig av hvilket salt som ble brukt. I noen utførelser kan melkesukker brukes som justerbar eksipiens for en egnet batchkorleksjon avhengig av den bestemte saltform som brukes. I andre utførelser kan avicel brukes som den justerbare eksipiens for egnet batchkorleksjon avhengig av den bestemte saltform som brukes. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfatter fra ca. 70% til ca. 95% ikke-aktive intragranulære eksipienser og fra ca. 0,2% til ca. 4% ikke-aktive ekstragranulære eksipienser. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfatter fra ca. 90% til ca. 95% ikke-aktive intragranulære eksipienser og fra ca. 0,2% til ca. 0,3% ikke-aktive ekstragranulære eksipienser. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfatter fra ca. 70% til ca. 75% ikke-aktive intragranulære eksipienser og fra ca. 3% til ca. 4% ikke-aktive ekstragranulære eksipienser. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfatter fra ca. 65% til ca. 95% intragranulært fyllstoff. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfatter fra ca. 90% til ca. 95% intragranulært fyllstoff. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfatter fra ca. 65% til ca. 70% intragranulært fyllstoff. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfatter fra ca. 2,5% til ca. 3,5% intragranulært desintegrasjonsmiddel. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfatter fra ca. 0,2% til ca. 0,4% intragranulært pigment. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfatter fra ca. 0,1% til ca. 1,0% intragranulært smøremiddel. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfatter fra ca. 0,1% til ca. 1,0% ekstragranulært smøremiddel. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfatter fra ca. 2,5% til ca. 3,5% ekstragranulært desintegrasjonsmiddel. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfattet ca. 91,2% intragranulært fyllstoff, ca. 3,0% intragranulært desintegrasjonsmiddel, ca. 0,30% intragranulært pigment og ca. 0,25% intragranulært smøremiddel. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfattet ca. 0,25% ekstragranulært smøremiddel. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfattet ca. 67,7% intragranulært fyllstoff, ca. 3,0% intragranulært desintegrasjonsmiddel, ca. 0,30% intragranulært pigment og ca. 0,75% intragranulært smøremiddel. Utførelser av denne oppfinnelse i form av tabletter omfattet ca. 0,25% ekstragranulært smøremiddel og ca. 3,0% ekstragranulært desintegrasjonsmiddel.

[0111] Tabletteringsutstyr som ble brukt ved fremstilling av noen utførelser av denne oppfinnelse omfattet standardteknologi som brukes til dette formål, bl.a. en 60 mesh sil og en vekt for veiing, TFC Labo roller compactor for kompresjon, TFC Labo granulator for granulering, Bohle bin blender for blanding og Piccola press for tablettering med forskjellige stempelsett avhengig av valget av tablettutseende.

[0112] Tabletteringsprosessen som ble brukt i utførelser av denne oppfinnelse omfattet lavskjærs blanding av eksipienser, lavskjærs blanding med smøremiddel, kverning og tablett-dannelse. Noen prosessutførelsser omfattet en geometrisk blanding.

[0113] Væsker for oral administrasjon may foreligge i form av suspensjoner, oppløsninger, emulsjoner eller siruper, eller kan lyofiliseres eller presenteres som tørt produkt for rekonstituering med vann eller et annet egnet vehikkel før bruk. Slike flytende sammensetninger kan valgfritt inneholde: farmasøytisk akseptable ekspiensers så som

5 suspensjonsmidler (for eksempel sorbitol, metylcellulose, natriumalginat, gelatin, hydroksyetylcellulose, karboksymetylcellulose, aluminiumstearatgel og lignende); ikke vahdnige vehikler, f.eks. olje (for eksempel mandelolje eller fraksjonert kokosolje), propylenglykol, etylalkohol eller vann; konserveringsmidler (for eksempel metyl- eller propyl-p-hydroksybenzoat eller sorbinsyre); fuktemidler så som lecitin; og om ønsket, smak- eller

10 fargestoffer.

[0114] De aktive midler ifølge denne oppfinnelse kan også administreres via ikke-orale ruter. For eksempel kan det formuleres sammensetninger for rektal administrasjon som suppositorium. For parenteral bruk, medregnet intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal eller subkutan rute, kan midlene ifølge oppfinnelsen tilveiebringes i sterile vandige oppløsninger eller

15 suspensjoner, bufret til egnet pH og isotonisitet, eller i parenteralt akseptabek olje. Egnede vehikler omfatter Ringer's oppløsning og isotonisk natriumklorid. Slike former kan presenteres i enhetsdoseform så som ampuller eller énveis injeksjonsanordninger, i flerdoseformer så som medisinglass som den egnede dose kan trekkes ut fra, eller i fast form eller prekonsentrat som kan brukes til å fremstille en injiserbar formulering. Illustrative infusjonsdoser varierer fra ca. 1

20 til 1000 µg/kg/minutt av midlet blandet med en farmasøytisk bærer over et tidsrom som kan variere fra noen minutter til flere dager.

[0115] For topisk administrasjon kan midlene blandes med en farmasøytisk bærer i en konsentrasjon fra ca. 0,1% til ca. 10% legemiddel i forhold til vehiklet. En annen måte å administrere midlene ifølge oppfinnelsen kan benytte seg av en plasterformulering for å bevirke

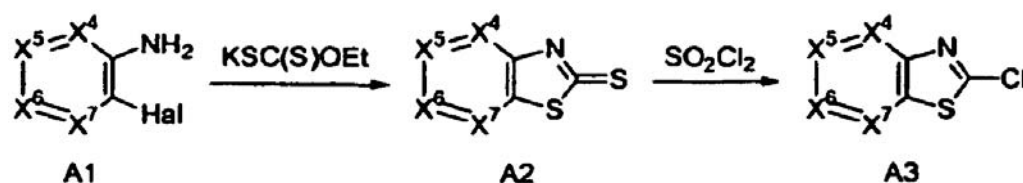
25 transdermal levering.

[0116] Aktive midler kan alternativt administreres i fremgangsmåter ifølge denne oppfinnelse via inhalasjon, via nasal eller oral rute, f.eks. i en sprayformulering som også inneholder en egnet bærer.

[0117] Eksempler på kjemiske enheter som er nyttige i fremgangsmåter som beskrives heri, skal nå beskrives under henvisning til illustrative synteseskjemaer for deres fremstilling generelt, og de spesielle eksemplene som følger. Fagpersonen vil innse at for å erholde de forskjellige forbindelsene heri, kan utgangsstoffene velges på egnet måte slik at substituentene som ønskes i sluttforbindelsen, bæres gjennom reaksjonsskjemaet, med eller uten beskyttelse, alt etter hva som er passende, for å gi det ønskede produkt. Alternativt kan det være nødvendig

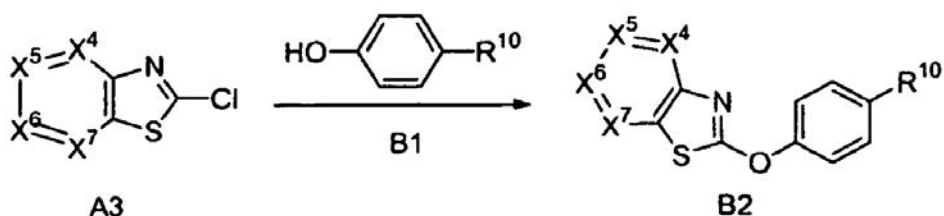
30 eller ønskelig å i stedet for substituenten som ønskes i sluttforbindelsen, bruke en egnet gruppe som kan bæres gjennom reaksjonsskjemaet og erstattes på passende måte med den ønskede substituent. I tillegg vil fagpersonen innse at syntesetrinnene som vises, kan utføres i forskjellig rekkefølge enn hva som vises på skjemaene nedenfor. Hvis intet annet er nevnt, har variablene betydningene som ble angitt ovenfor under henvisning til formel (I).

SKJEMA A



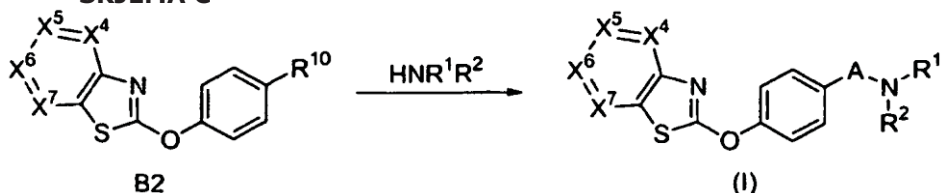
[0118] Mellomprodukter med formel A3 er tilgjengelige i handelen, eller fremstilles i henhold til skjema A (se internasjonal patentsøknadspublikasjon nr. W02007/146066; internasjonal patentsøknadspublikasjon nr. WO 2006/04475; og L. Zhu, et al. J. Heterocyclic

Chem. 2005, 42,727-730.). Forbindelser A1, hvor Hal er brom eller klor, omsettes med et kaliumalkylsantat, fortrinnsvis kaliumetylksantat, i et polart løsemiddel så som N,N-dimetylformamid (DMF) eller N-metylpyrrolidinon (NMP) ved en temperatur fra ca. 100°C til ca. 150°C, for å gi forbindelser A2. Behandling med sulfurylklorid i diklormetan eller oksalyklorid i DMF gir forbindelser A3. Forbindelser A3 kan valgfritt omvandles til sine tilsvarende hydrokloridsalter for lagring.

SKJEMA B

[0119] Mellomprodukter med formel B2 fremstilles i henhold til skjema B.

- 10 Klortiazolanaloger A3 omsettes med fenoler B1, hvor R^{10} er -CHO (valgfritt beskyttet som et bisulfittkompleks), -CH₂CHO, -A-OH, -A-NR¹R² eller -A-LG (hvor LG er en egnet utgående gruppe, så som klor, brom, jod, p-toluensulfonyl eller metansulfonyl), i nærvær av en egnet base, så som K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃ eller K₃PO₄, i et polart løsemiddel så som DMF, acetonitril, metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol eller tert-butanol, for å danne
- 15 forbindelser B2. I andre fremgangsmåter omvandles forbindelser B1 til sitt tilsvarende natrium- eller kaliumsalt før omsetning med forbindelser A3 i et løsemiddel så som DMF, tetrahydrofuran (THF) eller dietyleter. Når R^{10} er -A-NR¹R², er forbindelser B2 forbindelser med formel (I). Forbindelser B2 hvor R^{10} er -A-OH omvandles deretter til forbindelser B2 hvor R^{10} er -CHO, ved oksidasjonsfremgangsmåter som er kjent innen faget. Alternativt kan forbindelser B2 hvor R^{10}
- 20 er en ester, reduseres til det tilsvarende aldehyd hvor R^{10} er -CHO eller -CH₂CHO. Slike aldehyder omvandles valgfritt til det tilsvarende bisulfittaddukt for rensing og/eller lagring. Alternativt omvandles forbindelser B2 hvor R^{10} er -A-OH til forbindelser B2 hvor R^{10} er -A-LG, ved standard halogenerings- eller sulfonyleringsfremgangsmåter som er kjent innen faget. I foretrukne fremgangsmåter omsettes slike alkoholer med metansulfonyreanhydrid og en
- 25 tertiær aminbase i et løsemiddel så som diklormetan eller dikloretan, eller med tonylklorid, oksalyklorid eller POCl₃, rent eller i et løsemiddel så som diklormetan, 1,2-dikloretan (DCE), toluen eller acetonitril.

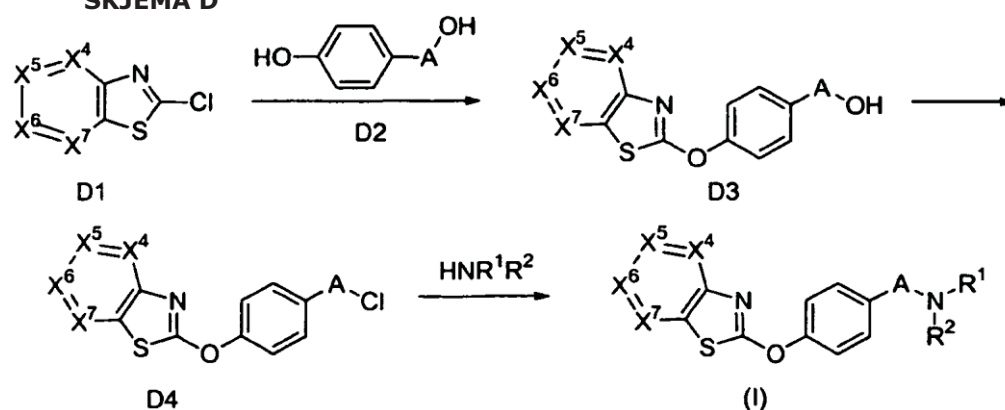
SKJEMA C

- 30 **[0120]** Forbindelser med formel (I) fremstilles alternativt i henhold til skjema C. Forbindelser B2, hvor R^{10} er -A-LG og LG er en egnet utgående gruppe så som klor, brom, jod, p-toluensulfonyl eller metansulfonyl, omsettes med aminer HNR¹R², som er tilgjengelige i handelen eller kan fremstilles i henhold til fremgangsmåter som beskrives i: Eur. Pat. EP 0266576; US provisorisk patentsøknad nr. 60/984,126; US 4,432,983; internasjonal patentsøknad nr. WO 2007/077508; Eur. J. Med. Chem. 1984, 19 (2), 105-110, og Mapes et al., Org. Process Res Dev., 2007, 11, 482-486. I noen utførelser brukes aminene HNR¹R² i form av sin frie base, og i noen utførelser brukes aminene HNR¹R² i sin tilsvarende saltform (så som en hydrokloridsaltform). En fagperson vil innse at i aminer HNR¹R² som inneholder en ytterligere

aminfunksjonalitet, kan denne funksjonalitet valgfritt beskyttes med en egnet nitrogenbeskyttende gruppe. Omsetningene utføres fortrinnsvis i nærvær av en egnet base (så som Et_3N , iPr_2NEt , pyridin, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 eller K_3PO_4), i et polart løsemiddel (så som acetonitril, DMF, MeOH, EtOH, isopropanol, tert-butanol eller *tert*-amylalkohol) for å gi forbindelser med formel (I).

[0121] Alternativt fremstilles forbindelser med formel (I) fra forbindelser B2, hvor R^{10} er $-\text{CHO}$ eller $-\text{CH}_2\text{CHO}$. Aldehyder B2 kan valgfritt brukes eller renses i beskyttet form, så som et bisulfittkompleks. Omsetning av aldehyder B2 med aminer HNR^1R^2 (brukt som frie aminer eller tilsvarende salter) i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel (så som NaCNBH_3 eller $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$) i et løsemiddel så som DCE, CH_2Cl_2 , MeOH eller EtOH, og valgfritt bruk av en syrekatalysator (så som eddiksyre eller ZnCl_2), gir forbindelser med formel (I). I noen utførelser kan omsetningen med det tilsvarende HNR^1R^2 -salt valgfritt benytte seg av en base, så som Et_3N , for å danne det frie amin *in situ*.

SKJEMA D

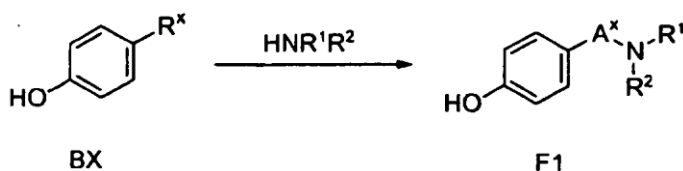


[0122] I foretrukne utførelser fremstilles forbindelser med formel (I) slik som vist på skjema D. Forbindelser D1 omsettes med fenoler D2 for å gi forbindelser D3. I noen utførelser utføres omsetningene i nærvær av en egnet base, så som K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 eller K_3PO_4 , i et polart løsemiddel så som DMF, acetonitril, MeOH, EtOH, isopropanol eller tert-butanol. I andre utførelser utføres omsetningene ved bruk av K_2CO_3 eller Cs_2CO_3 , i DMF eller acetonitril. Derneft omvandles forbindelser D3 til klorider D4 ved kloreringsfremgangsmåter. I foretrukne utførelser oppnås reaksjonene ved behandling med tionylklorid, oksalylklorid eller POCl_3 , rent eller i et løsemiddel så som diklormetan, dikloretan, toluen eller acetonitril. I noen utførelser oppnås reaksjonene ved omsetning med tionylklorid i diklormetan. Forbindelser D4 omsettes deretter med aminer HNR^1R^2 for å gi forbindelser med formel (I). I noen utførelser utføres omsetningene i nærvær av en egnet base, så som Et_3N , pyridin, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 eller K_3PO_4 , i et polart løsemiddel, så som acetonitril, DMF, MeOH, EtOH, isopropanol eller tert-butanol. I andre utførelser utføres omsetningene ved bruk av K_2CO_3 eller Cs_2CO_3 i acetonitril.

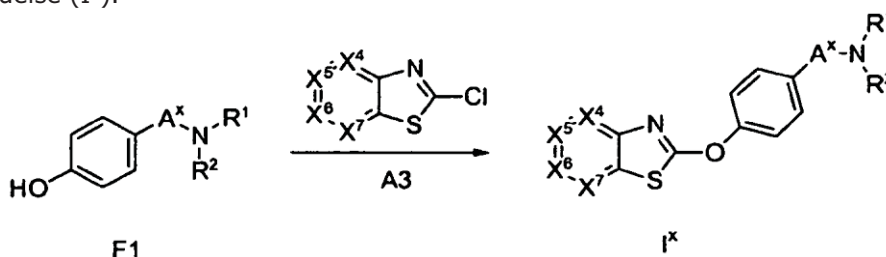
SKJEMA F

[0123] Utførelser av noen forbindelser med formel (I) fremstilles alternativt i henhold til skjema F.

[0124] Forbindelse BX omsettes i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel, så som $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$, NaCNBH_3 og kjemisk compatible blandinger derav, i et løsemiddel, så som MeOH, EtOH, 2-propanol, acetonitril, DCE, CH_2Cl_2 og kjemisk compatible blandinger derav, valgfritt i nærvær av en syrekatalysator, så som eddiksyre, med forbindelse HNR^1R^2 for å danne F1, hvor HNR^1R^2 brukes i form av et fritt amin eller et salt eller i form av blandinger derav.

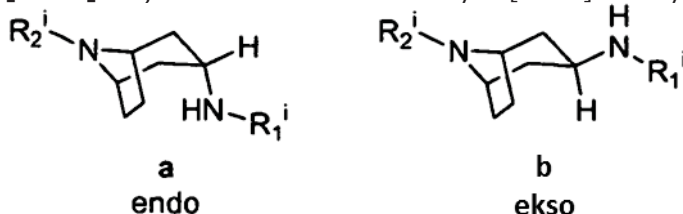


R^X er én av $-CHO$ og $-CH_2CHO$, og A^X er én av $-CH_2-$ og $-CH_2CH_2-$. Forbindelse F1 omsettes med A3 i nærvær av en egnet base, så som K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_3PO_4 og kjemisk compatible blandinger derav, i et polart løsemiddel så som DMF, acetonitril, metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol, tert-butanol og kjemisk compatible blandinger derav, for å danne forbindelse (I^X).

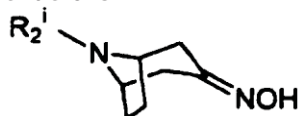


[0125] Syntese ifølge skjema F unngår bruk av halogenerte løsemidler og tionylklorid, unngår dannelse av halo-substituerte mellomprodukter, er kortere enn andre synteseprosesser og reduserer faren for sidereaksjoner og biprodukter.

[0126] Bicyklisk substituert 8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-ylamin endo **a** og ekso **b**

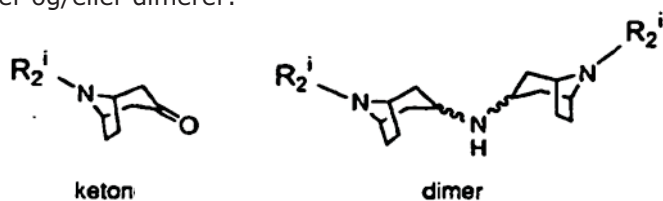


er vesentlige mellomprodukter som benyttes i forskjellige legemidler. Se for eksempel WO 2005/101989, US-patent 4,432,983 og M.G. Hael, et al., Organic Process Research & Development, 1997, 1, 198-210. Det er blitt utviklet flere fremgangsmåter for å syntetisere endo- og/eller ekso-substituerte 8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-ylaminer **a** og **b**, men det er ønskelig med en høyt selektiv syntese av endo-formen. En slik høyt selektiv syntese av endo-formen er blitt utviklet og beskrives heri. De beskrevne synteser ble utført i ett syntesetrinn fra det tilsvarende oksim:

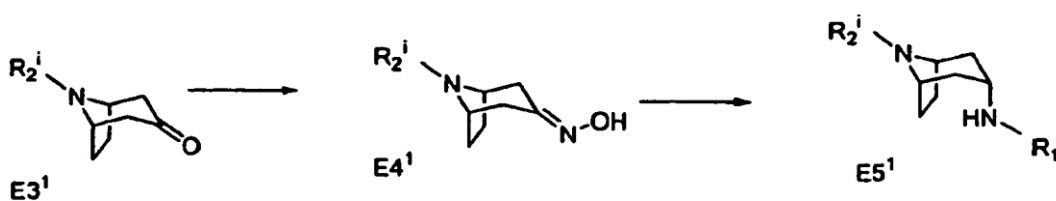


Denne endo-syntese forventes å kunne anvendes i syntesen av lignende substituert endo **a** hvor R_2 er syre-ufølsomme beskyttende grupper og R_1 er acylerte funksjonelle grupper erholdt ved omsetning med substituerte syreanhydrider. For eksempel tilveiebringes utførelser av denne syntese ved bruk av synteseprosessen som beskrives heri, når R_1 er én av H, $C_{1-6}alkylC(O)-$, $arylC(O)-$ og $EstOC(O)-$, hvor enheten "Est" betyr at karboksygruppen i noen utførelser er i esterform. I noen utførelser er enhetene $C_{1-6}alkyl$ (lineær eller forgrenet) og aryl i R_1^i valgfritt substituert med minst én substituent så som halo og lineært eller forgrenet $C_{1-6}alkyl$. Som videre eksempler tilveiebringes utførelser av denne syntese ved bruk av synteseprosessen som beskrives heri, når R_2^i er én av H, $C_{1-10}alkyl$ (lineær eller forgrenet), $-CH_2aryl$, $-S(O)_2aryl$ og $-S(O)_2C_{1-6}alkyl$. I noen utførelser er enhetene lineær eller forgrenet $C_{1-10}alkyl$ og aryl i R_2 valgfritt substituert med minst én substituent så som halo og $C_{1-6}alkyl$.

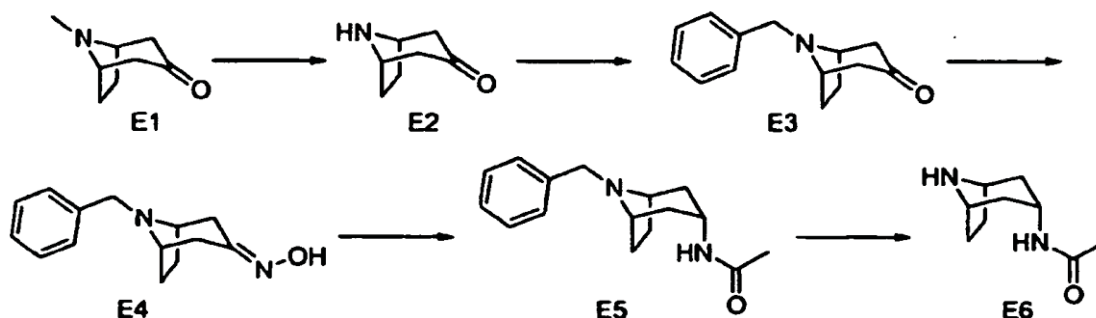
[0127] I konvensjonelle syntetiske metoder er syntesen en to-trinns prosess som omfatter reduksjon av substituerte bicykliske oksimer til primære aminer via hydrogenering, overføringshydrogenering, aluminium-nikkel-legering eller Na-metall og deretter acetylering for å danne det bicykliske acetamid. Det er kjent at i sure eller basiske hydrogeneringsbetingelser, kan en bestemt bicyklisk endo-stereokjemi begunstiges fremfor ekso, men hyppig som blandinger av disse. Man fant at implementering av konvensjonelle syntesebetingelser fører til dårlig endo-selektivitet og/eller blandinger av endo-formen med andre arter så som de følgende ketoner og/eller dimerer:



SKJEMA E1



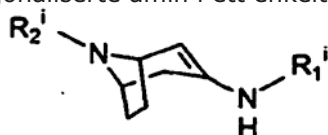
SKJEMA E



[0128] I noen fremgangsmåter fremstilles forbindelser E5¹ i henhold til skjema E1 ved acetylering og reduksjon av oksimet E4¹. Når man ønsker E5¹ i endelig form som et sekundært amin (R₂ er da H), kan en passende beskyttelse av denne gruppe implementeres, så som ved å velge en annen akseptabel form for substituent Rⁱ slik som det beskrives heri. For eksempel ved å beskytte det R²-substituerte N-element med R², hvor R² er én av R²-substituentene unntatt H. Derfor er noen utførelser med formel (I) tilgjengelige i henhold til skjemaene A-D ved bruk av forbindelse E5¹ som amin HNR¹R². Forbindelser E5¹ erholdes ved reduksjon av oksimet E4¹, som er tilgjengelig i handelen eller kan erholdes konvensjonelt fra tropinon. Syntesemetodene som beskrives heri, genererer forbindelser E5¹ fra forbindelser E4¹ i ett enkelt reaksjonstrinn, med høy selektivitet og med enklere isolasjonsprosedyrer. I noen synteser omsettes forbindelser E4¹ med karboksylsyreanhydrid og hydrogen i nærvær av en egnet hydrogeneringskatalysator i et kjemisk kompatibelt løsemiddel.

[0129] I noen utførelser er mellomproduktet HNR¹R² forbindelsen *N*-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid (E6). I noen fremgangsmåter ifølge oppfinnelsen fremstilles forbindelse E6 i henhold til skjema E. Derfor er noen utførelser med formel (I) tilgjengelige i henhold til skjemaene A-D ved bruk av forbindelse E6 som aminet HNR¹R². Forbindelse E6 fremstilles ved debenzylisering av forbindelse E5. Forbindelse E5 er tilgjengelig ved reduksjon av oksimforbindelsen E4, som er tilgjengelig i handelen (se også U.S.-Pat. 4,432,983) og generelt fremstilles fra tropinon (E1) slik som det beskrives innen faget. Forbindelsene E5 og E6 er kjent (se Eur. J. Med. Chem. 1984, 19 (2), 105-110; Eur. Pat. EP0159174). Imidlertid genererer

fremgangsmåtene som beskrives heri, forbindelse E5 fra forbindelse E4 i ett enkelt reaksjonstrinn, med høy selektivitet og med enklere isolasjonsprosedyrer. Selv om en selektiv *endo*-reduksjon av oksimet E4 og beslektede analoger er kjent (se Bagley et al. J. Het. Chem. 1982, 19 (3), 485-488; Wilstatter, Chem. Ber. 1896, 29, 393-403; Blackburn et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16(10), 2621-2627; Suzuki et al., Chem. Pharm. Bull. 2001, 49(1), 29-39; Lewin et al., J. Med. Chem. 1998, 988-995; Eur. Pat. EP 0159174), genererer de rapporterte prosedyrene de tilsvarende frie aminer i stedet for funksjonaliserte produkter, så som acetamidet i E6. De frie aminforbindelser er vanskelige å isolere og krever generelt dannelse av det tilsvarende salt. I foreliggende fremgangsmåter fremstilles det ønskede funksjonaliserte amin i ett enkelt trinn, med høy *endo*-selektivitet over det tilsvarende enamin:



enamin

[0130] I noen utførelser omsettes forbindelsen E4 med hydrogen i nærvær av eddiksyreanhydrid for å danne forbindelse E5 i ett enkelt trinn. I videre fremgangsmåter utføres reaksjonene ved å omsette en forbindelse E4 med karboksylsyre anhydrid (så som eddiksyre-, propionsyre-, etylsmørsyre-, smørsyre-, isosmørsyre-, valerinsyre-, isovalerinsyre-, trimetyleddiksyre- og trifluoreddiksyreanhydrid) og hydrogen i nærvær av en egnet katalysator (så som Pt/C, Raney-Ni, Rh/C eller en blanding derav), i et løsemiddel så som etylacetat, eddiksyre, MeOH, EtOH, isopropanol eller en blanding derav. I noen utførelser utføres omsetningen av en forbindelse E4 med eddiksyreanhydrid og hydrogen i etylacetat, med Pt/C som katalysator, og med tilsatt eddiksyre. I andre utførelser brukte man et hydrogenasjon H-Cube MidiTM-instrument med kontinuerlig strømning med Pt/C-katalysator for å omsette forbindelse E4 med etylacetat, eddiksyreanhydrid og eddiksyre, en reaksjon som gav *endo*-E5. I noen utførelser var blandingskonsentrasjonen av etylacetat, eddiksyreanhydrid og eddiksyre for å erholde en *endo/enamin*-selektivitet på ca. 95/5, omtrent 0,1M. Fremgangsmåter ifølge oppfinnelsen omfatter ytterligere å omsette en forbindelse E5 for å danne form *N*-[(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid (forbindelse E6) slik som det beskrives heri.

[0131] Utførelser av denne oppfinnelse omfattet omsetninger utført med 10% Pt/C-katalysatormengder i området fra ca. 0,015 g til ca. 0,15 g, med ca. 10 ekv eddiksyreanhydrid i EtOAc-baserte løsemidler i nærvær av forskjellige mengder AcOH. Andre utførelser omfattet omsetninger utført med 5% Pt/C-katalysatormengder i området fra ca. 0,025 g til ca. 0,25 g, med ca. 10 ekv til ca. 40 ekv eddiksyreanhydrid i EtOAc-baserte løsemidler i nærvær av forskjellige mengder AcOH. Enda andre utførelser omfattet omsetninger utført med Raney-Ni-katalysator, med ca. 2 ekv til ca. 10 ekv eddiksyreanhydrid i løsemidler så som EtOAc, eddiksyre og EtOAc-baserte løsemidler i nærvær av forskjellige mengder AcOH. Utførelser av denne oppfinnelse som omfattet bruk av hydrogenering med kontinuerlig strømning, hadde forskjellige reaksjonsbetingelser, så som konsentrasjoner av etylacetat-, eddiksyreanhydrid- og eddiksyreblandinger i området fra ca. 0,01 M til ca. 0,6 M, bruk av 10% Pt/C-katalysator, oppløsningsstrømningshastigheter på ca. 3 ml/min, hydrogenstrømningshastigheter på ca. 45 ml/min, ved trykk på ca. 80 bar og temperaturer på ca. 60°C.

[0132] Syntetiske metoder som tilveiebringes heri, tillater syntese av utførelser av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, være seg disse ønskes i meso-, *endo*- eller ekso-form. Være seg bestemte utførelser kun vises i én slik form eller i flere av dem, anses de forskjellige meso-, *endo*- og ekso-former å ligge innen rammen for foreliggende oppfinnelse. Når skjemaene ovenfor gir forbindelser med formel (I) i beskyttet form, slik som når et amin er beskyttet med en egnet beskyttende gruppe (så som en tert-butyلكarbamoylgruppe),

omvandles slike mellomprodukter til forbindelser med formel (I) ved bruk av generelt kjente fremgangsmåter. For eksempel når den beskyttende gruppe er en Boc-gruppe, oppnås avbeskyttelse ved bruk av en syre så som HCl eller trifluoreddiksyre (TFA), i et løsemiddel så som dietyleter, dioksan eller CH_2Cl_2 . Tilleggssubstituenten på $-\text{NR}^1\text{R}^2$ -gruppen installeres deretter ved acylerings- eller karbamoyleringsprotokoller ved bruk av fremgangsmåter som er kjent innen faget.

[0133] Ytterligere syntetiske fremgangsmåter beskrives i U.S.-patentsøknadspublikasjoner nr. US2005/0043378 og US2005/0043379.

[0134] Forbindelser med formel (I) kan omvandles til sitt tilsvarende salt ved bruk av fremgangsmåter som beskrives innen faget. For eksempel behandles et amin med formel (I) med TFA, HCl eller sitronsyre i et løsemiddel så som dietyleter, CH_2Cl_2 , THF, MeOH eller isopropanol for å gi den tilsvarende saltform.

[0135] Forbindelser fremstilt i henhold til skjemaene ovenfor kan erholdes som enkelte enantiomerer, diastereomerer eller regioisomerer, ved enantio-, diastereo- eller regiospesifikk syntese, eller ved gjenoppløsning. Forbindelser fremstilt i henhold til skjemaene ovenfor kan alternativt erholdes som racemiske (1:1) eller ikke-racemiske (ikke 1:1) blandinger eller som blandinger av diastereomerer eller regioisomerer. Når det erholdes racemiske og ikke-racemiske blandinger av enantiomerer, kan de enkelte enantiomerer isoleres ved bruk av konvensjonelle separasjonsfremgangsmåter som er kjent for fagpersonen, så som kiral kromatografi, rekrySTALLISASJON, dannelsen av diastereomert salt, derivatisering til diastereomere addukter, biotransformasjon eller enzymatisk transformasjon. Når det erholdes regioisomere eller diastereomere blandinger, kan de enkelte isomerer separeres ved bruk av konvensjonelle fremgangsmåter så som kromatografi eller krystallisasjon.

[0136] De følgende detaljerte eksempler gis for å nærmere illustrere oppfinnelsen og forskjellige foretrukne utførelser.

EKSEMPLER

Kjemiske metoder:

[0137] For å erholde forbindelsene som beskrives i eksemplene nedenfor og den tilsvarende analytiske data, fulgte man de følgende eksperimentelle og analytiske protokoller hvis intet annet er nevnt.

[0138] Hvis intet annet er nevnt, ble reaksjonsblandingen omrørt magnetisk ved romtemperatur (rt). Når oppløsninger ble "tørket", ble de generelt tørket over et tørkemiddel så som Na_2SO_4 eller MgSO_4 . Når blandinger, oppløsninger og ekstrakter ble "inndampet", ble de typisk inndampet på en rotasjonsfordamper under redusert trykk. Kolonnekromatografi ble typisk utført på énveis kiselgelkolonner for flash-kromatografi (Teledyne Isco, Inc.). Mikrobølgereaksjoner ble utført på en CEM Discover-mikrobølgereaktor.

[0139] Analytisk reversfase-høytrykkes væskechromatografi (HPLC) ble utført på et Agilent 1100 Series-instrument ved bruk av én av de følgende gradienter: 1 til 99% acetonitril/vann (0,05% trifluoreddiksyre) i løpet av 5,0 min eller 7,0 min med en strømningshastighet på 1 mL/min (Waters XTerra MS C18 (5 μm , 4,6x100 mm) kolonne eller Fenomenex Synergi max-RP (4 μm , 4,6x150 mm) kolonne) eller 1 til 99% acetonitril/vann (20 mM NH_4OH) i løpet av 5,0 min eller 7,0 min med en strømningshastighet på 1,5 mL/min (Fenomenex Gemini C18 (5 mm, 3,0x150 mm) kolonne). Analytisk reversfase-LC/MS ble utført enten på et Agilent 1100 Series-instrument ved bruk av 5 til 99% acetonitril/vann (0,05% trifluoreddiksyre) i løpet av 5,0 min eller 7,0 min med en strømningshastighet på 0,6 mL/min (Waters XTerra RP18 (5 μm , 3,0x100 mm) kolonne) eller på et Waters 2790-instrument ved

bruk av 5 til 99% acetonitril/vann (0,1% maursyre) i løpet av 5,0 min med en strømningshastighet på 0,6 mL/min (WatersXTerra RP18 (5 µm, 3,0x100 mm) kolonne).

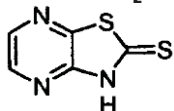
[0140] Preparativ reversfase-HPLC ble utført på et Dionex APS2000 LC/MS eller HPLC med en Fenomenex Gemini C18 (5 µm, 30x100 mm) kolonne eller en Waters XBridge C18 (5 µm, 30x100 mm) kolonne og forskjellige gradienter av acetonitril/vann (20 mM NH₄OH med strømningshastigheten 30 mL/min. Alternativt ble rensingen utført med en Fenomenex Gemini C18 (5 µm, 50x100 mm) kolonne eller en Waters XBridge C18 (5 µm, 50x100 mm) kolonne og forskjellige gradienter av acetonitril/vann (20 mM NH₄OH) med strømningshastigheten 80 mL/min. Formiatsalter av ønskede forbindelser ble beholdt når rensingen ble utført ved bruk av en Inertsil ODS-3 C18 (3 µm, 30x100 mm) kolonne ved 46°C med forskjellige gradienter av acetonitril/vann (0,1% maursyre) med strømningshastigheten 90 mL/min.

[0141] Massespektra (MS) ble beholdt på et Agilent series 1100-MSD ved bruk av elektroprayonisering (ESI) i positiv modus hvis intet annet er angitt. Den beregnede masse tilsvarer den nøyaktige masse.

[0142] Kjernemagnetiske resonans (NMR)-spektra ble beholdt på Bruker model DRX-spektrometere. Formatet av ¹H NMR-dataen nedenfor er: kjemisk forskyvning i ppm nedfelts for tetrametylsilanreferansen (multiplisitet, koblingskonstant *J* i Hz, integrasjon). NMR-interpretasjonen ble utført ved bruk av MestReC- eller MestReNova-programvare for å fastsette kjemisk forskyvning og multiplisitet. I tilfeller hvor to topper med lik eller ulik høyde ble observert i nærheten av hverandre, kan disse to topper benevnes enten multiplett eller dublett. I tilfellet av en dublett kan det fastsettes en koblingskonstant ved bruk av denne programvaren. I hvert gitte eksempel, er det mulig at én eller flere protoner ikke angis på grunn av at de er skjult av vann- og/eller løsemiddeltopper.

[0143] Kjemiske navn ble typisk generert ved bruk av ACD/Name Version 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canada).

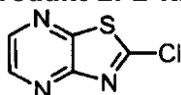
Mellomprodukt 1: [1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyrazin-2(3*H*)-tion.



[0144]

[0145] Til en blanding av 2-amino-3-klorpyrazin (5,0 g, 38,6 mmol) og kaliumetylksantat (9,28 g, 57,9 mmol) tilsatte man 1-metyl-2-pyrrolidinon (68 mL). Oppløsningen ble omrørt og varmet opp ved 150°C i 16 h. Etter avkjøling til rt, tilsatte man iseddik (10 mL) og vann (1500 mL) til oppløsningen. Den faste felning ble filtrert. Det faste stoff ble suspendert i 1:1 EtOH/vann (500 mL) og lydbehandlet. Det faste stoff ble igjen filtrert, vasket med vann og tørket med CaSO₄ under vakuum i 16 h for å gi produktet (4,36 g, 67%). ¹H 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): masse beregnet for C₅H₃N₃S₂, 168,98; *m/z* funnet, 170,00 [*M*+H]⁺.

Mellomprodukt 2: 2-Klor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyrazin.



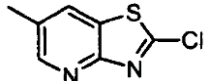
[0146]

[0147] En blanding av [1.3]tiazol[4,5-*b*]pyrazin-2(3*H*)tion (4,36 g, 25,8 mmol) i CH₂Cl₂ (60 mL) ble lydbehandlet i 5 min. Under omrøring tilsatte man sulfurylklorid (60 mL), og oppløsningen ble varmet opp til 40°C i 16 h. Etter avkjøling til rt, plasserte man oppløsningen i et isbad. Vann (250 mL) ble langsomt tilsatt, fulgt av langsom tilsetning av 4N NaOH (550 mL). Den vandige blanding ble ekstrahert med etylacetat (EtOAc, 2 x 1800 mL), tørket og inndampet

for å gi produktet (2,63 g, 53%). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,84 (d, $J=2,5$, 1H), 8,75 (d, $J=2,5$, 1H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_5\text{H}_2\text{ClN}_3\text{S}$, 170,97; m/z funnet, 172,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0148] Mellomproduktene 3 til 9 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 2.

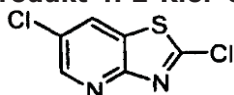
5 **Mellomprodukt 3: 2-Klor-6-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**



[0149]

[0150] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 2,44 (s, 3H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$, 183,99; m/z funnet, 185,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

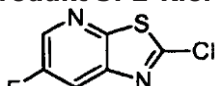
10 **Mellomprodukt 4: 2-Klor-6-klor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**



[0151]

[0152] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$, 203,93; m/z funnet, 204,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

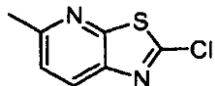
Mellomprodukt 5: 2-Klor-6-fluor[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.



[0153]

15 **[0154]** ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,77 (s, 1H), 8,55-8,46 (m, 1H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_6\text{H}_2\text{ClFN}_2\text{S}$, 187,96; m/z funnet, 189,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

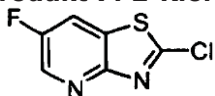
Mellomprodukt 6: 2-Klor-5-metyl[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.



[0155]

20 **[0156]** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,32 (d, $J=8,4$, 1H), 7,56 (d, $J=8,5$, 1H), 2,67 (s, 3H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$, 183,99; m/z funnet, 185,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

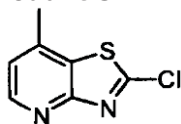
Mellomprodukt 7: 2-Klor-6-fluor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0157]

[0158] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,75 (dd, $J=2,8$, 0,9, 1H), 8,58 (dd, $J=8,2$, 2,9, 1H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_6\text{H}_2\text{ClFN}_2\text{S}$, 187,96; m/z funnet, 189,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

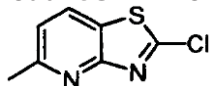
25 **Mellomprodukt 8: 2-Klor-7-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**



[0159]

[0160] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8,61 (d, $J=4,9$, 1H), 7,41 (dd, $J=4,8$, 0,6, 1H), 2,58 (s, 3H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$, 183,99; m/z funnet, 185,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

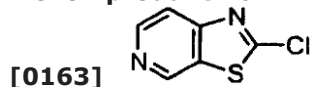
Mellomprodukt 9: 2-Klor-5-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



30 **[0161]**

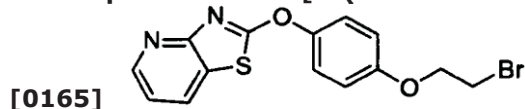
[0162] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,46 (d, $J=8,3$, 1H), 7,42 (d, $J=8,3$, 1H), 2,61 (s, 3H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$, 183,99; m/z funnet, 185,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Mellomprodukt 10: 2-Klor[1.3]tiazol[5,4-c]pyridin.



[0164] Til en iskald blanding av dimetylformamid (DMF, 1,1 mL) og DCE (8 mL) tilsatte man dråpevis en oppløsning av oksalyklorid (1,73 mL) i DCE (4 mL). Det dannedes en hvit felning, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 5 min. [1.3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2(1H)-tion (1 g, 6 mmol) ble tilsatt porsjonervis, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved tilbakeløpstemperaturen i 3 h. Etter avkjøling til rt, ble reaksjonsblandingen behandlet med vann (20 mL) og mettet (satd.) vandig (aq.) NaHCO_3 (100 mL) og deretter ekstrahert med etylacetat (EtOAc) (2 X 100 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet for å gi det ønskede produkt som et brunt fast stoff (1 g, 87%). ^1H NMR (400MHz, 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): masse beregnet for $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClN}_2\text{S}$, 169,97; m/z funnet, 171,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

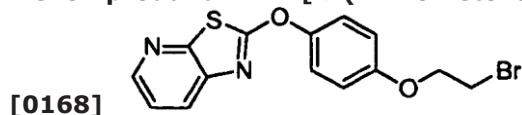
Mellomprodukt 11: 2-[4-(2-Brometoksy)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.



[0166] En blanding av 2-klor[1.3]tiazol[4,5-b]pyridinhydroklorid (863 mg, 4,17 mmol), 4-(2-brometoksy)fenol (905 mg, 4,17 mmol) og Cs_2CO_3 (5,88 g, 16,67 mmol) ble omrørt i CH_3CN (42 mL) i 16 h. Etter filtrering gjennom diatoméjord, ble det organiske filtrat fordelt med 1 M NaOH (3 x 10 mL) og satd. aq. NaCl (1 x 10mL). Det organiske sjikt ble tørket og inndampet for å gi en rød olje. Ytterligere tørking under høyvakuum gav et brunt fast stoff i rød olje. Dietyleter ble tilsatt, og blandingen ble lydbehandlet i 20 min for å gi en homogen suspensjon. Det lyserøde faste stoff ble filtrert og kastet, og eteroppløsningen ble inndampet for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (1,28 g, 87%). ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$, 349,97; m/z funnet, 351,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

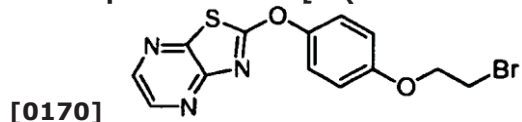
[0167] Mellomproduktene 12-13 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 11.

Mellomprodukt 12: 2-[4-(2-Brometoksy)fenoksy][1.3]tiazol[5,4-b]pyridin.



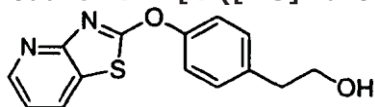
[0169] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,42 (dd, $J=4,6$, 1,3, 1H), 7,95 (td, $J=8,0$, 2,2, 1H), 7,35 (dd, $J=8,2$, 4,8, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 2H), 4,34 (t, $J=6,2$, 2H), 3,68 (t, $J=6,2$, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$, 349,97; m/z funnet, 351,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Mellomprodukt 13: 2-[4-(2-Brometoksy)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-b]pyrazin.



[0171] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$, 351,0; m/z funnet, 351,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

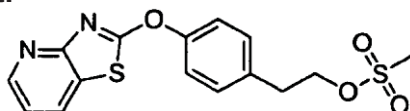
Mellomprodukt 14: 2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etanol.



[0172]

[0173] Til en oppløsning av 4-hydroksyfenetylalkohol (1,16 g, 8,4 mmol, 1,2 ekv.) og K_2CO_3 (1,94 g, 14,06 mmol, 2 ekv.) i CH_3CN (12 mL) tilsatte man 2-klor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin (1,2 g, 7,03 mmol, 1 ekv.). Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 80°C og omrørt i 16 h. Satd. aq. Na_2CO_3 (25 mL) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, som deretter ble ekstrahert med isopropylacetat (2 x 30 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet. Råmaterialet ble rensed ved kolonnekromatografi (50% EtOAc/heksan-100% EtOAc), hvilket gav tittelforbindelsen som en lyseoransje olje (74%). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 272,32; m/z funnet, 273,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^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).

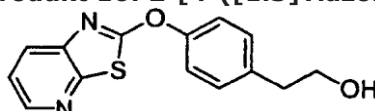
Mellomprodukt 15: 2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etylmetansulfonat.



[0174]

[0175] Til en oppløsning av 2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etanol (1,21 g, 4,46 mmol, 1 ekv.) og 4-dimetylaminopyridin (54 mg, 0,44 mmol, 0,1 ekv.) i CH_2Cl_2 (15 mL) tilsatte man *N,N*-diisopropyletylamin (0,93 mL, 5,36 mmol, 1,2 ekv.). Metansulfonsyreanhydrid (934 mg, 5,36 mmol, 1,2 ekv.) ble tilsatt under omrøring av oppløsningen i et bad av kaldt vann. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 15 min. Reaksjonsblandingen ble vasket med satd. aq. NH_4Cl (2 x 20 mL), fulgt av satd. aq. Na_2CO_3 (3 x 20 mL). Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet for å gi et gul/oransje fast stoff (91%). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, 350,41; m/z funnet, 351,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^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).

Mellomprodukt 16: 2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etanol.

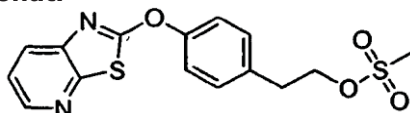


[0176]

[0177] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 14. ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 272,06; m/z funnet, 273,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Mellomprodukt 17: 2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]-etylmetansulfonat.

[0178]

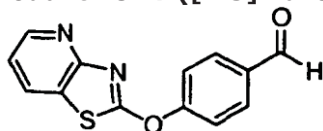


[0179] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med

5 hva som ble beskrevet for mellomprodukt 15. ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, 350,04; m/z funnet, 351,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Mellomprodukt 18: 4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzaldehyd.

[0180]



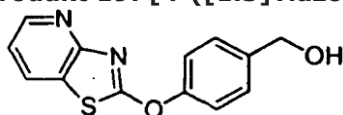
10 [0181] Til en oppløsning av 2-klor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin (25 g, 147 mmol) i CH_3CN (500 mL) tilsatte man 4-hydroksybenzaldehyd (19,8 g, 147 mmol, 1 ekv.) og K_2CO_3 (22,3 g, 147 mmol, 1 ekv.). Den heterogene blanding ble varmet opp ved tilbakeløpstemperatur i 72 h og deretter avkjølt til rt. Rensing ble utført ved bruk av én av de følgende fremgangsmåter.

15 [0182] **Metode A.** Man tilsatte vann til reaksjonsblandingen, og produktet ble ekstrahert med CH_2Cl_2 og vasket med 1 M NaOH. Man tilsatte trekull til det organiske sjikt, og blandingen ble omrørt i 2 h. Etter tørking og filtrering gjennom diatoméjord, ble oppløsningen inndampet for å gi det ønskede produkt.

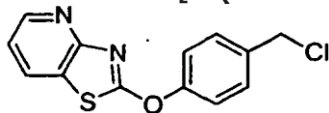
20 [0183] **Metode B.** De faste stoffer ble fjernet ved filtrering og vasket med CH_3CN (100 mL). Til filtratet tilsatte man en vandig oppløsning av NaHSO_3 (22 g, 147 mmol, 54 mL)-vann). Etter omrøring i 3,5 h, ble blandingen filtrert, og den våte kake ble tørket under vakuum over natten for å gi bisulfittkomplekset som et hvitt pulver (57,2 g). Til en oppløsning av dette bisulfittkompleks (57,2 g) i CH_2Cl_2 (520 mL) tilsatte man en vandig oppløsning av NaOH (8 g i 540 mL vann, 1,25 ekv.). Den dannede blanding ble omrørt kraftig ved rt i 2 h. Produktet ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (200 mL), vasket med satd. aq. NaCl (200 mL) og tørket. Etter filtrering
25 og inndamping, beholdt man det ønskede aldehyd som et hvitt fast stoff (24,6 g, 65% for to trinn). ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 256,04; m/z funnet, 257,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Mellomprodukt 19: [4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]metanol.

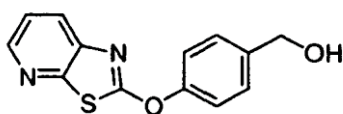
[0184]



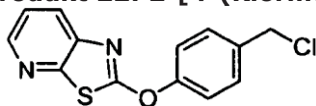
30 [0185] Til en suspensjon av 2-klor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridinhydroklorid (1,0 ekv.) i CH_3CN (0,25 M), tilsatte man K_2CO_3 (pulver, 325 mesh; 2,1 ekv.). Blandingen ble omrørt ved 50°C under N_2 i 3 h før tilsetning av 4-hydroksymetylfenol (1,0 ekv.). Reaksjonsblandingen ble varmet opp ved tilbakeløpstemperatur i 3 h og avkjølt til rt. Noe produkt ble felt ut fra reaksjonsoppløsningen og ble løst opp ved å tilsette CH_2Cl_2 . Det uoppløselige uorganiske salt ble
35 deretter avfiltrert og vasket med CH_2Cl_2 . Filtratoppløsningen ble inndampet for å gi tittelforbindelsen (99%), som ble brukt uten ytterligere rensing. MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 258,1; m/z funnet, 258,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^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).
40

Mellomprodukt 20: 2-[4-(Klormetyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**[0186]**

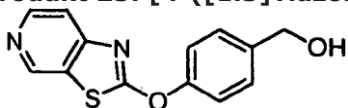
[0187] Til en oppløsning av [4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]metanol (1,0 ekv.) i CH₂Cl₂ (0,3 M) tilsatte man langsomt SOCl₂ (1,2 ekv.) i løpet av 1 h ved rt. I noen utførelser brukte man et overskudd tionylklorid, som ble avdestillert før det etterfølgende reaksjonstrinn. Etter omrøring ved rt i ytterligere 30 min, ble det felte faste stoff samlet ved filtrering og vasket med CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (100%), som ble brukt uten ytterligere rensing. MS (ESI): masse beregnet for C₁₃H₉ClN₂OS, 276,0; m/z funnet, 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).

Mellomprodukt 21: [4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]metanol.**[0188]**

[0189] Til en oppløsning av 2-klor[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin (103 mg, 0,604 mmol) i DMF (2,0 mL) tilsatte man 4-hydroksymetylfenol (75 mg, 0,604 mmol, 1,0 ekv.) og Cs₂CO₃ (221 mg, 0,628 mmol, 1,04 ekv.). Reaksjonsblandingen fill stå under omrøring ved rt i 14 h. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom diatoméjord, fortynnet med EtOAc (15 mL), vasket med vann (4 x 50 mL) og tørket. Etter filtrering og inndamping, beholdt man det ønskede produkt som et kremfarget fast stoff (140 mg, 90%). MS (ESI): masse beregnet for C₁₃H₁₀N₂O₂S, 258,1; m/z funnet, 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).

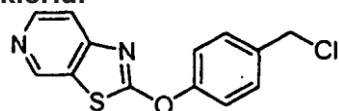
Mellomprodukt 22: 2-[4-(Klormetyl)fenoksy][1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.**[0190]**

[0191] Til en oppløsning av [4-([1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]metanol (140 mg, 0,542 mmol) i CH₂Cl₂ (3,6 mL) tilsatte man SOCl₂ (43 µL, 0,596 mmol, 1,1 ekv.). Oppløsningen fikk stå under omrøring under N₂ ved rt i 4 h. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet for å gi det ønskede produkt som et kremfarget fast stoff (157 mg, 92%). MS (ESI): masse beregnet for C₁₃H₉ClN₂OS, 276,0; m/z funnet, 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).

Mellomprodukt 23: [4-([1.3]Tiazol[5,4-*c*]pyridin-2-yloksy)fenyl]metanol.**[0192]**

[0193] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 21. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₁₃H₁₀N₂O₂S, 258,05; m/z funnet, 259,00 [M+H]⁺.

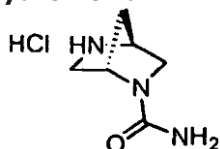
Mellomprodukt 24: 2-[4-(Klormetyl)fenoksy][1.3]tiazol[5,4-c]-pyridinhydroklorid.



[0194]

[0195] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 22. Dette materiale ble brukt direkte idet neste trinn. MS (ESI): masse beregnet for $C_{13}H_9ClN_2OS$, 276,01; m/z funnet, 277,00 $[M+H]^+$.

Mellomprodukt 25: (1S,4S)-2,5-Diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamidhydroklorid.

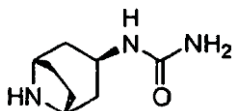


[0196]

[0197] Til en oppløsning av *tert*-butyl-(*S*, *S*)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksylat (35,6 g, 179 mol) i CH_2Cl_2 (600 mL) tilsatte man trimetylsilylisocyanat (82,5 g, 716 mmol, 4 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 2 h. Etter inndamping, ble det dannede hvite faste stoff løst opp i CH_2Cl_2 (500 mL) og behandlet med en oppløsning av HCl (4 M i dioksan, 135 mL, 3 ekv.). Oppløsningen ble raskt heterogen. Suspensjonen ble deretter omrørt ved rt over natten. Etter inndamping, ble det ønskede produkt isolert som et hvitt fast stoff (33 g, 104%), som ble brukt direkte idet neste trinn. [NB: man fant at massebalansen var 104%, hvilket stammer fra ytterligere HCl som ikke kunne fjernes ved standard inndamping under vakuum]. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 4,77 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,69 og 3,64 (AB, J_{AB} = 12,1, 2H), 3,47 og 3,40 (AB, J_{AB} = 11,3, 2H), 2,22 og 2,15 (AB, J_{AB} = 11,5, 2H).

[0198] Mellomproduktene 26-29 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 25.

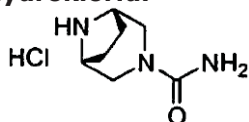
Mellomprodukt 26: meso-1-[(3-endo)-8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-ureahydroklorid.



[0199] HCl

[0200] 1H 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).

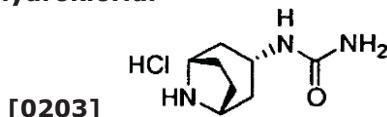
Mellomprodukt 27: meso-3,8-Diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamidhydroklorid.



[0201]

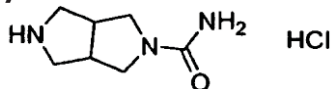
[0202] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 4,41-4,24 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 4,02-3,87 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 3H). MS (ESI): masse beregnet for $C_7H_{13}N_3O$, 155,11; m/z funnet, 156,1 $[M+H]^+$.

Mellomprodukt 28: meso-1-[(3-ekso)-8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-ureahydroklorid.



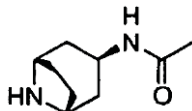
[0204] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 4,09 (s, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 6H), 1,81 (t, J=12,3, 2H). MS (ESI): masse beregnet for C₈H₁₅N₃O, 169,12; m/z funnet, 170,10 [M+H]⁺.

Mellomprodukt 29: Heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboksamidhydroklorid.



[0206] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,84 (s, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,48-3,17 (m, 4H), 3,04-2,89 (m, 2H).

Mellomprodukt 30: meso-N-[(3-endo)-8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-acetamidhydroklorid.



[0208] Til en oppløsning av *tert*-butyl-(3-endo)-3-amino-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksylat (3,4 g, 15 mmol) i CH₂Cl₂ (50 mL) tilsatte man eddiksyreanhydrid (1,2 mL, 16,5 mmol, 1,1 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 2 h. Etter inndamping, ble det dannede hvite faste stoff løst opp i CH₂Cl₂ (50 mL) og behandlet med HCl (4 M i dioksan, 15 mL, 4 ekv.). Oppløsningen ble raskt heterogen. Suspensjonen ble deretter omrørt ved rt over natten. Etter inndamping, ble det ønskede produkt isolert som et hvitt fast stoff (3,35 g, 109%). [NB: man fant at massebalansen var 109%, hvilket skyldes ytterligere HCl som ikke kunne fjernes ved standard inndamping under redusert trykk]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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).

Alternativ syntese av mellomprodukt 30:

[0209] **Trinn 1: meso-8-Azabicyklo[3.2.1]oktan-3-onhydroklorid.** En oppløsning av tropinon (1,0 ekv.) i toluen (1,2 M) ble behandlet med 1-kloretylchlorformiat (1,5 ekv.). Reaksjonsblandingen ble varmet opp ved tilbakeløpstemperatur over natten (18 h) og deretter avkjølt til rt og inndampet til en brun olje. Til denne brune olje tilsatte man langsomt MeOH (1,2 M i forhold til utgangsmaterialet) over et tidsrom på 10 min med kraftig omrøring. Etter oppvarming ved tilbakeløpstemperaturen i 3 h, ble reaksjonsblandingen avkjølt til rt og deretter inndampet til en mørk rødfarget olje. Under kraftig omrøring, tilsatte man CH₃CN (4,8 M i forhold til utgangsmaterialet) for å danne en felning. Til denne blanding tilsatte man EtOAc (1,2 M i forhold til utgangsmaterialet). Den dannede oppslemming ble omrørt over natten og filtrert for å isolere tittelforbindelsen som et brunt fast stoff. Filtratet ble inndampet før tilsetning av CH₃CN/EtOAc (1:4). De faste stoffer ble filtrert for å isolere ytterligere en porsjon av produkt for et samlet utbytte på 78%. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 1,96-2,00 (q, J=7,0, 15,5, 2H), 2,24-2,27 (m, 2H), 2,55 (d, J=17,3, 2H), 2,95 (dd, J=4,8, 17,7, 2H), 4,33-4,35 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for C₇H₁₁NO, 125,08; m/z funnet, 126,1 [M+H]⁺.

[0210] Trinn 2: meso-8-Benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on. En blanding av meso-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-onhydroklorid (1,0 ekv.), benzylbromid (1,0 ekv.) og Na₂CO₃ (2,5 ekv.) i CH₃CN (0,8 M) ble varmet opp ved tilbakeløpstemperatur i 2 h og deretter inndampet til halvparten av det opprinnelige volum. Reaksjonen ble stanset med vann (1,2 M i forhold til utgangsmaterialet) og *tert*-butylmetyleter (1,2 M i forhold til utgangsmaterialet) og deretter, med kraftig omrøring, langsomt surgjort til pH 1-2 med inndampet HCl. Det utskilte vandige sjikt ble gjort basisk med NaOH-pellets inntil pH 13-14 var nådd og ekstrahert med *tert*-butylmetyleter. De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen (75%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,62-1,64 (d, *J*=7,9, 2H), 2,11-2,13 (m, 2H), 2,21 (dd, *J*=1,5, 17,1, 2H), 2,69 (dd, *J*=4,4, 16,1, 2H), 3,49-3,5 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,28 (d, *J*=7,3, 1H), 7,35 (t, *J*=7,5, 2H), 7,42 (d, *J*=7,5, 2H). MS (ESI): masse beregnet for C₁₄H₁₇NO, 215,13; *m/z* funnet, 216,1 [M+H]⁺.

[0211] Trinn 3: meso-8-Benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-onoksim. En oppløsning av meso-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on (1,0 ekv.) i EtOH (0,78 M) og vann (0,78 M). Hydroksylaminhydroklorid (2,0 ekv.) ble tilsatt, hvilket forårsaket en midl eksoterm. Under kraftig omrøring, tilsatte man langsomt NaHCO₃ i seks porsjoner over et tidsrom på 15 min for å minimere dannelsen av gass. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 50°C i 1 h, og ble sløret før det fant sted felning. Etter omrøring i 48 h ved rt, ble den hvite oppslemming filtrert og vasket med 9:1 vann/EtOH (0,25M i forhold til utgangsmaterialet). De hvite faste stoffer ble tørket for å isolere tittelforbindelsen (93%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,47-1,68 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,13 (d, *J*=14,7, 1H), 2,23 (dd, *J*=3,9, 15,5, 1H), 2,59 (dd, *J*=3,5, 14,7, 1H), 2,96-3,0 (d, *J*=15,5, 1H), 3,33-3,36 (m, 2H), 3,65 (s, 2H). 7,24-7,27 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 2H), 8,22 (s, 1H). MS (ESI): masse beregnet for C₁₄H₁₈N₂O, 230,14; *m/z* funnet, 231,1 [M+H]⁺.

[0212] Trinn 4: meso-*N*-[(3-endo)-8-Benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-acetamid. Til en oppløsning av meso-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-onoksim (1,0 ekv.) i EtOAc (1,6 M) tilsatte man eddiksyreanhydrid (1,05 M), eddiksyre (15 vekt%) og 10% Pt/C (41 vekt%). Blandingen ble rystet under 55 psi H₂ (g) over natten ved rt. Etter at reaksjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert og vasket med EtOAc. Filtratet ble inaktivert med vann og deretter forsiktig gjort basisk til pH 10-11 ved bruk av et overflod NaOH-pellets under et kaldt bad. Man gikk forsiktig frem ettersom en høy eksoterm ville forårsaket en delvis deacylering og hydrolyse av aminet for å gi meso-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on. Det vandige sjikt ble ekstrahert med EtOAc (6 x). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet til et fast råprodukt. Råproduktet ble slemmet opp over natten i 1:1 *tert*-butylmetyleter/heksan (0,6 M i forhold til utgangsmaterialet) og filtrert for å isolere tittelforbindelsen med et utbytte på ca. 75%, hvorav minst 95% var i endo-form. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₁₆H₂₂N₂O, 258,17; *m/z* funnet, 259,1 [M+H]⁺.

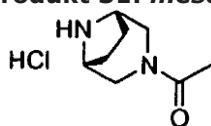
[0213] I andre utførelser tilsatte man til en oppløsning av meso-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-onoksim (1,0 ekv.) i EtOAc (0,1 M) AcOH (0,5 ekv.) og eddiksyreanhydrid (10 ekv.) hvorved det dannedes en etylacetat-, eddiksyreanhydrid- og eddiksyreoppløsning med ca. 0,1 M. Et H-Cube Midi[™]-hydrogeneringsinstrument med kontinuerlig strømming med 10% Pt/C ble benyttet for å hydrogenere blandingen med strømningshastigheten 3 ml/min, 80 bar og 60°C. Etter fullføring, viste en GC/MS-analyse et 95/5-forhold mellom endo/enamin-isomer. Reaksjonsblandingen fra hydrogeneringsinstrumentet med kontinuerlig strømming ble inndampet

til olje og deretter vasket med 1 N NaOH-oppløsning og EtOAc. Det organiske sjikt ble ekstrahert, tørket med Na₂SO₄, filtrert og inndampet for å isolere tittelforbindelse (80%).

[0214] Trinn 5: *meso-N-[(3-endo)-8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.* Til en oppløsning av *meso-N-[(3-endo)-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid* (1,0 ekv.) i EtOH (0,5 M) tilsatte man 20% Pd (OH)₂ (16 vekt%). Blandingen ble rystet under 55 psi H_{2(g)} over natten ved rt. Etter at reaksjonen var fullført, ble katalysatoren filtrert og vasket med EtOH (1,2 M i forhold til utgangsmaterialet). Filtratet ble inndampet til et hvitt fast stoff og deretter tørket over natten for å gi tittelforbindelsen (100%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,68 (dd, *J*=1,4, 14,8, 2H), 1,84-1,94 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 2,07-2,12 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,11 (q, *J*=6,9, 14,0, 1H), 5,84 (s, 1H). ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): 169,01, 53,31, 41,97, 37,34, 29,08, 23,55. MS (ESI): masse beregnet for C₉H₁₆N₂O, 168,13; *m/z* funnet, 169,1 [M+H]⁺.

[0215] Mellomproduktene 31-34 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 30.

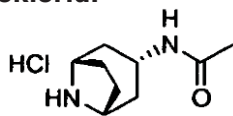
Mellomprodukt 31: *meso-3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktanhydroklorid.*



[0216]

[0217] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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): masse beregnet for C₈H₁₄N₂O, 154,14; *m/z* funnet, 155,1 [M+H]⁺.

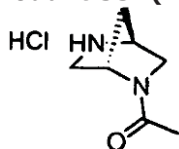
Mellomprodukt 32: *meso-N-[(3-ekso)-8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-acetamidhydroklorid.*



[0218]

[0219] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 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): masse beregnet for C₉H₁₆N₂O, 168,13; *m/z* funnet, 169,20 [M+H]⁺.

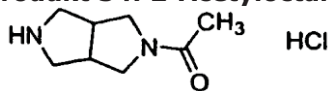
Mellomprodukt 33: (1*S*,4*S*)-2-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptanhydroklorid.



[0220]

[0221] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 4,98-4,78 (m, 1H), 4,52 (d, *J*=17,2, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,43 (q, *J*=11,6, H), 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): masse beregnet for C₇H₁₂N₂O, 140,09; *m/z* funnet, 141,10 [M+H]⁺.

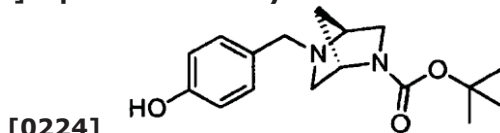
Mellomprodukt 34: 2-Acetyloctahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrolhydroklorid.



[0222]

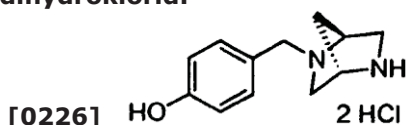
[0223] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9,59 (s, 1H), 3,86 (s, 8H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,09-2,90 (m, 2H).

Mellomprodukt 35: *tert*-Butyl(1*S*,4*S*)-5-(4-hydroksybenzyl) 2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksylat.



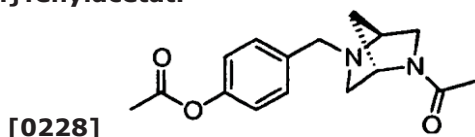
[0225] Til en oppløsning av 4-hydroksybenzaldehyd (20 g, 0,163 mol, 1 ekv.) i CH₂Cl₂ (340 mL) tilsatte man *tert*-butyl-(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksylat (35,7 g, 0,18 mol, 1,1 ekv.), eddiksyre (2,8 mL, 0,05 mol, 0,3 ekv.) og natriumtriacetoksyborhydrid (41,4 g, 0,195 mol, 1,2 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 h. Reaksjonen ble stanset med satd. aq. NaHCO₃ (3 x 150 mL) og 1 M NaOH (1 x 100 mL). De sammenslåtte vandige sjikt ble surgjort igjen med 1 M HCl og ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 300 mL). De organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet. Rensing ved kolonnekromatografi (5% MeOH/CH₂Cl₂) gav produkt som et hvitt pulveraktig fast stoff (24,4 g, 50%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₁₇H₂₄N₂O₃, 304,38; *m/z* funnet, 305,2 [M+H]⁺.

Mellomprodukt 36: 4-[(1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyklo[2.2.1]hept-2-ylmetyl]-fenoldihydroklorid.



[0227] Til en oppløsning av *tert*-butyl(1*S*,4*S*)-5-(4-hydroksybenzyl)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksylat (3,47 g, 0,0114 mol, 1 ekv.) i CH₂Cl₂ (42 mL) tilsatte man HCl (4 M i dioksan, 22,5 mL, 0,114 mol, 10 ekv.). Oppløsningen ble omrørt ved rt i 12 h. Blandingen ble deretter inndampet, hvilket gav et hvitt fast stoff (100%). ¹H 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): masse beregnet for C₁₂H₁₆N₂O, 204,27; *m/z* funnet, 205,1 [M+H]⁺.

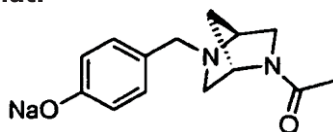
Mellomprodukt 37: 4-{[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenylacetat.



[0229] Til en oppløsning av 4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenylacetat (3,3 g, 13,73 mmol, 1 ekv.) og Et₃N (8,42 mL, 60,4 mmol, 4,4 ekv.) i CH₂Cl₂ (44 mL) tilsatte man eddiksyreanhydrid (2,85 mL, 30,21 mmol, 2,2 ekv.). Oppløsningen ble omrørt ved rt i 4 h. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann (1 x 75 mL) og satd. aq. NaHCO₃ (1 x 75 mL). Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet. Rensing ved kolonnekromatografi (5% MeOH/CH₂Cl₂) gav tittelforbindelsen som en klar, gul olje (2,33 g, 59%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for $C_{16}H_{20}N_2O_3$, 288,34; m/z funnet, 289,2 $[M+H]^+$.

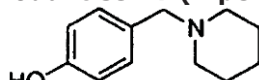
Mellomprodukt 38: Natrium 4-{[(1S,4S)-5-acetyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenolat.



[0230]

[0231] Til en oppløsning av 4-{[(1S,4S)-5-acetyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenylacetat (2,33 g, 8,08 mmol, 1 ekv.) i CH_2Cl_2 (12,1 mL) og MeOH (8,1 mL) tilsatte man en oppløsning av NaOH (0,323 g, 8,08 mmol, 1 ekv.) i vann (4,1 mL). Oppløsningen ble omrørt ved rt i 3 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet for å gi produkt som et elfenbenshvitt fast stoff (100%). 1H 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).

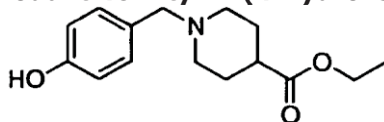
Mellomprodukt 39: 4-(Piperidin-1-ylmetyl)fenol.



[0232]

[0233] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 35, idet man brukte DCE i stedet for 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): masse beregnet for $C_{12}H_{17}NO$, 191,13; m/z funnet, 192,20 $[M+H]^+$.

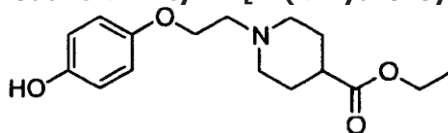
Mellomprodukt 40: Etyl-1-(4-hydroksybenzyl)piperidin-4-karboksylat.



[0234]

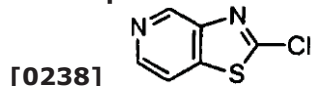
[0235] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 35. 1H NMR (400MHz, CD_3OD): 7,23-7,13 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 2H), 4,13 (q, $J=7,1$, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,13-3,01 (m, 2H), 2,58-2,37 (m, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,24 (t, $J=7,1$, 3H). MS (ESI): masse beregnet for $C_{15}H_{21}NO_3$, 263,15; m/z funnet, 264,2 $[M+H]^+$.

Mellomprodukt 41: Etyl-1-[2-(4-hydroksyfenoksy)etyl]piperidin-4-karboksylat.

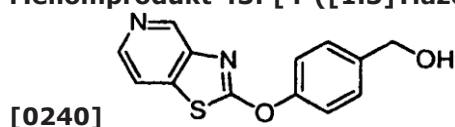


[0236]

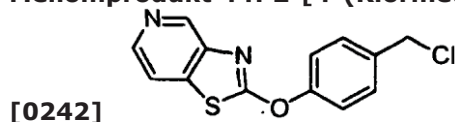
[0237] Til en omrørt suspensjon av 4-(2-brometoksy)fenol (600 mg, 2,77 mmol) og etylisonipekotat (470 μ L, 3,06 mmol) i CH_3CN (12 mL) tilsatte man Et_3N (768 μ L, 5,54 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved rt over natten og deretter inndampet for å gi tittelforbindelsen, som ble brukt umiddelbart idet neste trinn. MS (ESI): masse beregnet for $C_{16}H_{23}NO_4$, 293,16; m/z funnet, 294,1 $[M+H]^+$.

Mellomprodukt 42: 2-Klor[1.3]tiazol[4,5-c]pyridin.

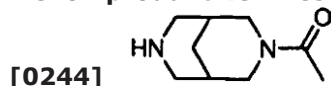
[0239] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 10. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 9,26 (s, 1H), 8,59 (d, J=6,1, 1H), 7,77 (dd, J=5,5, 0,9, 1H). MS (ESI): masse beregnet for C₆H₃ClN₂S, 169,97; m/z funnet, 171,0 [M+H]⁺.

Mellomprodukt 43: [4-([1.3]Tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)fenyl]metanol.

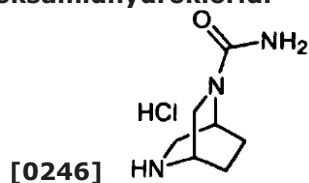
[0241] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 21. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,99 (s, 1H), 8,45 (d, J=5,3, 1H), 7,67 (dd, J=5,3, 0,8, 1H), 7,39-7,38 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 4,78 (s, 2H). MS (ESI): masse beregnet for C₁₃H₁₀N₂O₂S, 258,05; m/z funnet, 259,00 [M+H]⁺.

Mellomprodukt 44: 2-[4-(Klormetyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-c]pyridin.

[0243] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 22. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₁₃H₉ClN₂OS, 276,01; m/z funnet, 277,00 [M+H]⁺.

Mellomprodukt 45: meso-1-(3,7-Diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etanon.

[0245] Til meso-3-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonan (1,1 g, 5,08 mmol) i CH₂Cl₂ (51 mL) tilsatte man eddiksyreanhydrid (0,55 mL, 5,83 mmol) og Et₃N (2,13 mL, 15,3 mmol). Blandingen ble omrørt i 16h, fortynnet med CH₂Cl₂ (100 mL) og vasket med vann (3 x 50 mL) og saltvann (1 x 50 mL). Det organiske sjikt ble tørket og inndampet for å gi 1-(7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl)etanon (1,32 g, 100%). Dette mellomprodukt (1,22 g, 4,72 mmol) ble løst opp i etanol (12 mL) og tilsatt til en blanding av 20% palladiumhydroksid (150 mg) og etanol (10 mL). Blandingen ble omrørt under en hydrogenballong i 48 h, filtrert gjennom celitt og inndampet for å gi produktet (794 mg, 100%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₉H₁₆N₂O, 168,13; m/z funnet, 169,20 [M+H]⁺.

Mellomprodukt 46: (1S,4S)-2,5-Diazabicyklo[2.2.2]oktan-2-karboksamidhydroklorid.

[0247] Dette mellomprodukt ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 25. ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$, 155,11; m/z funnet, 156,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0248] Mellomproduktene 47-48 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 30.

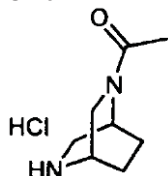
Mellomprodukt 47: 1-(3,9-Diazaspiro[5.5]undec-3-yl)etanonhydroklorid.



[0249]

[0250] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, 196,16; m/z funnet, 197,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

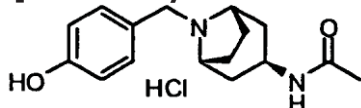
Mellomprodukt 48: 1-[(1S,4S)-2,5-Diazabicyklo[2.2.2]okt-2-yl]-etanonhydroklorid.



[0251]

[0252] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$, 154,11; m/z funnet, 155,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Mellomprodukt 49: meso-N-[(3-endo)-8-(4-Hydroksybenzyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamidhydroklorid.



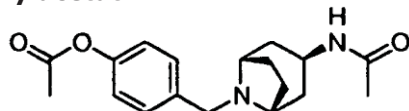
[0253]

[0254] meso-N-[(3-endo-8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)acetamidhydroklorid (1,552 kg, 7,58 mol) ble tilsatt til en suspensjon av kaliumkarbonat (2,068 kg, 15,0 mol) i acetonitril (19,40 kg) ved romtemperatur. Blandingen ble varmet opp til 60°C i 2 timer, og deretter ble saltene fjernet ved filtrering. Filterkaken ble vasket med acetonitril (9,312 kg) ved 60°C i 30 min, før saltene ble avfiltrert igjen. Acetonitriloppløsningene ble slått sammen og ca. 50% av løsemidlet ble fjernet ved destillering. 4-Hydroksybenzaldehyd (1,107 kg, 9,06 mol) ble tilsatt til residuet ved romtemperatur, fulgt av eddiksyre (0,449 kg, 7,48 mol). Når man tilsatte natriumtriacetoksyborhydrid (1,836 kg, 8,66 mol) til den dannede brune oppløsning, observerte man en temperaturstigning på 5°C. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 70°C inntil reaksjonen var fullført (ca. 5 h, overvåkning ved HPLC). Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 20°C og isopropanol (12,882 kg) ble tilsatt i løpet av 40 min. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten, og deretter ble 13,90 kg av løsemidlet avdestillert. Isopropanol ble tilsatt (12,882 kg), og ytterligere 10,26 kg løsemiddel ble avdestillert. Den dannede tykke suspensjon ble filtrert og filterkaken vasket med isopropanol (5,0 kg). Det rødoransje filtrat ble varmet opp til 45°C, og man tilsatte saltsyre (HCl 37% aq.) (0,817 kg, 8,28 mol) dråpevis i løpet av 20 min (inntil pH 2-3), hvilket førte til krystallisasjon av produktet. Blandingen ble

holdt ved 40-45°C i 1 h, før man tilsatte aceton (6,0 kg). Etter avkjøling til 0°C, ble produktet isolert ved filtrering, vasket med en blanding av aceton (1,5 kg) og isopropanol (1,5 kg) og tørket under vakuum ved 70°C. Utbytte: 2,35 kg gulaktig fast stoff (96%).

[0255] Mellomproduktene 50-51 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 35, idet man brukte 4-acetoksybenzaldehyd i stedet for 4-hydroksybenzaldehyd.

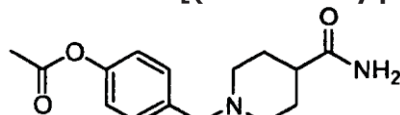
Mellomprodukt 50: meso-4-{[(3-endo)-3-(Acetylamino)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]metyl}fenylacetat.



[0256]

[0257] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₁₈H₂₄N₂O₃, 316,18; *m/z* funnet, 317,20 [M+H]⁺.

Mellomprodukt 51: 4-[(4-Karbamoylpiperidin-1-yl)metyl]fenylacetat.

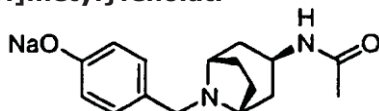


[0258]

[0259] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₁₅H₂₀N₂O₃, 276,15; *m/z* funnet, 277,10 [M+H]⁺.

[0260] Mellomproduktene 52-53 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for mellomprodukt 38.

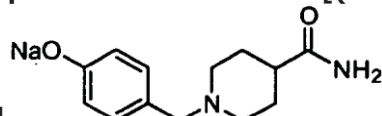
Mellomprodukt 52: Natrium meso-4-{[(3-endo)-3-(acetylamino)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]metyl}fenolat.



[0261]

[0262] ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): 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): masse beregnet for C₁₆H₂₂N₂O₂ (fenol), 274,17; *m/z* funnet, 275,10 [M+H]⁺.

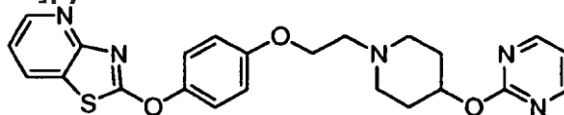
Mellomprodukt 53: Natrium 4-[(4-karbamoylpiperidin-1-yl)metyl]fenolat.



[0263]

[0264] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 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): masse beregnet for C₁₃H₁₈N₂O₂ (fenol), 234,14; *m/z* funnet, 235,10 [M+H]⁺.

Eksempel 1: 2-(4-{2-[4-(Pyrimidin-2-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)-[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.

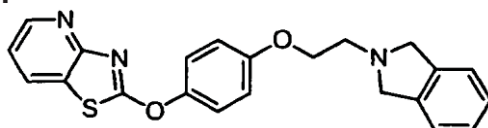


[0265]

[0266] Til en oppløsning av 2-[4-(2-brometoksy)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin (131 mg, 0,37 mmol) og 2-(piperidin-4-yloksy)pyrimidin (80 mg, 0,45 mmol, 1,2 ekv.) i CH₃CN (1,9 mL) tilsatte man *N,N*-diisopropyletylamin (97 µL, 0,56 mmol, 1,5 ekv.). Den dannede oppløsning fikk stå under omrøring ved 70°C i 18 h. Oppløsningen ble deretter avkjølt til rt, filtrert og renset ved bruk av preparativ reversfase-HPLC for å gi det ønskede produkt som et gulbrunt fast stoff (64 mg, 38%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₂₃H₂₃N₅O₃S, 449,15; *m/z* funnet, 450,1 [M+H]⁺.

[0267] Eksempelene 2-13 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 1.

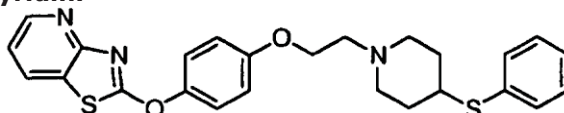
Eksempel 2: 2-{4-[2-(1,3-Dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)etoksy]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0268]

[0269] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₂₂H₁₉N₃O₂S, 389,12; *m/z* funnet, 390,1 [M+H]⁺.

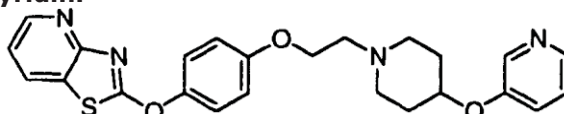
Eksempel 3: 2-(4-{2-[4-(Fenylsulfanyl)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1.3]-tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0270]

[0271] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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):masse beregnet for C₂₅H₂₅N₃O₂S₂, 463,14; *m/z* funnet, 464,1 [M+H]⁺.

Eksempel 4: 2-(4-{2-[4-(Pyridin-3-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1.3]-tiazol[4,5-*b*]pyridin.

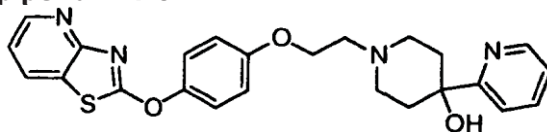


[0272]

[0273] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,56 (dd, *J*=4,8, 1,6, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 8,23-8,18 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* =7,9, 1,6, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 2H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,14 (t, *J*=5,8, 2H), 2,91-2,82 (m, 4H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,09-1,98

(m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $C_{24}H_{24}N_4O_3S$, 448,16; m/z funnet, 449,1 $[M+H]^+$.

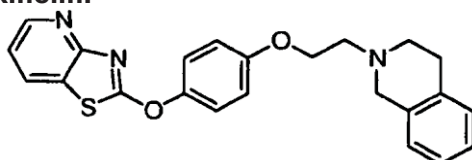
Eksempel 5: 4-Pyridin-2-yl-1-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}piperidin-4-ol.



[0274]

[0275] 1H 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): masse beregnet for $C_{24}H_{24}N_4O_3S$, 448,16; m/z funnet, 449,1 $[M+H]^+$.

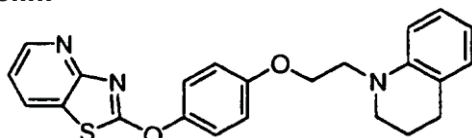
Eksempel 6: 2-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin.



[0276]

[0277] 1H 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): masse beregnet for $C_{23}H_{21}N_3O_2S$, 403,14; m/z funnet, 404,1 $[M+H]^+$.

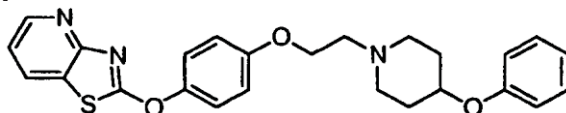
Eksempel 7: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinolin.



[0278]

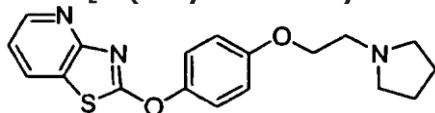
[0279] 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 7,99 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 3H), 6,64 (d, $J=8,0$, 1H), 6,59 (dd, $J=7,7$, 6,9, 1H), 4,17 (t, $J=6,1$, 2H), 3,71 (t, $J=6,1$, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 2,77 (t, $J=6,4$, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $C_{23}H_{21}N_3O_2S$, 403,14; m/z funnet, 404,1 $[M+H]^+$.

Eksempel 8: 2-{4-[2-(4-Fenoksy)piperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1.3]tiazol-[4,5-b]pyridin.

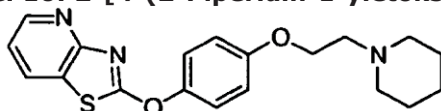


[0280]

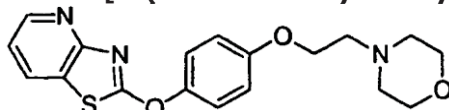
[0281] 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,6, 1H), 7,99 (dd, $J=7,9$, 1,6, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,18 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 3H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,13 (t, $J=5,8$, 2H), 2,91-2,80 (m, 4H), 2,52-2,41 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $C_{25}H_{25}N_3O_3S$, 447,16; m/z funnet, 448,1 $[M+H]^+$.

Eksempel 9: 2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yletoksy)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**[0282]**

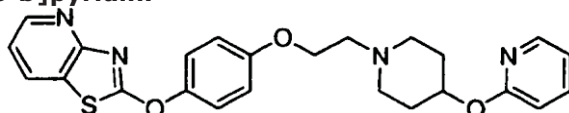
[0283] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 7,99 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,18 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 1,84-1,78 (m, 4H) MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 341,12; m/z funnet, 342,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 10: 2-[4-(2-Piperidin-1-yletoksy)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**[0284]**

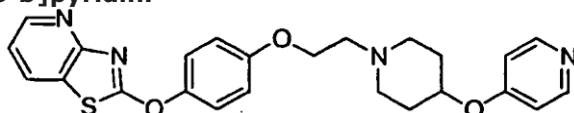
[0285] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 7,99 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,18 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,58-2,49 (m, 4H), 1,65-1,58 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 355,14; m/z funnet, 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 11: 2-[4-(2-Morfolin-4-yletoksy)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**[0286]**

[0287] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 357,12; m/z funnet, 358,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 12: 2-(4-{2-[4-(Pyridin-2-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)-[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**[0288]**

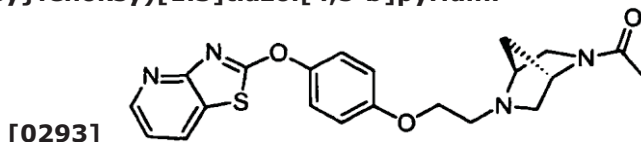
[0289] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,58-8,53 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,71 (d, $J=8,3$, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 4H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 448,16; m/z funnet, 449,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 13: 2-(4-{2-[4-(Pyridin-4-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)-[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**[0290]**

[0291] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 448,16; m/z funnet, 449,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

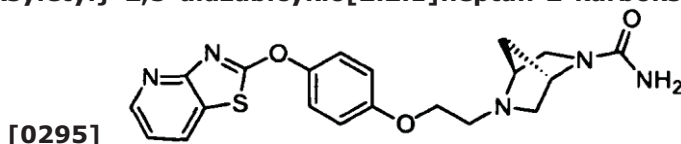
[0292] Eksemplene 14-16 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 1, idet man brukte reaksjonsbetingelser med Cs_2CO_3 i CH_3CN ved 75°C i stedet for *N,N*-diisopropyletylamin i CH_3CN ved $50-70^\circ\text{C}$.

Eksempel 14: 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-etoksy}fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



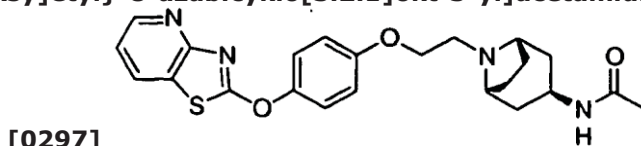
[0294] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,02 (ddd, $J=7,9$, 1,6, 0,9, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,21 (ddd, $J=7,9$, 4,8, 0,9, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 4,79 (s, 0, 5H), 4,25 (s, 0, 5H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 1, 5H), 3,63 (dd, $J=9,5$, 1,2, 0, 5H), 3,37 (dd, $J=9,5$, 2,2, 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 410,14; m/z funnet, 411,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 15: (1*S*,4*S*)-5-{2-[4-[(1.3)Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.



[0296] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 411,14; m/z funnet, 412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

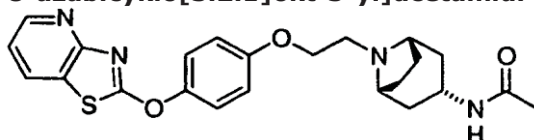
Eksempel 16: meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-[(1.3)Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.



[0298] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 438,17; m/z funnet, 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0299] Eksemplene 17-21 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 1, idet man brukte reaksjonsbetingelser med DMF ved $50-80^\circ\text{C}$ i stedet for CH_3CN ved 70°C .

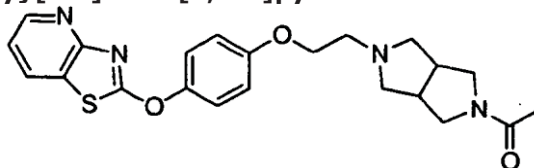
Eksempel 17: meso-N-[(3-ekso)-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.



[0300]

[0301] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 438,17; m/z funnet, 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

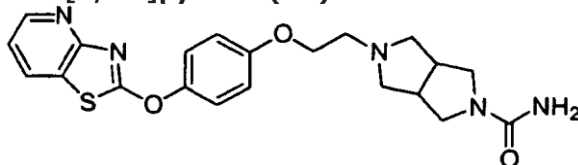
Eksempel 18: 2-{4-[2-(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1H)-yl)-etoksy]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0302]

[0303] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 424,16; m/z funnet, 425,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

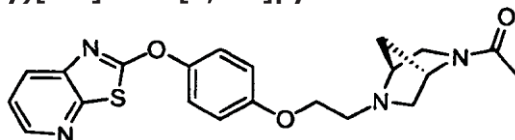
Eksempel 19: 5-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksyl)fenoksy]etyl}-heksahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1H)-karboksamid.



[0304]

[0305] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 425,15; m/z funnet, 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

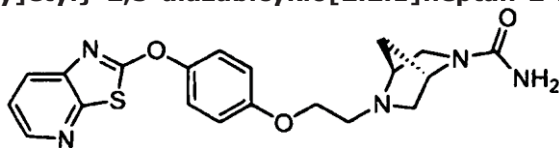
Eksempel 20: 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-etoksy}fenoksy)[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.



[0306]

[0307] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 410,14; m/z funnet, 411,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 21: (1S,4S)-5-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.

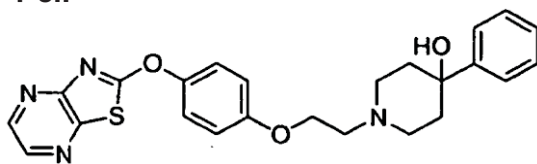


[0308]

[0309] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,39 (dd, *J*=4,8, 1,5, 1H), 7,93 (dd, *J*=8,1, 1,5, 1H), 7,32 (dd, *J*=8,2, 4,8, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 2H), 4,50-4,22 (m, 3H), 4,12-4,03 (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): masse beregnet for C₂₀H₂₁N₅O₃S, 411,14; *m/z* funnet, 412,1 [M+H]⁺.

[0310] Eksemplene 22-26 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 1, idet man brukte reaksjonsbetingelser med DMF ved rt i stedet for CH₃CN ved 70°C.

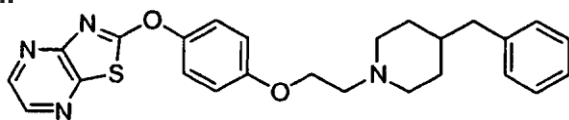
Eksempel 22: 4-Fenyl-1-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyrazin-2-yloksyl)fenoksy]-etyl}piperidin-4-ol.



[0311]

[0312] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,51 (d, *J*=2,6, 1H), 8,33 (d, *J*=2,6, 1H), 7,53 (d, *J*=7,27, 2H), 7,41-7,27 (m, 5H), 7,00 (d, *J*=9,1, 2H), 4,21 (t, *J*=5,7, 2H), 3,03-2,93 (m, 4H), 2,72 (t, *J*=11,2, 2H), 2,33-2,19 (m, 3H), 1,81 (d, *J*= 11,9, 1H), 1,63 (s, 1H). MS (ESI): masse beregnet for C₂₄H₂₄N₄O₃S, 448,16; *m/z* funnet, 449,1 [M+H]⁺.

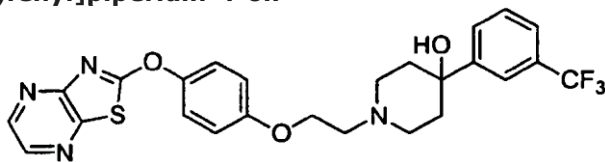
Eksempel 23: 2-{4-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyrazin.



[0313]

[0314] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,51 (d, *J*=2,6, 1H), 8,33 (d, *J*=2,6, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,19 (t, *J*=7,4, 1H), 7,14 (d, *J*=7,0, 2H), 6,95 (d, *J*=9,1, 2H), 6,80 (d, *J*=9,0, 1H), 6,77 (d, *J*=9,0, 1H), 4,23 (t, *J*=6,3, 1H), 4,15 (t, *J*=5,7, 2H), 3,61 (t, *J*=6,3, 1H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,55 (d, *J*=7,2, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,68 (d, *J*=12,9, 2H), 1,57 (s, 1H). MS (ESI): masse beregnet for C₂₅H₂₆N₄O₂S, 446,18; *m/z* funnet, 447,2 [M+H]⁺.

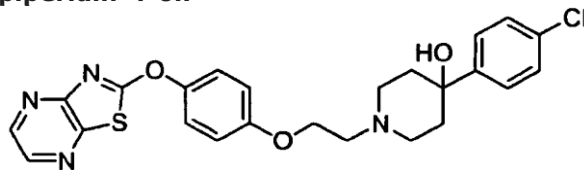
Eksempel 24: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-4-ol.



[0315]

[0316] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,51 (d, *J*=2,6, 1H), 8,34 (d, *J*=2,6, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,9, 1H), 7,53 (d, *J*=7,6, 1H), 7,48 (t, *J*=7,8, 1H), 7,31 (d, *J*=9,0, 2H), 7,00 (d, *J*=9,0, 2H), 4,21 (t, *J*=5,6, 2H), 3,04-2,97 (m, 4H), 2,73 (t, *J*=11,5, 2H), 2,33-2,20 (m, 2H), 1,80 (d, *J*=12,2, 2H), 1,63 (s, 1H). MS (ESI): masse beregnet for C₂₅H₂₃F₃N₄O₃S, 516,14; *m/z* funnet, 517,1 [M+H]⁺.

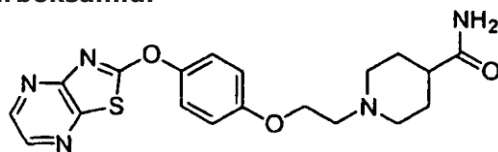
Eksempel 25: 4-(4-Klorfenyl)-1-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyrazin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}piperidin-4-ol.



[0317]

[0318] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$, 482,12; m/z funnet, 483,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 26: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-piperidin-4-karboksamid.

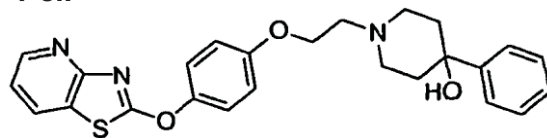


[0319]

[0320] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 399,14; m/z funnet, 400,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0321] Eksemplene 27-42 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 1, idet man brukte DMF i stedet for CH_3CN .

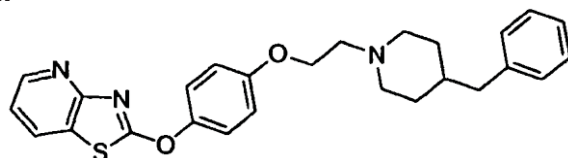
Eksempel 27: 4-Fenyl-1-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]-etyl}piperidin-4-ol.



[0322]

[0323] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 447,16; m/z funnet, 448,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

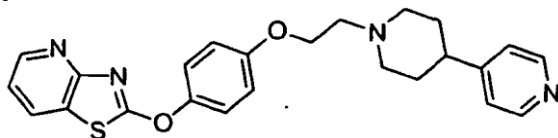
Eksempel 28: 2-{4-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)etoksyl]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0324]

[0325] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 445,18; m/z funnet, 446,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

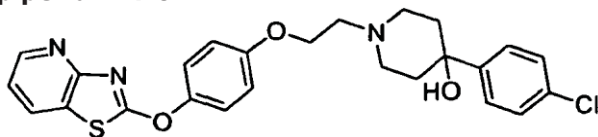
Eksempel 29: 2-{4-[2-(4-Pyridin-4-ylpiperin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0326]

[0327] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 432,16; m/z funnet, 433,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

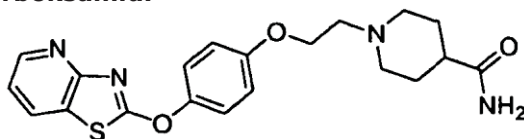
Eksempel 30: 4-(4-Klorfeny)-1-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}piperidin-4-ol.



[0328]

[0329] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$, 481,12; m/z funnet, 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

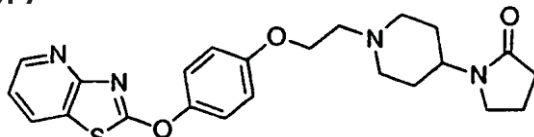
Eksempel 31: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-piperidin-4-karboksamid.



[0330]

[0331] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 398,14; m/z funnet, 399,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

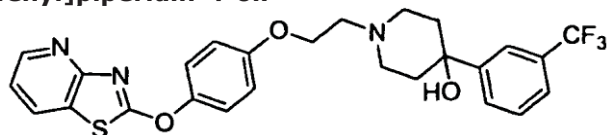
Eksempel 32: 1-(1-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksyl)fenoksy]etyl}-piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on.



[0332]

[0333] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 438,17; m/z funnet, 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

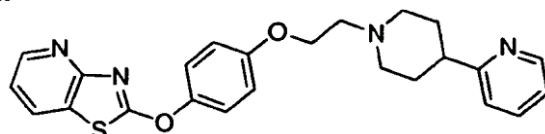
Eksempel 33: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-4-[3-(trifluormetylphenyl)piperidin-4-ol.



[0334]

[0335] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 515,15; m/z funnet, 516,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

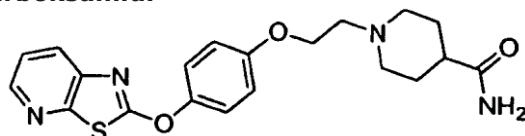
Eksempel 34: 2-{4-[2-(4-Pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)etoksyl]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0336]

[0337] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 432,16; m/z funnet, 433,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

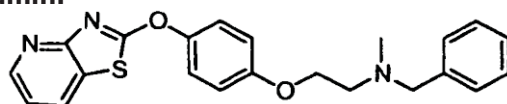
Eksempel 35: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-oloksy)fenexy]etyl}-piperidin-4-karboksamid.



[0338]

[0339] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 398,14; m/z funnet, 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

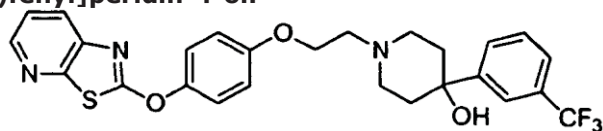
Eksempel 36: *N*-Benzyl-*N*-metyl-2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etanamin.



[0340]

[0341] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 391,14; m/z funnet, 392,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

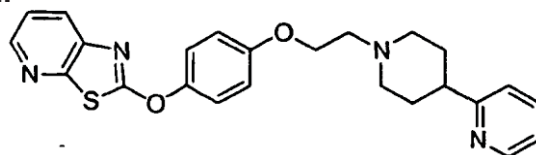
Eksempel 37: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]peridin-4-ol.



[0342]

[0343] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 515,15; m/z funnet, 516,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

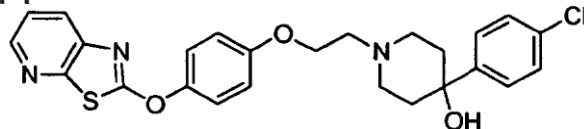
Eksempel 38: 2-{4-[2-(4-Pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.



[0344]

[0345] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 432,16; m/z funnet, 433,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

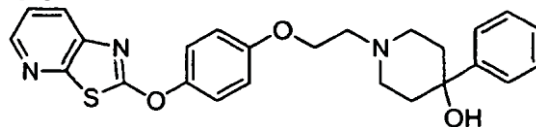
Eksempel 39: 4-(4-Klorfenyl)-1-{2-[4-([1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}piperidin-4-ol.



[0346]

[0347] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}$, 481,12; m/z funnet, 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

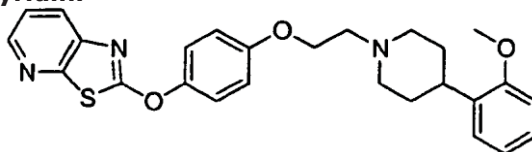
Eksempel 40: 4-Fenyl-1-{2-[4-([1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol.



[0348]

[0349] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 447,16; m/z funnet, 448,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

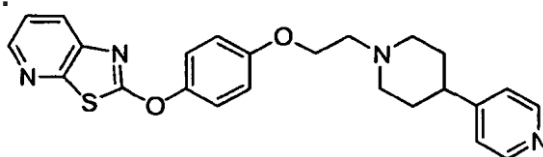
Eksempel 41: 2-(4-{2-[4-(2-Metoksyfenyl)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1.3]-tiazol[5,4-*b*]pyridin.



[0350]

[0351] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 461,18; m/z funnet, 462,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

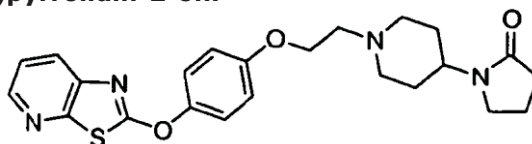
Eksempel 42: 2-{4-[2-(4-Pyridin-4-yl)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy}[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.



[0352]

[0353] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 432,16; m/z funnet, 433,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

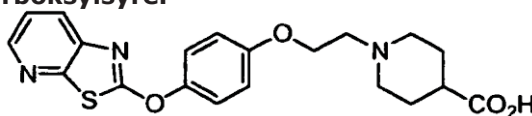
Eksempel 43: 1-(1-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on.



[0354]

[0355] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 1, med tilsetning av natriumjodid (1 ekv.) samt en ekstra ekvivalent *N,N*-diisopropyletylamin og det passende amin. ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 438,17; m/z funnet, 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 44: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-piperidin-4-karboksylyse.

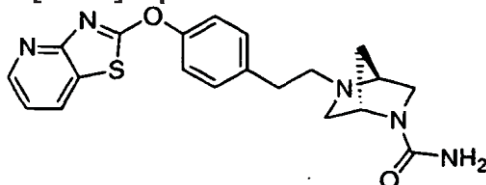


[0356]

[0357] Til en omrørt oppløsning av etyl-1-[2-(4-hydroksyfenoksy)etyl]piperidin-4-karboksylat (400 mg, 1,37 mmol) og 2-klor[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin (231 mg, 1,37 mmol) i DMF (6 mL) tilsatte man Cs_2CO_3 (887 mg, 2,73 mmol). Den dannede mørkerød/oransje suspensjon ble omrørt ved rt i 1h. Reaksjonsblandingen ble inndampet, og residuet ble gjenoppløst i CH_2Cl_2 (10 mL) og filtrert. Til en oppløsning av dette råmateriale i isopropylalkohol tilsatte man 1 N

KOH (1 ekv.). Blandingen fikk stå under omrøring ved rt i 2 h og ble deretter helt i vann og gjort basisk til pH 9. Den dannede oppløsning ble ekstrahert med en 1:1-oppløsning av CHCl_3 /isopropylalkohol. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen (39% over to trinn). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 399,13; m/z funnet, 400,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 45: (1S,4S)-5-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.

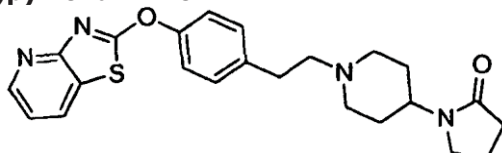


[0358]

[0359] Til en oppløsning av 2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]-etylmetansulfonat (100 mg, 0,29 mmol, 1,0 ekv.) og (1S,4S)-2-acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan (48 mg, 0,34 mmol, 1,2 ekv.) i CH_3CN (3 mL) tilsatte man K_2CO_3 (39 mg, 0,29 mmol, 1,0 ekv.). Oppløsningen ble omrørt ved 80°C i 16 h og deretter avkjølt til rt. Rensing ved preparativ reversfase-HPLC gav et hvitt fast stoff (16%). ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 395,14; m/z funnet, 396,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0360] Eksempelene 46-65 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 45.

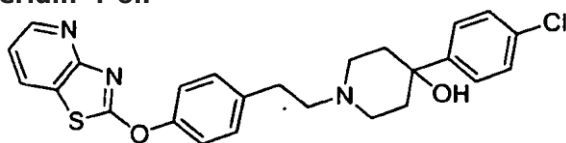
Eksempel 46: 1-(1-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on.



[0361]

[0362] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z funnet, 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 47: 4-(4-Klorfenyl)-1-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenyl]etyl}piperidin-4-ol.

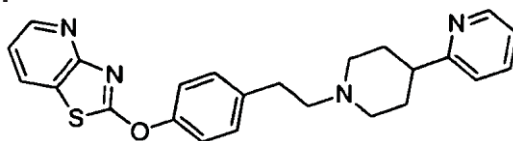


[0363]

[0364] ^1H 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): masse beregnet for $C_{25}H_{24}ClN_3O_2S$, 465,13; m/z funnet, 466,1 $[M+H]^+$.

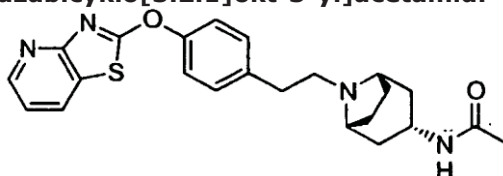
Eksempel 48: 2-{4-[2-(4-Pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)etyl]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0365]

[0366] 1H 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): masse beregnet for $C_{24}H_{24}N_4OS$, 416,17; m/z funnet, 417,1 $[M+H]^+$.

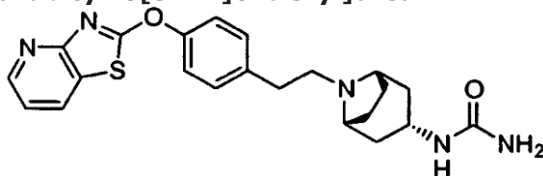
Eksempel 49: meso-*N*-[(3-ekso)-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.



[0367]

[0368] 1H 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): masse beregnet for $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z funnet, 423,1 $[M+H]^+$.

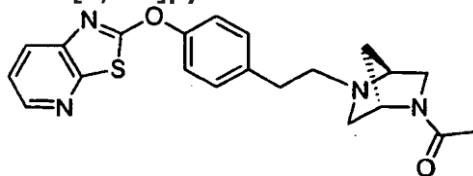
Eksempel 50: meso-1-[(3-ekso)-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]urea.



[0369]

[0370] 1H 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): masse beregnet for $C_{22}H_{25}N_5O_2S$, 423,17; m/z funnet, 424,2 $[M+H]^+$.

Eksempel 51: 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etyl}-fenoksy)[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.



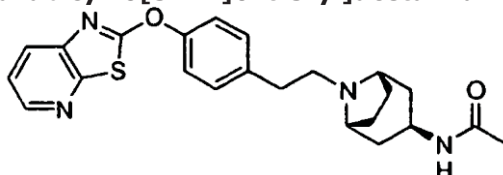
[0371]

[0372] 1H 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).

5 MS (ESI): masse beregnet for $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z funnet, 395,1 $[M+H]^+$.

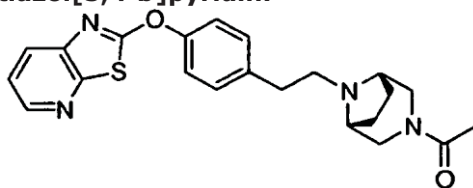
Eksempel 52: meso-*N*-[(3-endo)-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.



[0373]

[0374] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (dd, $J=4,7$, 1,5, 1H), 7,95 (dd, $J=8,1$, 1,5, 1H),
 10 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): masse beregnet for $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z funnet, 423,2 $[M+H]^+$.

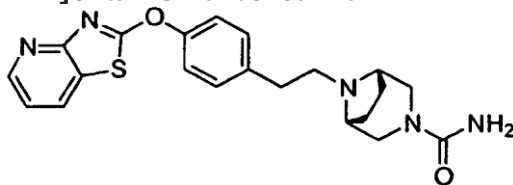
Eksempel 53: meso-2-(4-{2-[3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]etyl}-fenoksy)[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.



[0375]

[0376] 1H 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, $J=17,2$,
 20 9,4, 6,5, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z funnet, 409,2 $[M+H]^+$.

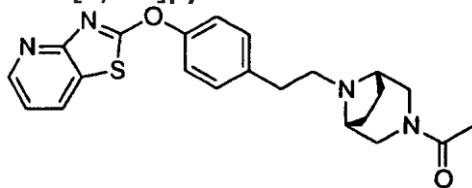
Eksempel 54: meso-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid.



[0377]

[0378] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,03 (dd, $J=7,9$, 1,5, 1H),
 25 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): masse beregnet for $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z funnet, 410,1 $[M+H]^+$.

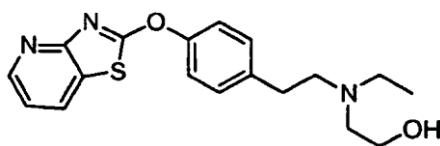
Eksempel 55: meso-2-(4-{2-[3-Acetyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]okt-8-yl]etyl}-fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0379]

[0380] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,16; m/z funnet, 409,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

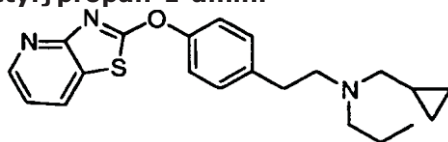
Eksempel 56: 2-(Etyl{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-amino)etanol.



[0381]

[0382] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 343,14; m/z funnet, 344,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

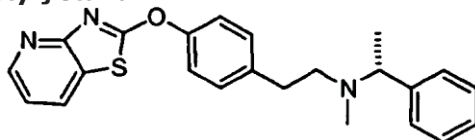
Eksempel 57: *N*-(Cyklopropylmetyl)-*N*-(2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}propan-1-amin.



[0383]

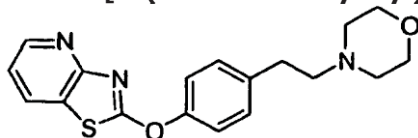
[0384] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,00 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,20 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 2,83-2,77 (m, 4H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,44 (d, $J=6,5$, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 0,91 (t, $J=7,8$, 4H), 0,55-0,49 (m, 2H), 0,16-0,11 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$, 367,17; m/z funnet, 368,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 58: (1*R*)-*N*-Metyl-1-fenyl-*N*-(2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}etanamin.

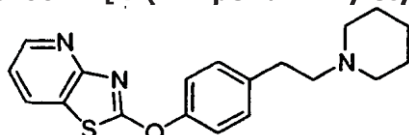


[0385]

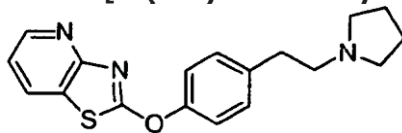
[0386] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,02 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H), 7,35-7,17 (m, 10H), 3,65 (q, $J=6,7$, 1H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, $J=6,7$, 3H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$, 389,16; m/z funnet, 390,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 59: 2-[4-(2-Morfolin-4-yletyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**[0387]**

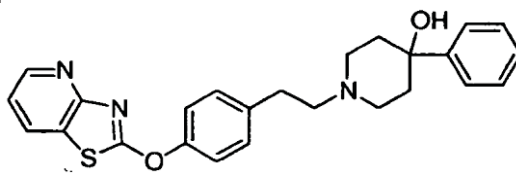
[0388] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,6, 1H), 8,00 (dd, $J=7,9$, 1,6, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 3,77-3,73 (m, 4H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 4H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 341,12; m/z funnet, 342,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 60: 2-[4-(2-Piperidin-1-yletyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**[0389]**

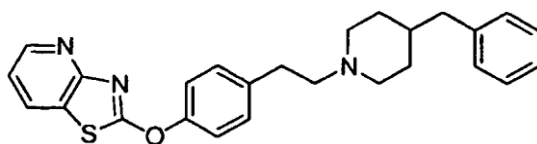
[0390] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,00 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,52-2,43 (m, 4H), 1,66-1,59 (m, 4H), 1,50-1,43 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$, 339,14; m/z funnet, 340,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 61: 2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yletyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**[0391]**

[0392] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$, 325,13; m/z funnet, 326,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 62: 4-Fenyl-1-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-piperidin-4-ol.**[0393]**

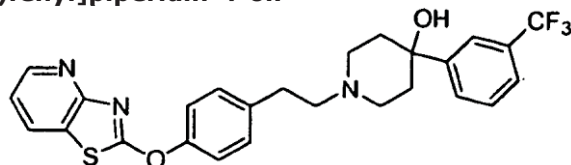
[0394] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J=4,8$, 1,6, 1H), 8,03 (dd, $J=7,9$, 1,6, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,42-7,29 (m, 7H), 7,22 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,73 (dd, $J=9,8$, 6,5, 2H), 2,58 (dt, $J=11,8$, 2,1, 2H), 2,23 (dt, $J=13,1$, 4,5, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 431,17; m/z funnet, 432,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 63: 2-{4-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)etyl]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**[0395]**

[0396] ^1H 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, $J=11,7, 1,9, 2\text{H}$), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,36 (dq, $J=12,4, 3,8, 2\text{H}$). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS}$, 429,19; m/z funnet, 430,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

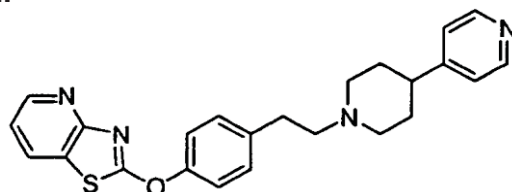
Eksempel 64: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-4-ol.



[0397]

[0398] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J=4,8, 1,6, 1\text{H}$), 8,03 (dd, $J=7,9, 1,6, 1\text{H}$), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, $J=7,5, 1\text{H}$), 7,55 (d, $J=7,6, 1\text{H}$), 7,50 (d, $J=7,5, 1\text{H}$), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,22 (dd, $J=7,9, 4,8, 1\text{H}$), 3,01-2,86 (m, 4H), 2,74 (dd, $J=9,6, 6,5, 2\text{H}$), 2,57 (dt, $J=12,3, 2,3, 2\text{H}$), 2,23 (dt, $J=13,4, 4,7, 2\text{H}$), 1,81 (dd, $J=13,9, 2,4, 2\text{H}$). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 499,15; m/z funnet, 500,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

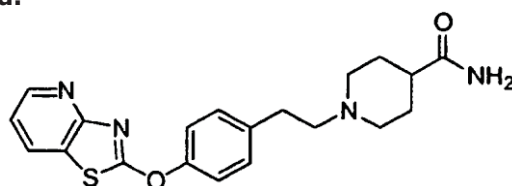
Eksempel 65: 2-{4-[2-(4-Pyridin-4-ylpiperidin-1-yl)etyl]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0399]

[0400] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J=4,8, 1,7, 1\text{H}$), 8,55-8,52 (m, 2H), 8,03 (dd, $J=7,9, 1,7, 1\text{H}$), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,22 (dd, $J=7,9, 4,8, 1\text{H}$), 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$, 416,17; m/z funnet, 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 66: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-karboksamid.

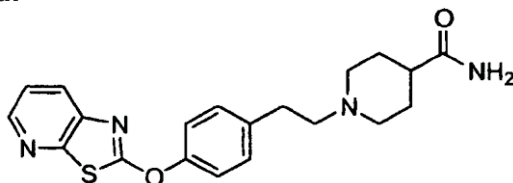


[0401]

[0402] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 45, idet man brukte Cs_2CO_3 i stedet for K_2CO_3 . ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,52 (dd, $J=4,8, 1,7, 1\text{H}$), 8,39 (dd, $J=8,0, 1,7, 1\text{H}$), 7,39 (s, 4H), 7,33 (dd, $J=8,0, 4,8, 1\text{H}$), 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 382,15; m/z funnet, 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0403] Eksemplene 67-78 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 45, idet man brukte *tert*-amylalkohol i stedet for CH_3CN .

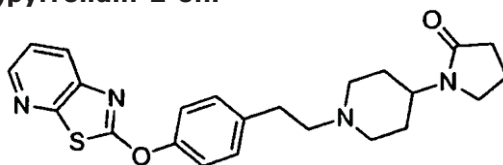
Eksempel 67: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]ety}piperidin-4-karboksamid.



[0404]

[0405] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 382,15; m/z funnet, 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

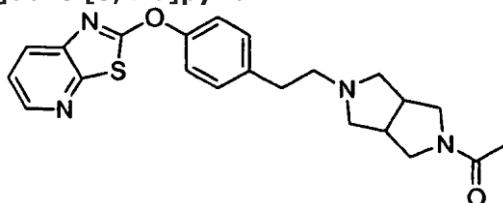
Eksempel 68: 1-(1-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on.



[0406]

[0407] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,44 (dd, $J=4,7$, 1,5, 1H), 8,08 (dd, $J=8,2$, 1,5, 1H), 7,50 (dd, $J=8,2$, 4,7, 1H), 7,37 (s, 4H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,21 (t, $J=8,1$, 2H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,21-1,13 (m, 1H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z funnet, 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

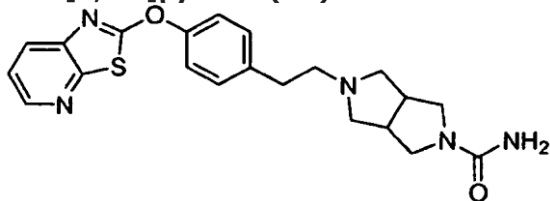
Eksempel 69: 2-{4-[2-(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*-yl)etyl]-fenoksyl][1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin:



[0408]

[0409] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,16; m/z funnet, 409,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

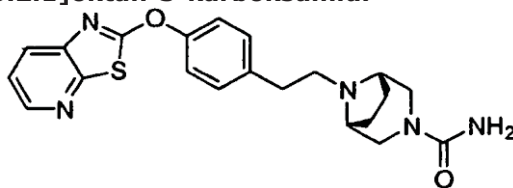
Eksempel 70: 5-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-heksahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)karboksamid.



[0410]

[0411] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z funnet, 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

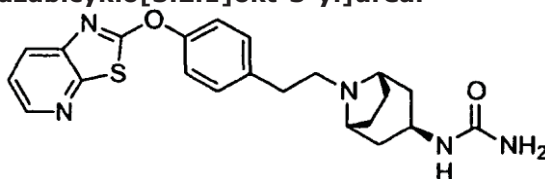
Eksempel 71: meso-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid.



[0412]

[0413] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,42 (dd, $J=4,8$, 1,5, 1H), 7,95 (dd, $J=8,1$, 1,5, 1H),
 5 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z funnet, 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

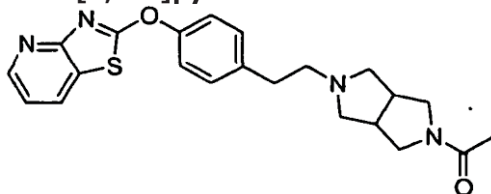
Eksempel 72: meso-1-[(3-endo)-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksyl)-fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]urea.



[0414]

[0415] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,42 (dd, $J=4,8$, 1,5, 1H), 7,95 (dd, $J=8,1$, 1,5, 1H),
 10 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, $J=8,3$,
 15 2H), 1,67 (d, $J=14,5$, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 423,17; m/z funnet,
 424,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

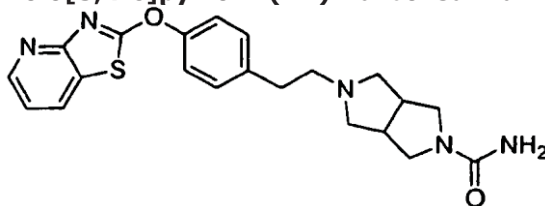
Eksempel 73: 2-{4-[2-(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1H)-yl)etyl]-fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0416]

[0417] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,04 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H),
 20 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,16; m/z funnet, 409,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

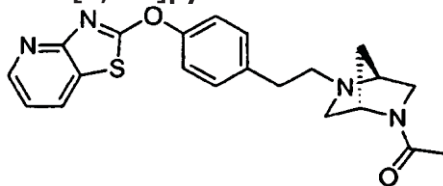
Eksempel 74: 5-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-heksahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1H)-karboksamid.



[0418]

[0419] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z funnet, 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

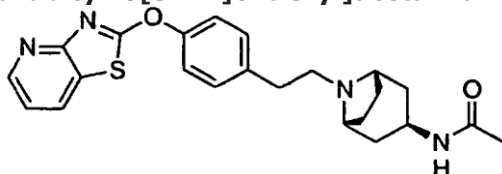
Eksempel 75: 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]etyl}-fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0420]

[0421] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₂₂H₂₂N₄O₂S, 394,15; *m/z* funnet, 395,1 [M+H]⁺.

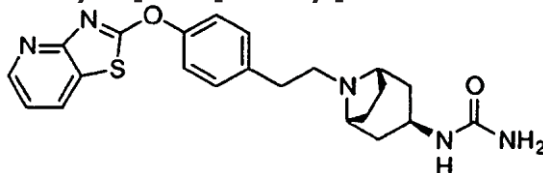
Eksempel 76: meso-*N*-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenyl]etyl}-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.



[0422]

[0423] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,58 (dd, *J*=4,8, 1,7, 1H), 8,03 (dd, *J*=7,9, 1,7, 1H), 7,36-7,29 (m, 4H), 7,22 (dd, *J*=7,9, 4,8, 1H), 5,82 (d, *J*=6,0, 1H), 4,12 (q, *J*=7,1, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,82 (dd, *J*=9,4, 6,7, 2H), 2,60 (dd, *J*=9,4, 6,8, 2H), 2,24 (ddd, *J*=14,7, 6,9, 3,7, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (q, *J*=6,8, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for C₂₃H₂₆N₄O₂S, 422,18; *m/z* funnet, 423,2 [M+H]⁺.

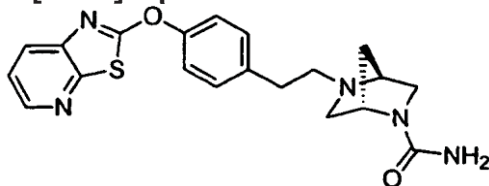
Eksempel 77: meso-1-[(3-*endo*)-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenyl]etyl}-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-yl]urea.



[0424]

[0425] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,57 (dd, *J*=4,9, 1,6, 1H), 8,03 (dd, *J*=7,9, 1,6, 1H), 7,39-7,27 (m, 4H), 7,22 (dd, *J*=7,9, 4,9, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,94-3,80 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,83 (dd, *J*=9,2, 6,8, 2H), 2,61 (dd, *J*=9,3, 6,7, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,82 (d, *J*=8,3, 2H), 1,67 (s, 2H). MS (ESI): masse beregnet for C₂₂H₂₅N₅O₂S, 423,13; *m/z* funnet, 424,1 [M+H]⁺.

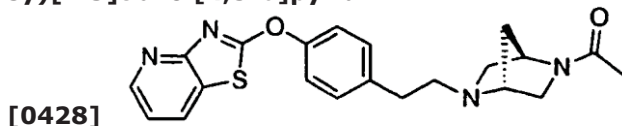
Eksempel 78: (1S,4S)-5-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.



[0426]

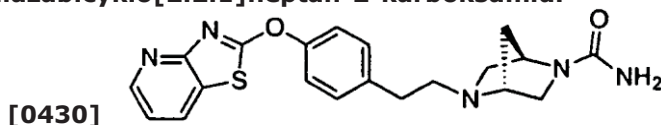
[0427] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,42 (dd, $J=4,8$, 1,5, 1H), 7,95 (dd, $J=8,1$, 1,5, 1H), 7,35 (dd, $J=8,1$, 4,8, 1H), 7,33-7,28 (m, 4H), 4,44 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,24 (dd, $J=8,8$, 2,1, 1H), 3,03 (dd, $J=9,5$, 1,8, 1H), 2,92-2,77 (m, 4H), 2,73 (d, $J=8,9$, 1H), 1,92 (d, $J=9,3$, 1H), 1,78 (d, $J=9,4$, 1H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 395,14; m/z funnet, 396,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 79: 2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etyl}-fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0429] Til en oppløsning av 2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]-etylmetansulfonat (500 mg, 1,42 mmol, 1 ekv.) og K_2CO_3 (196 mg, 1,42 mmol, 1 ekv.) i CH_3CN (14 mL) tilsatte man (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksylsyre-*tert*-butylester (340 mg, 1,7 mmol, 1,2 ekv.). Blandingen ble omrørt ved 80°C i 16 h, inndampet, fortynnet i CH_2Cl_2 (25 mL) og vasket med satd. aq. NaHCO_3 (2 x 25 mL). Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet. Rensing ved bruk av kolonnekromatografi (10% MeOH/ CH_2Cl_2) gav en olje (202 mg, 31%), som ble gjenoppløst i CH_2Cl_2 . Til denne oppløsning tilsatte man HCl (4 M i dioksan, 1,3 mL, 10 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 h og inndampet for å gi aminhydrokloridsaltet som et lyserødt fast stoff (100%). Til en oppløsning av dette aminhydrokloridsalt (164 mg, 0,42 mmol, 1 ekv.) og Et_3N (0,23 mL, 1,68 mmol, 4 ekv.) i CH_2Cl_2 (2,3 mL) tilsatte man eddiksyreanhydrid (0,14 mL, 0,63 mmol, 1,5 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 2 h, fortynnet med CH_2Cl_2 (15 mL) og vasket med satd. aq. NaHCO_3 (1 x 20 mL). Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet. Rensing ved bruk av kolonnekromatografi (30% MeOH/ CH_2Cl_2) gav produktet som en lyserød olje (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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z funnet, 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 80: (1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.

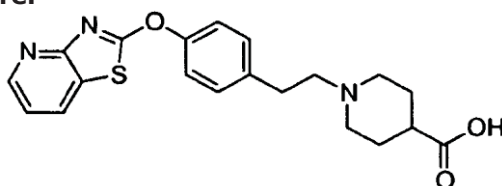


[0431] Til en oppløsning av 2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]-etylmetansulfonat (500 mg, 1,42 mmol, 1 ekv.) og K_2CO_3 (196 mg, 1,42 mmol, 1 ekv.) i CH_3CN (14 mL) tilsatte man (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksylsyre-*tert*-butylester (340 mg, 1,7 mmol, 1,2 ekv.). Blandingen ble omrørt ved 80°C i 16 h, inndampet, fortynnet i CH_2Cl_2 (25 mL) og vasket med satd. aq. NaHCO_3 (2 x 25 mL). Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet. Rensing ved bruk av kolonnekromatografi (10% MeOH/ CH_2Cl_2) gav en olje (202 mg, 31%), som ble gjenoppløst i CH_2Cl_2 . Til denne oppløsning tilsatte man HCl (4M i dioksan, 1,3 mL, 10 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 16 h og inndampet for å gi aminhydrokloridsaltet som et lyserødt fast stoff (100%). Til en oppløsning av dette aminhydrokloridsalt (164 mg, 0,42 mmol, 1 ekv.) og Et_3N (0,23 mL, 1,68 mmol, 4 ekv.) i

CH₂Cl₂ (2,3 mL) tilsatte man trimetylsilylisocyanat (0,08 mL, 0,63 mmol, 1,5 ekv.).

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 2 h, fortynnet med CH₂Cl₂ (15 mL) og vasket med satd. aq. NaHCO₃ (1 x 20 mL). Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet. Rensing ved bruk av kolonnekromatografi (40% MeOH/CH₂Cl₂) gav produktet som et elfenbenshvitt fast stoff (58 mg, 35%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,57 (dd, *J*=4,8, 1,7, 1H), 8,03 (dd, *J*=7,9, 1,7, 1H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,22 (dd, *J*=7,9, 4,8, 1H), 4,38 (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): masse beregnet for C₂₀H₂₁N₅O₂S, 395,14; *m/z* funnet, 396,1 [M+H]⁺.

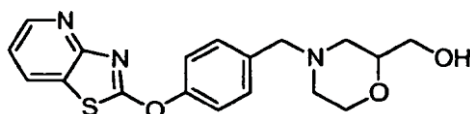
Eksempel 81: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-karboksylysyre.



[0432]

[0433] Til en oppløsning av etylisonipikoat (0,08 mL, 0,57 mmol, 1 ekv.) og 2-[4-([1.3]-tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etylmetansulfonat (200 mg, 0,57 mmol, 1 ekv.) i *tert*-amylalkohol (5 mL) tilsatte man K₂CO₃ (78 mg, 0,57 mmol, 1 ekv.). Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 80°C i 16 h. Rensing ved preparativ reversfase-HPLC gav etylestermellomproduktet som et elfenbenshvitt fast stoff (14 mg, 6%). Til en oppløsning av dette faste stoff i isopropanol (0,6 mL) tilsatte man vann (0,25 mL) og 1 M KOH (0,6 mL). Etter omrøring ved rt i 16 h, ble oppløsningen surgjort til pH 6 med 6N HCl, fortynnet med CH₂Cl₂ og ekstrahert med 25% isopropylalkohol/CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet for å gi produktet som et hvitt fast stoff (1,3 mg, 10%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,57-8,50 (m, 1H), 8,06 (dd, *J*=7,9, 1,6, 1H), 7,36 (q, *J*=8,8, 4H), 7,24 (dd, *J*=7,8, 4,9, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 6H), 2,39-2,18 (m, 4H), 1,75 (s, 3H). MS (ESI): masse beregnet for C₂₀H₂₁N₃O₃S, 383,13; *m/z* funnet, 384,1 [M+H]⁺.

Eksempel 82: {4-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]morfolin-2-yl}-metanol.

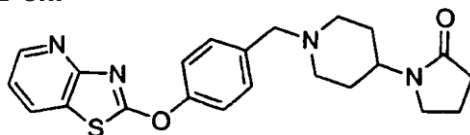


[0434]

[0435] Til en oppløsning av 4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzaldehyd (150 mg, 0,585 mmol) og morfolin-2-yl-metanol (82 mg, 0,702 mmol, 1,2 ekv.) i DCE (3,1 mL) tilsatte man natriumtriacetoksyborhydrid (211 mg, 0,995 mmol, 1,7 ekv.) i to porsjoner over 5 min. Blandingen ble fikk deretter stå under omrøring ved rt i 4 h. Blandingen ble deretter filtrert og renses ved bruk av preparativ reversfase-HPLC for å gi det ønskede produkt som en lysegul olje (116 mg, 56%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₁₈H₁₉N₃O₃S, 357,12; *m/z* funnet, 358,1 [M+H]⁺.

[0436] Eksempelene 83-105 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 82.

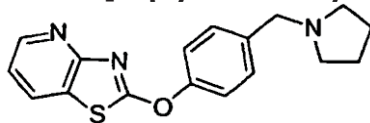
Eksempel 83: 1-{1-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}pyrrolidin-2-on.



[0437]

[0438] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,16; m/z funnet, 409,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

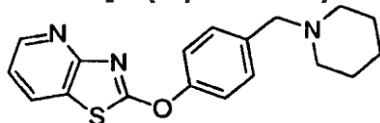
Eksempel 84: 2-[4-(Pyrrolidin-1-ylmetyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0439]

[0440] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$, 311,11; m/z funnet, 312,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

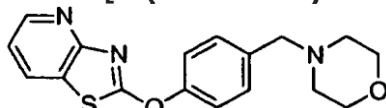
Eksempel 85: 2-[4-(Piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0441]

[0442] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$, 325,13; m/z funnet, 326,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

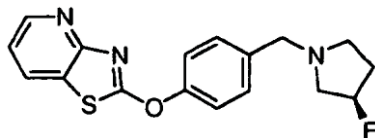
Eksempel 86: 2-[4-(Morfolin-4-ylmetyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0443]

[0444] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 327,14; m/z funnet, 328,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

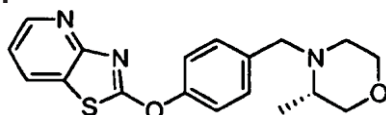
Eksempel 87: 2-(4-{[(3*R*)-3-Fluorpyrrolidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0445]

[0446] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{OS}$, 329,10; m/z funnet, 330,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

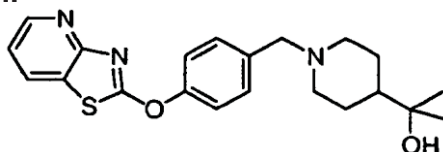
Eksempel 88: 2-(4-{[(3S)-3-Metylmorfolin-4-yl]metyl}fenoksy)[1.3]tiazol-[4,5-b]pyridin.



[0447]

[0448] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 341,12; m/z funnet, 342,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

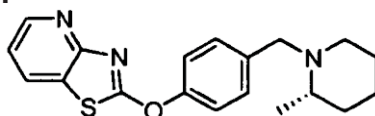
Eksempel 89: 2-{1-[4-([1.3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}propan-2-ol.



[0449]

[0450] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 383,17; m/z funnet, 384,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

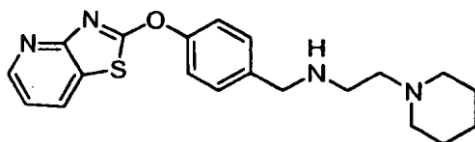
Eksempel 90: 2-(4-{[(2S)-2-Metylpiperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1.3]tiazol-[4,5-b]pyridin.



[0451]

[0452] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$, 339,14; m/z funnet, 340,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

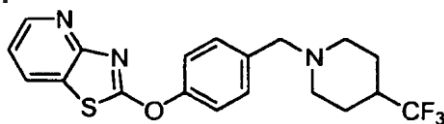
Eksempel 91: 2-Piperidin-1-yl-N-[4-([1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-etanamin.



[0453]

[0454] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$, 368,17; m/z funnet, 369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

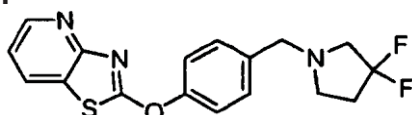
Eksempel 92: 2-(4-{[4-(Trifluormetyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1.3]tiazol-[4,5-*b*]pyridin.



[0455]

[0456] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,02 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H),
 5 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): masse
 beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$, 393,11; m/z funnet, 394,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

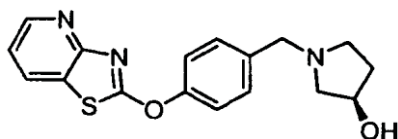
Eksempel 93: 2-{4-[(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1.3]tiazol-[4,5-*b*]pyridin.



[0457]

10 [0458] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$, 347,09; m/z
 funnet, 348,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

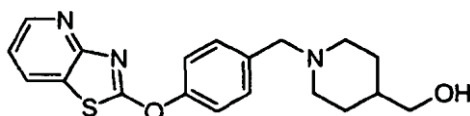
15 **Eksempel 94: (3*R*)-1-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]pyrrolidin-3-ol.**



[0459]

20 [0460] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$,
 327,10; m/z funnet, 328,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

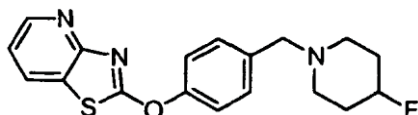
Eksempel 95: {1-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}-metanol.



25 [0461]

[0462] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 355,14; m/z funnet, 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

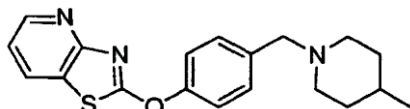
30 **Eksempel 96: 2-{4-[(4-Fluoropiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**



[0463]

[0464] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{OS}$, 343,12; m/z funnet, 344,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Eksempel 97: 2-{4-[(4-Metyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]-pyridin.**

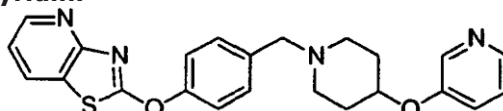


[0465]

[0466] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$, 339,14; m/z funnet, 340,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Eksempel 98: 2-(4-{[4-(Pyridin-3-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1.3]-tiazol[4,5-*b*]pyridin.

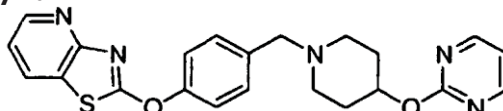


[0467]

[0468] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 418,16; m/z funnet, 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

20 **Eksempel 99: 2-(4-{[4-(Pyrimidin-2-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1.3]-tiazol[4,5-*b*]pyridin.**

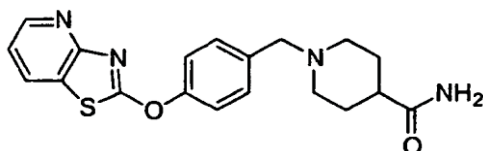


[0469]

[0470] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 419,15; m/z funnet, 420,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Eksempel 100: 1-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksamid.

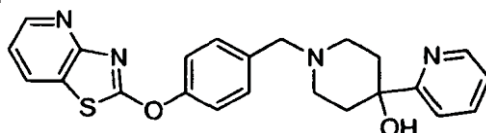


[0471]

[0472] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 368,13; m/z funnet, 369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

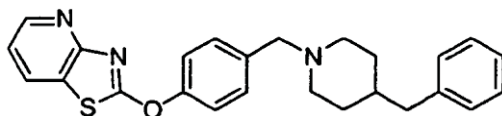
Eksempel 101: 4-Pyridin-2-yl-1-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-piperidin-4-ol.



[0473]

[0474] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 418,15; m/z funnet, 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

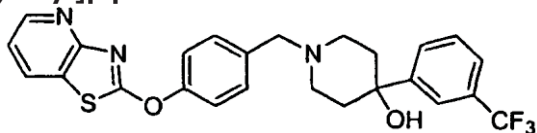
Eksempel 102: 2-{4-[(4-Benzylpiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0475]

[0476] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$, 415,17; m/z funnet, 416,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

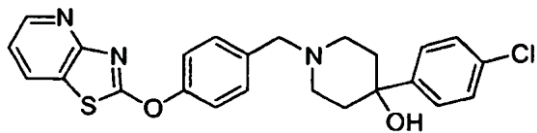
Eksempel 103: 1-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-4-ol.



[0477]

[0478] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 485,14; m/z funnet, 486,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

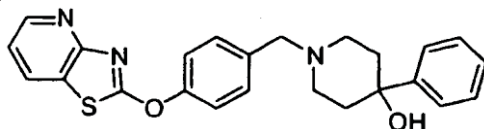
Eksempel 104: 4-(4-Klorfenyl)-1-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-piperidin-4-ol.



[0479]

[0480] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}\text{Cl}$, 451,11; m/z funnet, 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 105: 4-Fenyl-1-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-piperidin-4-ol.

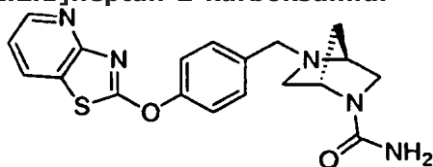


[0481]

[0482] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 417,17; m/z funnet, 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0483] Eksemplene 106-107 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 82, idet man brukte 50°C i stedet for rt.

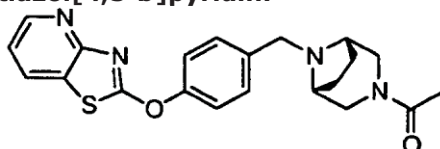
Eksempel 106: (1*S*,4*S*)-5-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.



[0484]

[0485] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 381,13; m/z funnet, 382,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

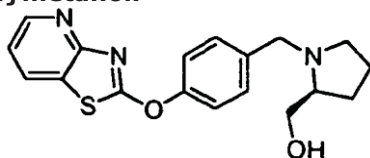
Eksempel 107: meso-2-(4-{[3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]lokt-8-yl]metyl}-fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0486]

[0487] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z funnet, 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 108: {(2*S*)-1-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-pyrrolidin-2-yl}metanol.



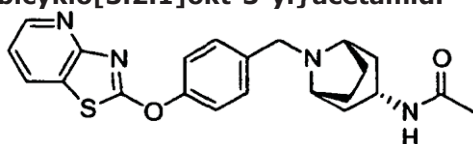
[0488]

[0489] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 82, idet man brukte de følgende forskjellige reaksjonsbetingelser: imindannelse ble utført i 8 h ved rt fulgt av oppvarming ved 80°C over natten før tilsetning av natriumtriacetoksyborhydrid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,04 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H), 7,42-7,37 (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): masse beregnet for $C_{18}H_{19}N_3O_2S$, 341,12; m/z funnet, 342,1 $[M+H]^+$.

[0490] Eksemplene 109-111 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 82, idet man brukte de følgende forskjellige reaksjonsbetingelser: imindannelse ble utført i 12 h ved rt før tilsetning av natriumtriacetoksyborhydrid.

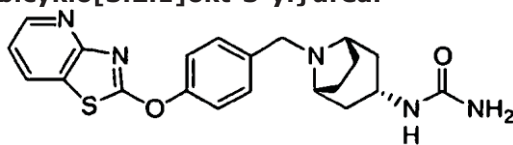
Eksempel 109: meso-N-{(3-ekso)-8-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid.



[0491]

[0492] 1H 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): masse beregnet for $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,2; m/z funnet, 409,2 $[M+H]^+$.

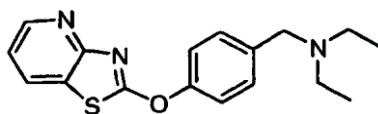
Eksempel 110: meso-1-{(3-ekso)-8-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}urea.



[0493]

[0494] 1H 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): masse beregnet for $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z funnet, 410,1 $[M+H]^+$.

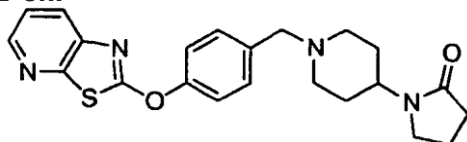
Eksempel 111: N-Etyl-N-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-etanamin.



[0495]

[0496] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 82, med tilsetning av eddiksyre. 1H 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): masse beregnet for $C_{17}H_{19}N_3OS$, 313,12; m/z funnet, 314,1 $[M+H]^+$.

Eksempel 112: 1-{1-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}pyrrolidin-2-on.

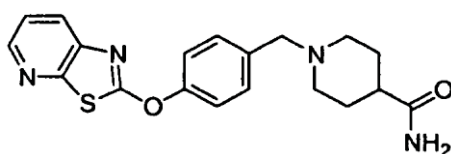


[0497]

[0498] Til en oppløsning av 2-[4-(klormetyl)fenoksy][1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridinhydroklorid (70 mg, 0,223 mmol) og 1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-on (64 mg, 0,379 mmol, 1,7 ekv.) i CH₃CN (1,3 mL) tilsatte man Et₃N (110 µL, 0,759 mmol, 3,4 ekv.). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring ved 60°C i 6 h. Oppløsningen ble avkjølt til rt, filtrert og renset ved bruk av preparativ reversfase-HPLC for å gi det ønskede produkt som et kremfarget fast stoff (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): masse beregnet for C₂₂H₂₄N₄O₂S, 408,16; *m/z* funnet, 409,2 [M+H]⁺.

[0499] Eksemplene 113-115 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 112.

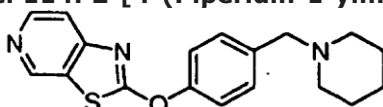
Eksempel 113: 1-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksamid.



[0500]

[0501] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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): masse beregnet for C₁₉H₂₀N₄O₂S, 368,13; *m/z* funnet, 369,1 [M+H]⁺.

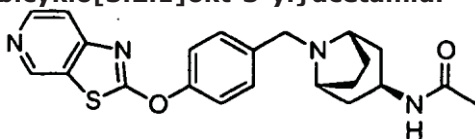
Eksempel 114: 2-[4-(Piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1.3]tiazol[5,4-*c*]pyridin.



[0502]

[0503] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₁₈H₁₉N₃OS, 325,13; *m/z* funnet, 326,1 [M+H]⁺.

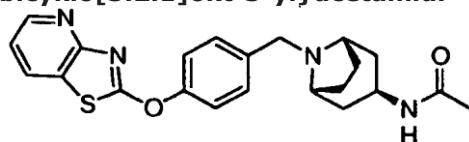
Eksempel 115: meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*c*]pyridin-2-yloksy)-benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid.



[0504]

[0505] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₂₂H₂₄N₄O₂S, 408,16; *m/z* funnet, 409,2 [M+H]⁺.

Eksempel 116: *meso-N*-{(3-endo)-8-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid.



[0506]

[0507] Til en suspensjon av 2-[4-(klormetyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridinhydroklorid (14,7 g, 1,0 ekv.) i CH₃CN (0,2 M) tilsatte man sekvensielt K₂CO₃ (13,6 g, pulver, 325 mesh; 2,1 ekv.) og *meso-N*-[(3-endo)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid (8,7 g, 51 mmol, 1,1 ekv.). Denne sistnevnte forbindelse ble syntetisert slik som det beskrives heri, eller kan erverves fra kommersielle kilder. Reaksjonsblandingen ble varmet opp ved tilbakeløpstemperatur i 3 h og avkjølt til rt. Noe av det ønskede produkt ble felt ut fra reaksjonsoppløsningen, som ble løst opp ved å tilsette CH₂Cl₂ (0,2 M i forhold til utgangsmaterialet). Det uoppløselige uorganiske salt ble avfiltrert og vasket med CH₂Cl₂. Filtratoppløsningen ble inndampet og residuet ble fordelt mellom CH₂Cl₂ og satd. aq. NaHCO₃-oppløsning (2,0 mol/L) (Den vandige opparbeidelsen ble utført for å fjerne mulige uorganiske saltresiduer, hvilket eventuelt ikke er nødvendig. Filtrering av K₂CO₃ mens det er varmt og direkte rekrySTALLISASJON kan forenkle opparbeidelsesprosedyren.). Det organiske sjikt ble tørket, inndampet og rekrySTALLISERT fra varmt CH₃CN (0,4 M i forhold til utgangsmaterialet) for å gi tittelforbindelsen. Modervæsken ble inndampet og rekrySTALLISERT på nytt fra varmt CH₃CN for å gi en ytterligere porsjon. Sammenslåing av porsjonene gav tittelforbindelsen (89%).

[0508] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₂₂H₂₄N₄O₂S, 408,16; *m/z* funnet, 409,2 [M+H]⁺.

[0509] I noen utførelser ble tittelforbindelsen syntetisert som følger:

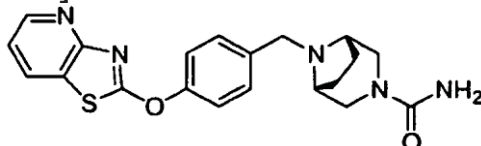
[0510] Kaliumkarbonat (3,096 kg, 22,4 mol) og *meso-N*-[(3-endo)-8-(4-hydroksybenzyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid (1,741 kg, 5,60 mol) ble tilsatt til acetonitril (23,939 kg). Den hvite suspensjon ble varmet opp til 60°C og omrørt i 90 min. Deretter ble 2-klortiazolpyridinhydroklorid (1,275 kg, 6,16 mol) tilsatt i én porsjon, hvilket førte til en endring av fargen til rødaktig rosa. Etter 4 h, ble temperaturen hevet til 63°C og blandingen ble holdt ved denne temperatur i 16 h og deretter ved 70°C i 3 h. Saltene ble fjernet ved filtrering (ved 70°C), og filterkaken ble vasket med varmt acetonitril (5,0 kg). Filtratet ble inndampet ved destillering (ved 50°C under vakuum) av 8,1 kg løsemiddel. Den dannede suspensjon ble avkjølt til 20°C i løpet av 90 min og deretter til 0°C i 2 h. Etter 2 h ved 0°C, ble produktet isolert ved sentrifugering, vasket med acetonitril (5,66 kg) og tørket under vakuum ved 60°C. Utbytte: 1,696 kg mørkerosa fast stoff (74%).

[0511] I noen utførelser ble suksinatsalter fremstilt som følger: *meso-N*-{(3-endo)-8-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid (950 g, 2,08 mol) ble løst opp i aceton (22,20 kg) ved tilbakeløpstemperaturen. Den røde oppløsning ble filtrert og omrørt ved 50-55°C. Ravsyre (261 g, 2,21 mol) ble løst opp i aceton (3,905 kg) ved 50°C. Den dannede klare oppløsning ble tilsatt til oppløsningen av *meso-N*-{(3-endo)-8-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid i løpet av 10 min. Etter omrøring i 10 min ved 50°C, tilsatte man podekrystaller av *meso-N*-{(3-endo)-8-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamidsuksinat, hvilket førte til start av krystallisasjon. Blanding ble holdt ved 50°C i 2 h, deretter avkjølt til 0°C med hastigheten 12°C/h og holdt ved 0°C over natten. Suksinatsaltet av tittelforbindelsen

ble isolert ved sentrifugering, vasket med aceton (5,0 kg, avkjølt til 0°C) og tørket under vakuum ved 50°C. Utbytte: 1047 g off-hvitt fast stoff (95%).

[0512] I noen utførelser ble salter av tittelforbindelsen ovenfor fremstilt ved å tilsette malonsyre (1 ekv.) til forbindelsen i metanol/metyletylketon; tilsetning av benzosyre (1 ekv.) til forbindelsen i metanol/acetonitril; eller tilsetning av ravsyre (1 ekv.) til forbindelsen i aceton for å gi henholdsvis et malonat-, benzoat- eller suksinatsalt. Noen utførelser av forbindelser ifølge denne oppfinnelse ble fremstilt i form av hydroklorider, fosfater og sulfater, som ble identifisert som solvaterte salter. Enda andre utførelser ble fremstilt i form av fumarater.

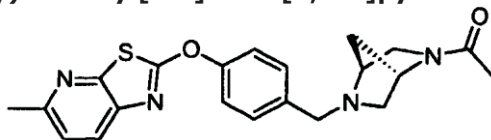
Eksempel 117: meso-8-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid.



[0513]

[0514] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 116. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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): masse beregnet for C₂₀H₂₁N₅O₂S: 395,14; *m/z* funnet, 396,1 [M+H]⁺.

Eksempel 118: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenoksy)-5-metyl[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.

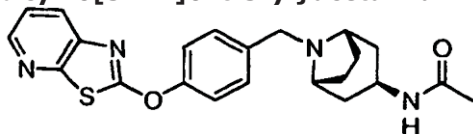


[0515]

[0516] Til natrium-4-{[(1*S*,4*S*)-5-acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenolat (170 mg, 0,63 mmol) tilsatte man 2-klor-5-metyl[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin (117 mg, 0,63 mmol) og DMF (6,3 mL). Oppløsningen ble omrørt i 16 h, filtrert og rensed ved preparativ reversfase-HPLC for å gi det ønskede produkt (140 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₂₁H₂₂N₄O₂S, 394,15; *m/z* funnet, 395,1 [M+H]⁺.

[0517] Eksemplene 119-128 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 118.

Eksempel 119: meso-*N*-{(3-*endo*)-8-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)-benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid.

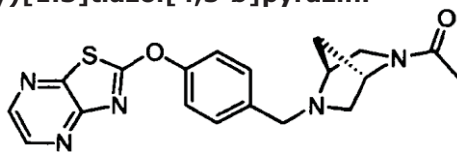


[0518]

[0519] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z funnet, 409,2 $[M+H]^+$.

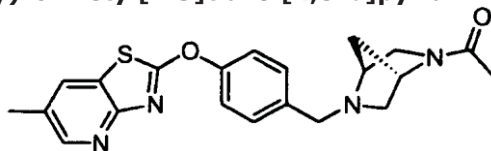
Eksempel 120: 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-b]pyrazin.



[0520]

[0521] 1H 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): masse beregnet for $C_{19}H_{19}N_5O_2S$, 381,13; m/z funnet, 382,2 $[M+H]^+$.

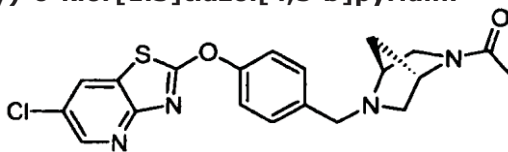
Eksempel 121: 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenoksy)-6-metyl[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.



[0522]

[0523] 1H 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): masse beregnet for $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z funnet, 395,1 $[M+H]^+$.

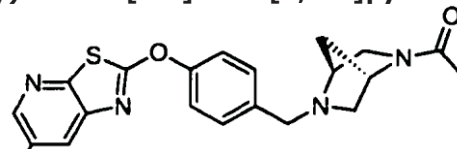
Eksempel 122: 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenoksy)-6-klor[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.



[0524]

[0525] 1H 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): masse beregnet for $C_{20}H_{19}ClN_4O_2S$, 414,09; m/z funnet, 415,1 $[M+H]^+$.

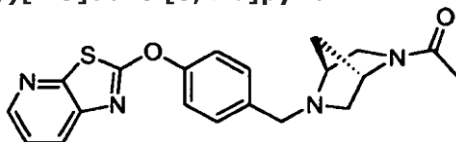
Eksempel 123: 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenoksy)-6-fluor[1.3]tiazol[5,4-b]pyridin.



[0526]

[0527] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$, 398,12; m/z funnet, 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

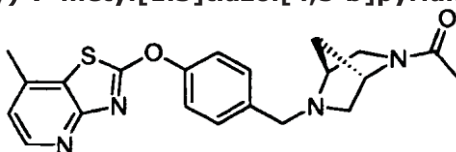
Eksempel 124: 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenoksy)[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.



[0528]

[0529] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 380,13; m/z funnet, 381,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

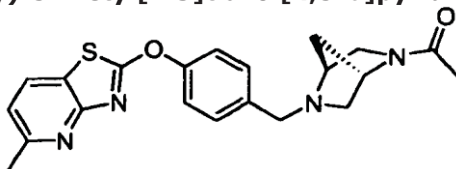
Eksempel 125: 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenoksy)-7-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0530]

[0531] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z funnet, 395,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

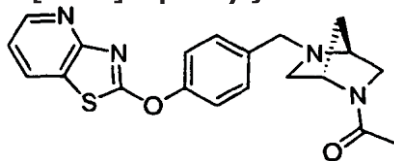
Eksempel 126: 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenoksy)-5-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0532]

[0533] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z funnet, 395,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 127: 1-((1S,4S)-5-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)etanon.



[0534]

[0535] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 380,13; m/z funnet, 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0536] I noen fremgangsmåter, ble tittel forbindelsen syntetisert ved bruk av den følgende prosedyre:

Trinn A: 4-(Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-benzaldehyd.

[0537] Til en 1 liters, rundbunnet, 3-halset kolbe utstyrt med opphengt mekanisk røreverk, dynamisk nitrogeninnløp og varmeprobe tilsatte man 2-klortiazol[4,5-*b*]pyridin (51,41 g, 0,248 mol), K_2CO_3 (38,0 g, 0,275 mol) og CH_3CN (400 mL). Den dannede oppslemming ble modnet ved rt i 1 h. 4-Hydroksybenzaldehyd (30,4 g, 0,248 mol) ble deretter tilsatt til reaksjonsblandingen, fulgt av K_2CO_3 (38,0 g, 0,275 mol). Den dannede oppslemming ble fortynnet med ytterligere CH_3CN (100 mL), varmet opp til tilbakeløpstemperaturen og modnet i 3,5 h. Oppløsningen ble avkjølt til 50°C og filtrert. Den uorganiske kake ble vasket med CH_3CN (2 x 100 mL). Vaskevannene ble tilsatt til filtratet. Filtratet ble inndampet inntil man observerte kimdannelse (fjerning av 350 mL CH_3CN var nødvendig). Den dannede oppslemming ble varmet opp til tilbakeløpstemperatur og langsomt avkjølt til rt under en modning over natten. Den dannede oppslemming ble avkjølt til 2°C og filtrert. Kaken ble overført til en vakuumnovn og tørket ved 55°C i 16 h for å gi 4-(tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-benzaldehyd (51,6 gram, 0,201 mol) som et oransjerødt pulver. Modervæsken ble inndampet og man erholdt en ytterligere porsjon 4-(tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-benzaldehyd (6,2 g, 0,024 mol) ved rekrySTALLISASJON fra 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): masse beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 256,03; m/z funnet, 257,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Trinn B: 1-((1S,4S)-5-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)etanon.

[0538] Til en 1 liters rundbunnet, 3-halset kolbe utstyrt med magnetisk omrøring, dynamisk nitrogeninnløp og termoprobe tilsatte man 1-((1S,4S)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)etanonhydroklorid (53,3 g, 0,302 mol), DCE (250 mL) og Et_3N (100 mL, 1,006 mol). Kolben ble varmet opp til 50°C og innholdet modnet i 20 min. Ytterligere 100 mL DCE ble tilsatt for å forenkle omrøringen. Oppløsningen ble avkjølt til 40°C og oppløsningen ble deretter tilført via kanyle til en 2 liters rundbunnet, 3-halset kolbe utstyrt med opphengt mekanisk røreverk, dynamisk nitrogeninnløp og varmeprobe som inneholdt 4-(tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-benzaldehyd (51,6 gram, 0,201 mol) løst opp i DCE (100 mL). Den 1 liters rundbunnede kolbe ble skylt med DCE (100 mL). Skyllvannet ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Den dannede dypt lilla oppløsning ble modnet ved rt i 2,5 h. Deretter tilsatte man natriumtriacetoksyborohydridet (72,5 g, 0,342) i 4 like porsjoner i løpet av et fire timers tidsrom. Så snart tilsetningen var

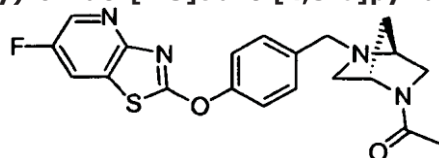
fullført, modnet man den dannede oppløsning ved rt over natten. Reaksjonen ble stanset ved langsom tilsetning av vann (1 L) over et 10 minutters tidsrom. Etter ytterligere 30 minutters omrøring, ble oppløsningen filtrert for å fjerne et fint "rag layer" av felning. Sjøktene ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med DCE (1 x 500 mL). De organiske sjikt ble slått sammen, vasket med saltvann, tørket over MgSO_4 , filtrert og inndampet for å gi råprodukt som en tykk brun olje. Råproduktet ble suspendert i EtOAc (500 mL), varmet opp til 70°C og avkjølt langsomt til rt. Den dannede oppslemming ble filtrert, og filtratet ble inndampet for å gi 1-{5-[4-(tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl}-etanon (67,2 g, 0,177 mol) som et brunt glass. MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 380,13; m/z funnet, 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Trinn C: 1-{((1*S*,4*S*)-5-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)}etanonhydroklorid.

[0539] Til en 500 ml rundbunnet kolbe utstyrt med magnetisk omrøring tilsatte man ubehandlet 1-{((1*S*,4*S*)-5-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)}etanon (35,1 g, 0,092 mol) og 1,25M HCl i EtOH (73,8 mL, 0,092 mol). Den dannede oppløsning ble fortynnet med EtOH (25 mL). Oppløsningen ble varmet opp til 50°C i 20 min og deretter langsomt avkjølt inntil man beholdt en oppslemming som det ikke gikk å omrøre. Oppslemmingen ble fortynnet med EtOH (100 mL) og varmet opp til 50°C. Oppslemmingen ble modnet i 30 min, langsomt avkjølt til rt og filtrert. Den kremfargede kake ble overført til en 60°C vakuumovn hvor den ble tørket i 16 h. Etter tørking beholdt man 1-{((1*S*,4*S*)-5-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)}etanonhydroklorid (29,2 g, 0,0700 mol) som et beige/rødt fast stoff. Det tørre faste stoff ble tilsatt til en 1 liters rundbunnet kolbe utstyrt med magnetisk omrøring og fortynnet med aceton (300 mL). Oppløsningen ble varmet opp til 55°C og modnet i 30 min. Oppslemmingen ble deretter langsomt avkjølt til 2°C og filtrert. Kaken ble overført til en 70°C vakuumovn, hvor den ble tørket i 18 h. 1-{((1*S*,4*S*)-5-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)}etanonhydrokloridet (26,1 g, 0,0625 mol) ble beholdt som et kremfarget, fritt flytende pulver. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 380,13; m/z funnet, 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 57,62; H, 5,08; N, 13,44; Cl, 8,50; S, 7,69. Funnet: C, 54,97; H, 5,25; N, 12,78; Cl, 8,28; S, 7,43 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 1,05 \text{H}_2\text{O}$).

[0540] I noen utførelser ble tittelforbindelsen fremstilt i saltform, så som hydroklorider, medregnet hydraterede hydroklorider, så som monohydratet.

Eksempel 128: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenoksy)-6-fluor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



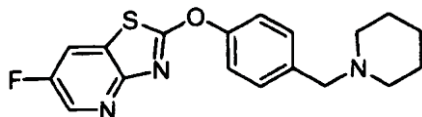
[0541]

[0542] ^1H 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): masse beregnet for $C_{20}H_{19}FN_4O_2S$, 398,12; m/z funnet, 399,10 $[M+H]^+$.

[0543] Eksemplene 129-130 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 118, idet man brukte Cs_2CO_3 og det passende fenol i stedet for natriumfenolat som utgangsmateriale.

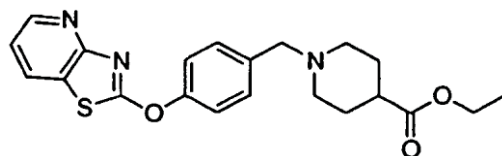
Eksempel 129: 6-Fluor-2-[4-(piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]-pyridin.



[0544]

[0545] 1H 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): masse beregnet for $C_{18}H_{18}FN_3OS$, 343,12; m/z funnet, 344,10 $[M+H]^+$.

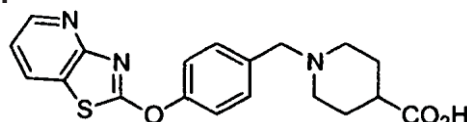
Eksempel 130: Etyl-1-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksylat.



[0546]

[0547] 1H 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): masse beregnet for $C_{21}H_{23}N_3O_3S$, 397,15; m/z funnet, 398,2 $[M+H]^+$.

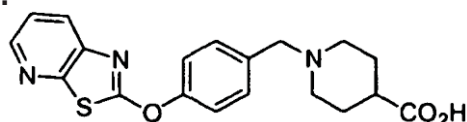
Eksempel 131: 1-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksylsyre.



[0548]

[0549] Til en oppløsning av etyl-1-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-piperidin-4-karboksylat (97 mg, 0,24 mmol) i isopropylalkohol (750 μ L) tilsatte man 1 N KOH (240 μ L). Blandingen fikk stå under omrøring ved rt i 2 h. Reaksjonsblandingen ble deretter helt i vann (20 mL) og gjort basisk til pH 9. Den dannede oppløsning ble ekstrahert med en 1:1-oppløsning av $CHCl_3$ /isopropylalkohol (2 x 30 mL). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen (38 mg, 43%). 1H 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): masse beregnet for $C_{19}H_{19}N_3O_3S$, 369,12; m/z funnet, 370,2 $[M+H]^+$.

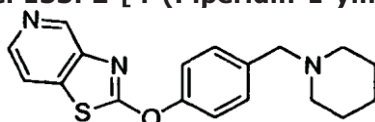
Eksempel 132: 1-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksylsyre.



[0550]

[0551] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 131. ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 369,12; m/z funnet, 370,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

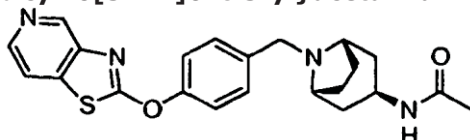
Eksempel 133: 2-[4-(Piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-c]pyridin.



[0552]

[0553] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 112. ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$, 325,44; m/z funnet, 326,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

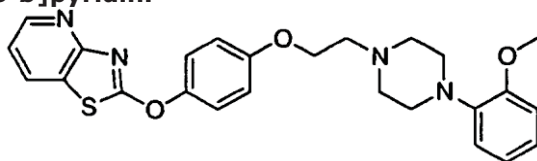
Eksempel 134: meso-N-{(3-endo)-8-[4-([1.3]Tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)-benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid.



[0554]

[0555] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 112. ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,53; m/z funnet, 409,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

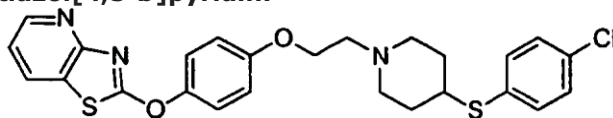
Eksempel 135: 2-(4-{2-[4-(2-Metoksyfenyl)piperazin-1-yl]etoksy}fenoksy)-[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.



[0556]

[0557] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 1. ^1H NMR (500MHz, 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): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 462,17; m/z funnet, 463,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

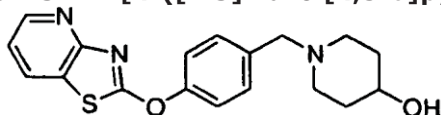
Eksempel 136: 2-[4-(2-{4-[(4-Klorfenyl)sulfanyl]piperidin-1-yl}etoksy)-fenoksy][1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.



[0558]

[0559] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 1, ved bruk av mer *N,N*-diisopropyletylamin (3,5 ekv.) og mer av det passende amin (3,2 ekv.). ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, 497,1; m/z funnet, 498,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

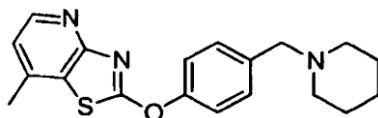
Eksempel 137: 1-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-ol.



[0560]

[0561] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 82, ved bruk av mer natriumtriacetoksyborhydrid (3,2 ekv.) og mer av det passende amin (1,7 ekv.) samt å justere reaksjonstemperaturen til 50°C i 16 h etter omrøring ved rt i 5 h. ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 341,1; m/z funnet, 342,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

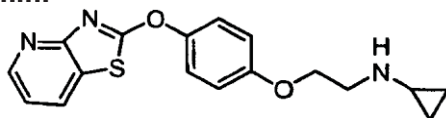
Eksempel 138: 7-Metyl-2-[4-(piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]-pyridin.



[0562]

[0563] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 130. ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$, 339,14; m/z funnet, 340,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 139: *N*-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-cyklopropanamin.

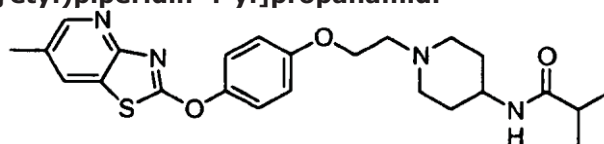


[0564]

[0565] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 1. ^1H NMR (500MHz, 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): masse beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 327,1; m/z funnet, 328,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0566] Eksemplene 140-254 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med forrige eksempler.

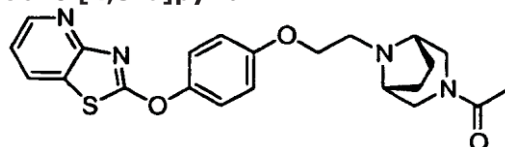
Eksempel 140: 2-Metyl-*N*-[1-(2-{4-[(6-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-oksy]fenoksy}etyl)piperidin-4-yl]propanamid.



[0567]

[0568] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 454,20; m/z funnet, 455,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

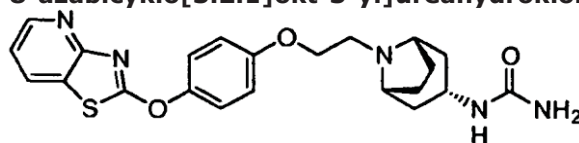
Eksempel 141: *meso*-2-{4-[2-(3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl)etoksy]-fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0569]

[0570] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 424,16; m/z funnet, 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

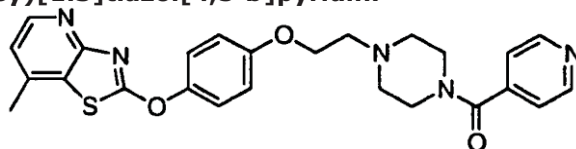
Eksempel 142: *meso*-1-[(3-*ekso*)-8-{2-[4-[(1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]ureahydroklorid.



[0571]

[0572] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 439,17; m/z funnet, 440,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

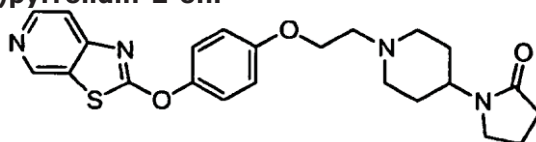
Eksempel 143: 7-Metyl-2-(4-{2-[4-(pyridin-4-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]-etoksy}fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0573]

[0574] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 475,17; m/z funnet, 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

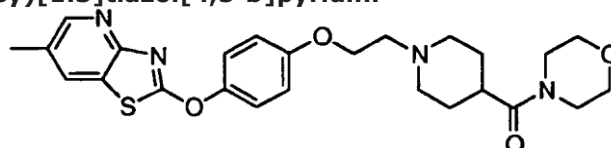
Eksempel 144: 1-(1-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on.



[0575]

[0576] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 438,17; m/z funnet, 439,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

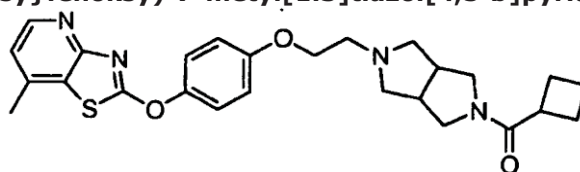
Eksempel 145: 6-Metyl-2-(4-{2-[4-(morfolin-4-ylkarbonyl)piperidin-1-yl]-etoksy}fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.



[0577]

[0578] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 482,20; m/z funnet, 483,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

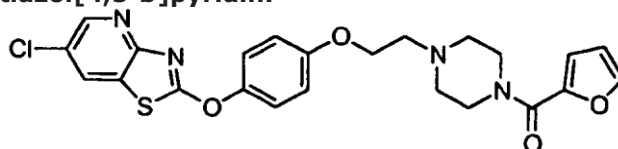
Eksempel 146: 2-(4-{2-[5-(Cyklobutylkarbonyl)heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]etoksy}fenoksy)-7-metyl[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.



[0579]

[0580] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 478,20; m/z funnet, 479,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

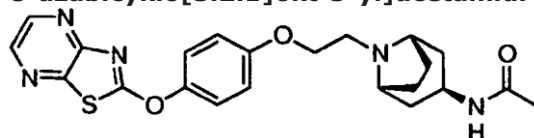
Eksempel 147: 6-Klor-2-(4-{2-[4-(furan-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]etoksy}-fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.



[0581]

[0582] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$, 484,10; m/z funnet, 485,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

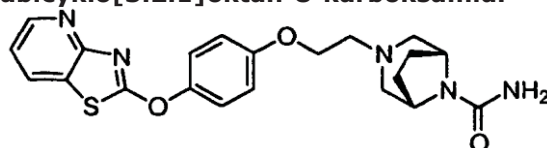
Eksempel 148: meso-N-[(3-endo)-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.



[0583]

[0584] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 439,17; m/z funnet, 440,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

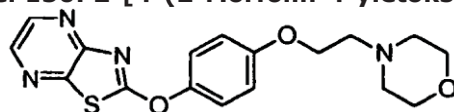
Eksempel 149: meso-3-{2-(4-([1.3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]-etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid.



[0585]

[0586] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 425,152160644531; m/z funnet, 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

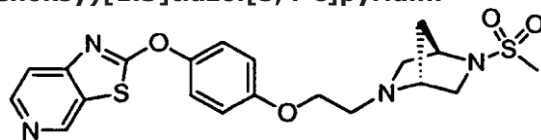
Eksempel 150: 2-[4-(2-Morfolin-4-yloksy)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-b]pyrazin.



[0587]

[0588] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 358,11; m/z funnet, 359,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

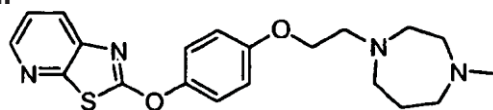
Eksempel 151: 2-(4-{2-[(1R,4R)-5-(Metylsulfonyl)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etoksy}fenoksy)[1.3]tiazol[5,4-c]pyridin.



[0589]

[0590] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$, 446,11; m/z funnet, 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 152: 2-{4-[2-(4-Metyl-1,4-diazepan-1-yl)etoksy]fenoksy}[1.3]tiazol[5,4-b]pyridin.

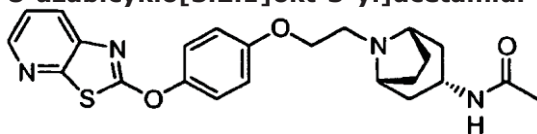


[0591]

[0592] ^1H 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):masse beregnet for $C_{20}H_{24}N_4O_2S$, 384,16; m/z funnet, 385,1 $[M+H]^+$.

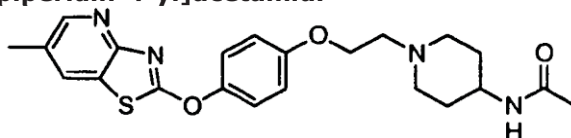
Eksempel 153: meso-N-[(3-ekso)-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.



[0593]

[0594] 1H 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): masse beregnet for $C_{23}H_{26}N_4O_3S$, 438,17; m/z funnet, 439,1 $[M+H]^+$.

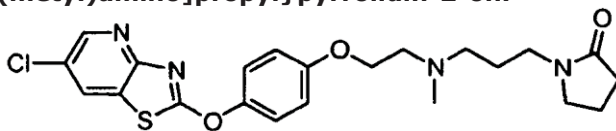
Eksempel 154: N-[1-(2-{4-[(6-Metyl[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]-fenoksy}etyl)piperidin-4-yl]acetamid.



[0595]

[0596] 1H 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): masse beregnet for $C_{22}H_{26}N_4O_3S$, 426,17; m/z funnet, 427,1 $[M+H]^+$.

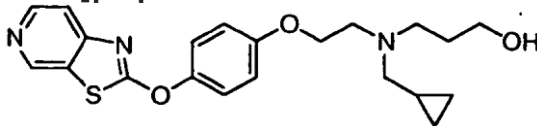
Eksempel 155: 1-{3-[(2-{4-[(6-Klor[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]-fenoksy}etyl)(metyl)amino]propyl}pyrrolidin-2-on.



[0597]

[0598] 1H 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 (brs, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $C_{22}H_{25}ClN_4O_3S$, 460,13; m/z funnet, 461,1 $[M+H]^+$.

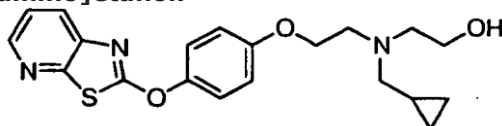
Eksempel 156: 3-[(Cyklopropylmetyl){2-[4-([1.3]tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}amino]propan-1-ol.



[0599]

[0600] 1H 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): masse beregnet for $C_{21}H_{25}N_3O_3S$, 399,16; m/z funnet, 400,1 $[M+H]^+$.

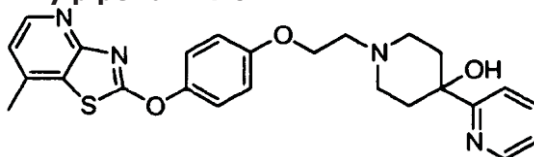
Eksempel 157: 2-[(Cyklopropylmetyl){2-[4-([1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}amino]etanol.



[0601]

[0602] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 385,15; m/z funnet, 386,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

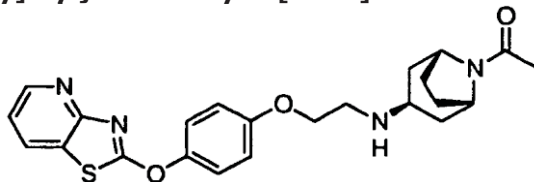
Eksempel 158: 1-(2-{4-[(7-Metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}-etyl)-4-pyridin-2-yl)piperidin-4-ol.



[0603]

[0604] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 462,17; m/z funnet, 463,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

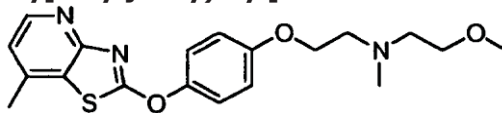
Eksempel 159: meso-(3-endo)-8-Acetyl-*N*-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oktan-3-amin.



[0605]

[0606] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 438,17; m/z funnet, 439,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

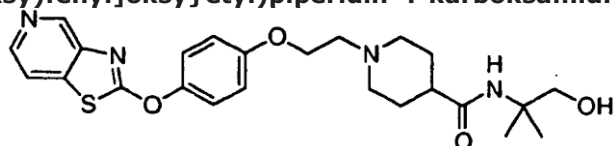
Eksempel 160: *N*-Metyl-2-(metyloksy)-*N*-[2-({4-[(7-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}oksy)etyl]etanamin.



[0607]

[0608] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 373,15; m/z funnet, 374,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

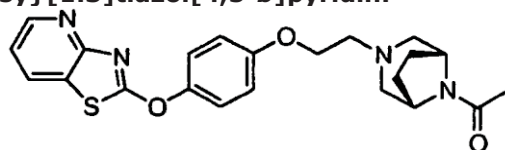
Eksempel 161: *N*-(2-Hydroksy-1,1-dimetyletyl)-1-(2-{[4-([1.3]tiazol[4,5-*c*]-pyridin-2-yloksy)fenyl]oksy}etyl)piperidin-4-karboksamid.



[0609]

[0610] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 470,20; m/z funnet, 471,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

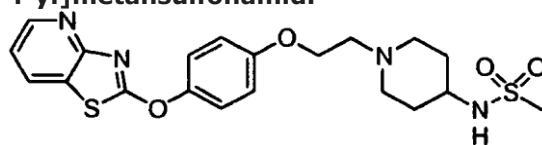
Eksempel 162: *meso*-2-{[4-({2-[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]etyl})oksy]fenyl]oksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0611]

[0612] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 424,16; m/z funnet, 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

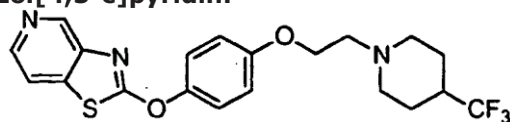
Eksempel 163: *N*-[1-(2-{[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]oksy}-etyl)piperidin-4-yl]metansulfonamid.



[0613]

[0614] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$, 448,12; m/z funnet, 449,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

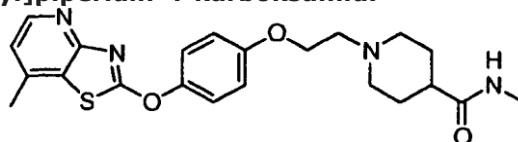
Eksempel 164: 2-{[4-({2-[4-(Trifluormetyl)piperidin-1-yl]etyl})oksy]fenyl]oksy}[1.3]tiazol[4,5-*c*]pyridin.



[0615]

[0616] ^1H 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):masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 423,12; m/z funnet, 424,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

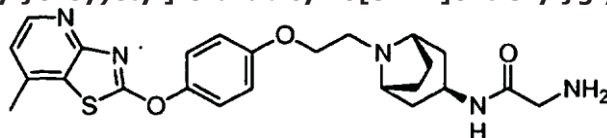
Eksempel 165: N-Metyl-1-[2-({4-[(7-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]-fenyl}oksy)etyl]piperidin-4-karboksamid.



[0617]

[0618] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 426,17; m/z funnet, 427,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

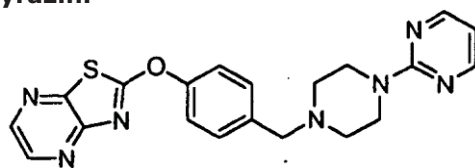
Eksempel 166: meso-N-{{(3-endo)-8-[2-({4-[(7-Metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}oksy)etyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}glykinamidhydroklorid.



[0619]

[0620] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 467,20; m/z funnet, 468,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

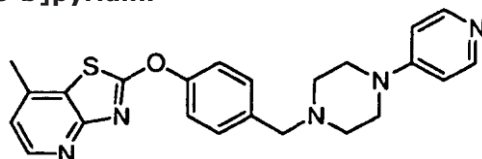
Eksempel 167: 2-({4-[(4-Pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]fenyl}oksy)[1.3]-tiazol[4,5-*b*]pyrazin.



[0621]

[0622] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{OS}$, 405,14; m/z funnet, 406,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

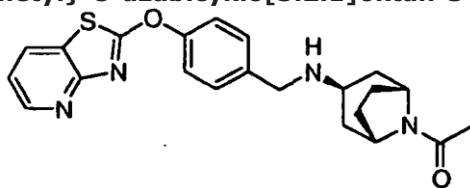
Eksempel 168: 7-Metyl-2-({4-[(4-pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl]fenyl}oksy)-[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0623]

[0624] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$, 417,16; m/z funnet, 418,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

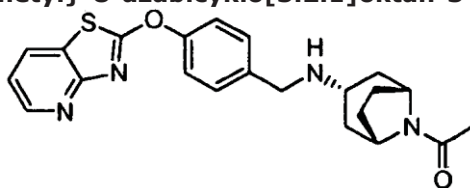
Eksempel 169: *meso*-(3-*endo*)-8-Acetyl-*N*-{4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin.



[0625]

[0626] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,16; m/z funnet, 409,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

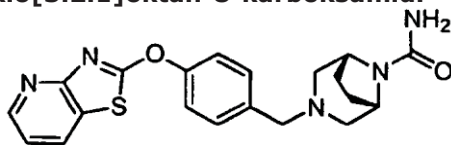
Eksempel 170: *meso*-(3-*ekso*)-8-Acetyl-*N*-{4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin.



[0627]

[0628] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,16; m/z funnet, 409,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

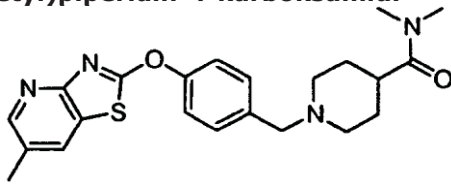
Eksempel 171: *meso*-3-{4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid.



[0629]

[0630] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 395,14; m/z funnet, 396,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

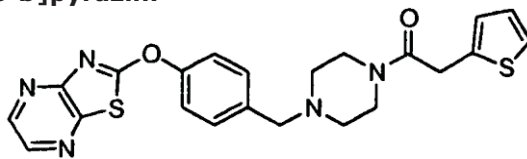
Eksempel 172: *N,N*-Dimetyl-1-({4-[(6-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-oksy]fenyl}metyl)piperidin-4-karboksamid.



[0631]

[0632] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 410,18; m/z funnet, 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

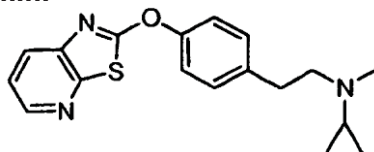
Eksempel 173: 2-[(4-{[4-(2-Tienylacetyl)piperazin-1-yl]metyl}fenyl)oksy]-[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyrazin.



[0633]

[0634] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$, 451,11; m/z funnet, 452,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

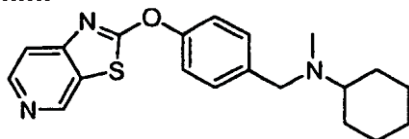
Eksempel 174: *N*-Etyl-*N*-{2-[4-([1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-cyklopropanamin.



[0635]

[0636] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$, 339,14; m/z funnet, 340,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

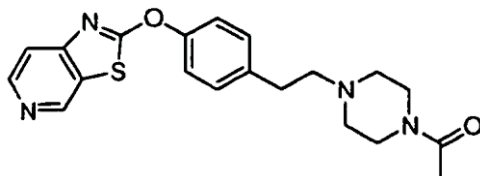
Eksempel 175: *N*-Metyl-*N*-[4-([1.3]tiazol[5,4-*c*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-cykloheksanamin.



[0637]

[0638] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$, 353,16; m/z funnet, 354,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

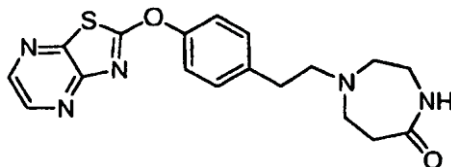
Eksempel 176: 2-{4-[2-(4-Acetylpiperazin-1-yl)etyl]fenoksy}[1.3]tiazol[5,4-*c*]pyridin.



[0639]

[0640] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 382,15; m/z funnet, 405,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

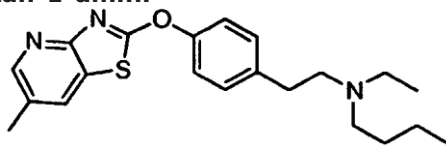
Eksempel 177: 1-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyrazin-2-yloksy)fenyl]etyl}-1,4-diazepan-5-on.



[0641]

[0642] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 369,13; m/z funnet, 370,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

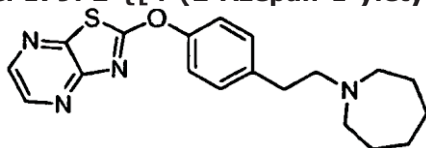
Eksempel 178: *N*-Etyl-*N*-(2-{4-[(6-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]-fenyl}etyl)butan-1-amin.



[0643]

[0644] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS}$, 369,19; m/z funnet, 370,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

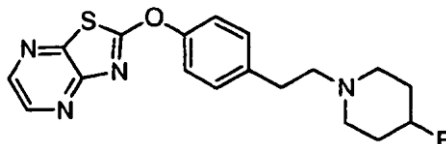
Eksempel 179: 2-{[4-(2-Azepan-1-yletyl)fenyl]oksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyrazin.



[0645]

[0646] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$, 354,15; m/z funnet, 355,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

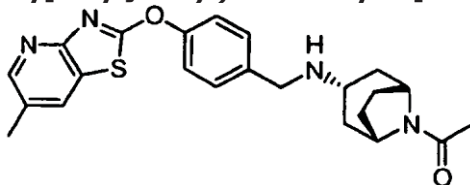
Eksempel 180: 2-({4-[2-(4-Fluorpiperidin-1-yl)etyl]fenyl}oksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyrazin.



[0647]

[0648] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{OS}$, 358,13; m/z funnet, 359,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

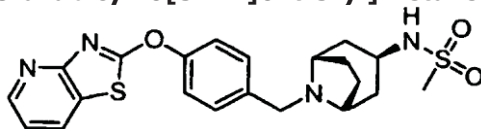
Eksempel 181: *meso*-(3-*ekso*)-8-Acetyl-*N*-({4-[(6-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}metyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin.



[0649]

[0650] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z funnet, 423,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

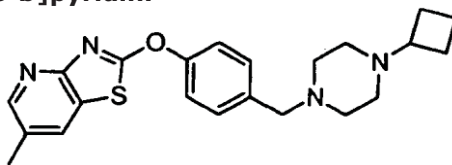
Eksempel 182: *meso*-*N*-[(3-*endo*)-8-{[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]-fenyl}metyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]metansulfonamid.



[0651]

[0652] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, 444,13; m/z funnet, 445,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Eksempel 183: 2-({4-[(4-Cyklobutylpiperazin-1-yl)metyl]fenyl}oksy)-6-metyl-[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**

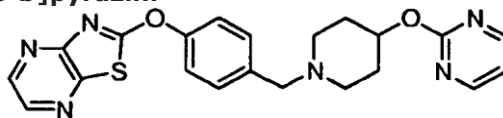


[0653]

[0654] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$, 394,18; m/z funnet, 395,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Eksempel 184: 2-[(4-{[4-(Pyrimidin-2-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenyl)oksy]-[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyrazin.

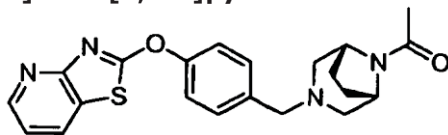


[0655]

[0656] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 420,14; m/z funnet, 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Eksempel 185: meso-2-[(4-{[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]metyl}-fenyl)oksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.

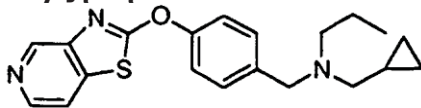


[0657]

[0658] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z funnet, 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

25 **Eksempel 186: *N*-(Cyklopropylmetyl)-*N*-{4-([1.3]tiazol[4,5-*c*]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}propan-1-amin.**

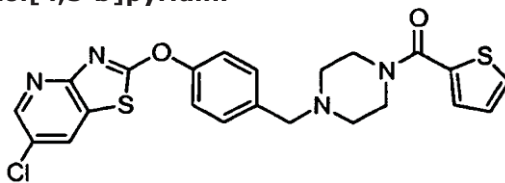


[0659]

[0660] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$, 353,16; m/z funnet, 354,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

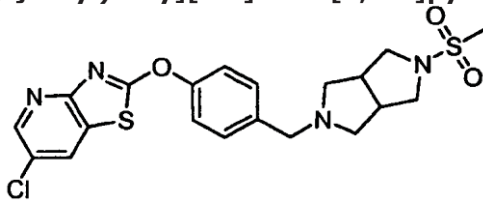
Eksempel 187: 6-Klor-2-[(4-{[4-(2-tienylkarbonyl)piperazin-1-yl]metyl}fenyl)-oksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0661]

[0662] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₂₂H₁₉ClN₄O₂S₂, 470,06; m/z funnet, 471,0 [M+H]⁺.

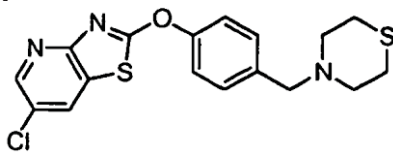
Eksempel 188: 6-Klor-2-[(4-{[5-(metylsulfonyl)heksahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1H)-yl]metyl}fenyl)oksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0663]

[0664] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₂₀H₂₁ClN₄O₃S₂, 464,07; m/z funnet, 465,1 [M+H]⁺.

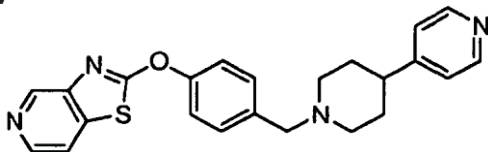
Eksempel 189: 6-Klor-2-{[4-(tiomorfolin-4-ylmetyl)fenyl]oksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0665]

[0666] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₁₇H₁₆ClN₃OS₂, 377,04; m/z funnet, 378,9 [M+H]⁺.

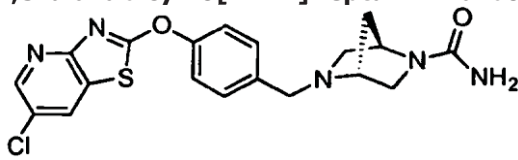
Eksempel 190: 2-({4-[(4-Pyridin-4-ylpiperidin-1-yl)metyl]fenyl}oksy)[1.3]-tiazol[4,5-*c*]pyridin.



[0667]

[0668] ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 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): masse beregnet for C₂₃H₂₂N₄OS, 402,15; m/z funnet, 403,1 [M+H]⁺.

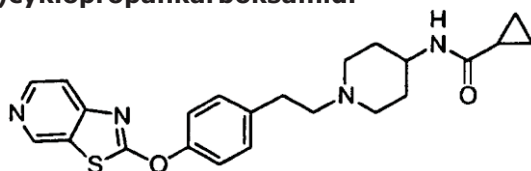
Eksempel 191: (1*R*,4*R*)-5-({4-[(6-Klor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]-fenyl}metyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.



[0669]

[0670] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$, 415,09; m/z funnet, 416,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Eksempel 192: *N*-(1-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*c*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-piperidin-4-yl)cyklopropankarboksamid.**

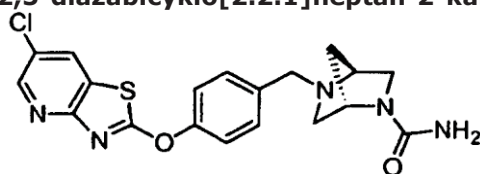


[0671]

[0672] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z funnet, 423,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Eksempel 193: (1*S*,4*S*)-5-({4-[(6-Klor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]-fenyl}metyl)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.



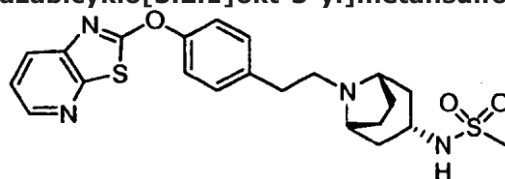
[0673]

[0674] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$, 415,09; m/z funnet, 416,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Eksempel 194: meso-*N*-[(3-ekso)-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)-fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]metansulfonamid.

20

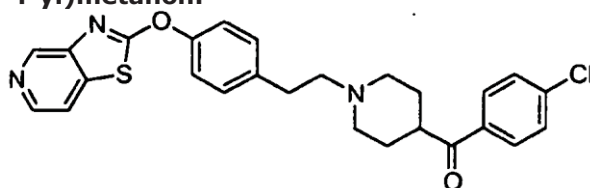


[0675]

[0676] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, 458,14; m/z funnet, 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Eksempel 195: (4-Klorfenyl)(1-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*c*]pyridin-2-yloksy)fenyl]-etyl}piperidin-4-yl)metanon.



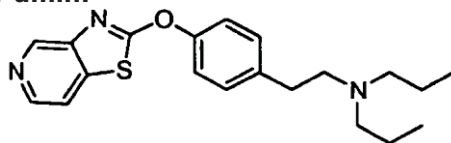
[0677]

[0678] ^1H 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,

30

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): masse beregnet for $C_{26}H_{24}ClN_3O_2S$, 477,13; m/z funnet, 478,1 $[M+H]^+$.

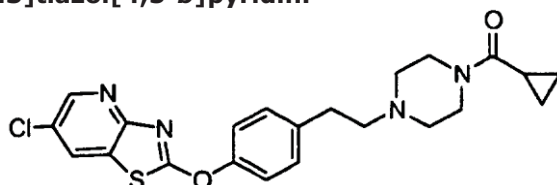
Eksempel 196: *N*-Propyl-*N*-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*c*]pyridin-2-yloksy)fenyl]-etyl}propan-1-amin.



[0679]

[0680] 1H 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): masse beregnet for $C_{20}H_{25}N_3OS$, 355,17; m/z funnet, 356,1 $[M+H]^+$.

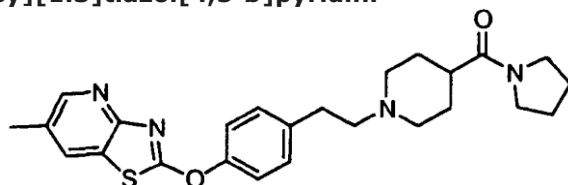
Eksempel 197: 6-Klor-2-[(4-{2-[4-(cyklopropylkarbonyl)piperazin-1-yl]etyl}-fenyl)oksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0681]

[0682] 1H 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): masse beregnet for $C_{22}H_{23}ClN_4O_2S$, 442,12; m/z funnet, 443,1 $[M+H]^+$.

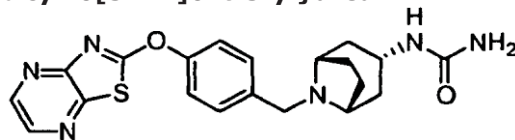
Eksempel 198: 6-Metyl-2-[(4-{2-[4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)piperidin-1-yl]-etyl}-fenyl)oksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0683]

[0684] 1H 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): masse beregnet for $C_{25}H_{30}N_4O_2S$, 450,21; m/z funnet, 451,1 $[M+H]^+$.

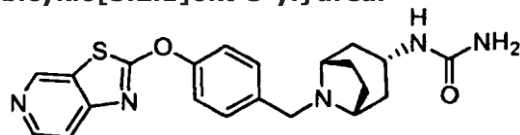
Eksempel 199: *meso*-1-{(3-*ekso*)-8-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyrazin-2-yloksy)-benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}urea.



[0685]

[0686] 1H 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): masse beregnet for $C_{20}H_{22}N_6O_2S$, 410,15; m/z funnet, 411,1 $[M+H]^+$.

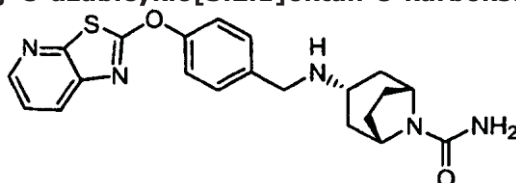
Eksempel 200: meso-1-{(3-ekso)-8-[4-([1.3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)-benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}urea.



[0687]

[0688] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z funnet, 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

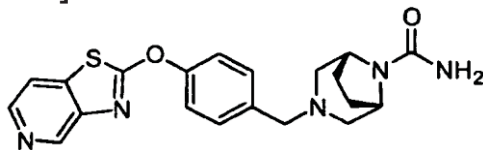
Eksempel 201: meso-(3-ekso)-3-{[4-([1.3]Tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)-benzyl]amino}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid.



[0689]

[0690] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z funnet, 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

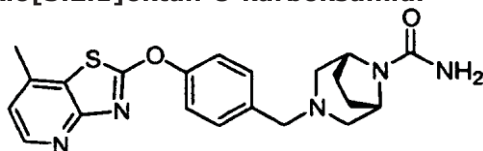
Eksempel 202: meso-3-[4-([1.3]Tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid.



[0691]

[0692] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 395,14; m/z funnet, 396,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

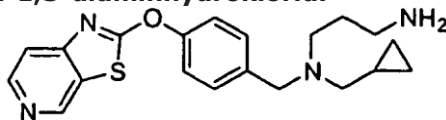
Eksempel 203: meso-3-{4-[(7-Metyl[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid.



[0693]

[0694] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z funnet, 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

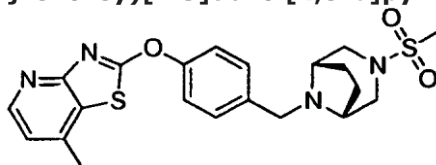
Eksempel 204: *N*-(Cyklopropylmetyl)-*N*-[4-([1.3]tiazol[5,4-*c*]pyridin-2-yloksy)-benzyl]propan-1,3-diaminhydroklorid.



[0695]

[0696] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$, 368,17; m/z funnet, 369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

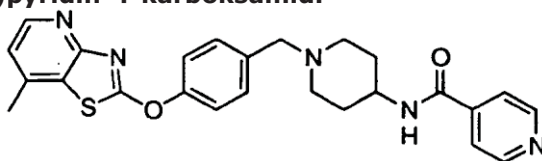
Eksempel 205: *meso*-7-Metyl-2-(4-{[3-(metylsulfonyl)-3,8-diazabicyklo[3.2.1]-okt-8-yl]metyl}fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0697]

[0698] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, 444,13; m/z funnet, 445,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

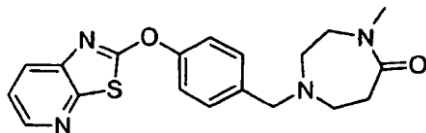
Eksempel 206: *N*-(1-{4-[(7-Metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-piperidin-4-yl)pyridin-4-karboksamid.



[0699]

[0700] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 459,17; m/z funnet, 460,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

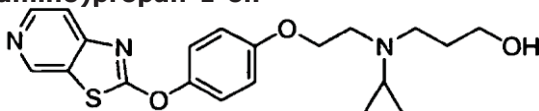
Eksempel 207: 4-Metyl-1-[4-([1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-1,4-diazepan-5-on.



[0701]

[0702] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 368,13; m/z funnet, 369,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

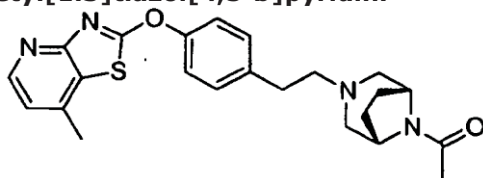
Eksempel 208: 3-(Cyklopropyl{2-[4-([1.3]tiazol[5,4-*c*]pyridin-2-yloksy)-fenoksy]etyl}amino)propan-1-ol.



[0703]

[0704] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 385,15; m/z funnet, 386,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

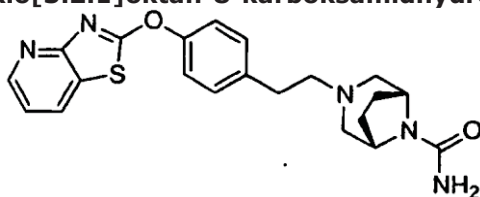
5 **Eksempel 209: meso-2-(4-{2-[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]etyl}-fenoksy)-7-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.**



[0705]

[0706] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z funnet, 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

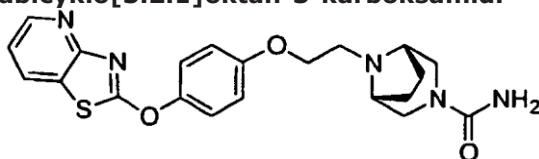
Eksempel 210: meso-3-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamidhydroklorid.



[0707]

[0708] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z funnet, 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

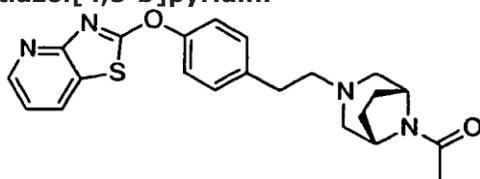
20 **Eksempel 211: meso-8-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]-etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid.**



[0709]

[0710] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 425,15; m/z funnet, 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 212: meso-2-(4-{2-[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]etyl}-fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.

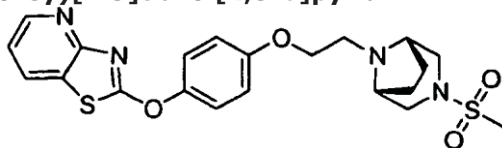


[0711]

[0712] ^1H 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): masse beregnet for $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z funnet, 409,2 $[M+H]^+$.

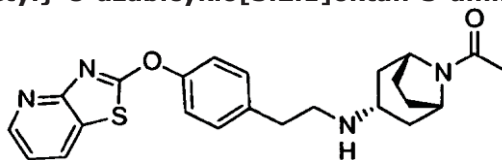
Eksempel 213: meso-2-(4-{2-[3-(Metylsulfonyl)-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]etoksy}fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.



[0713]

[0714] 1H 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): masse beregnet for $C_{21}H_{24}N_4O_4S_2$, 460,12; m/z funnet, 461,1 $[M+H]^+$.

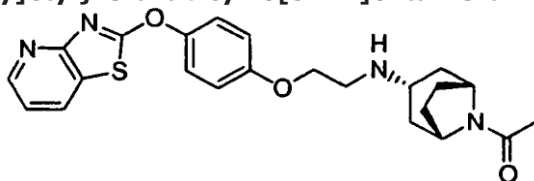
Eksempel 214: meso-(3-ekso)-8-Acetyl-N-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin.



[0715]

[0716] 1H 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): masse beregnet for $C_{23}H_{26}N_4O_2S$, 422,18; m/z funnet, 423,2 $[M+H]^+$.

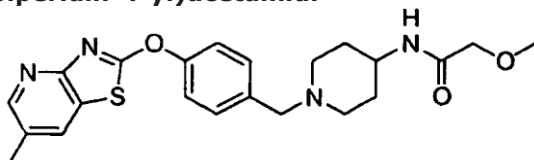
Eksempel 215: meso-(3-ekso)-8-Acetyl-N-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-aminhydroklorid.



[0717]

[0718] 1H 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): masse beregnet for $C_{23}H_{26}N_4O_3S$, 438,17; m/z funnet, 439,1 $[M+H]^+$.

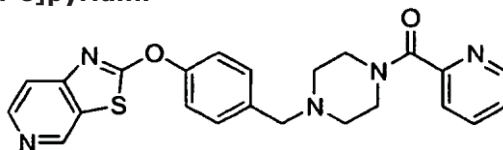
Eksempel 216: 2-Metoksy-N-(1-{4-[(6-metyl[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)-oksy]benzyl}piperidin-4-yl)acetamid.



[0719]

[0720] 1H 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): masse beregnet for $C_{22}H_{26}N_4O_3S$, 426,17; m/z funnet, 427,1 $[M+H]^+$.

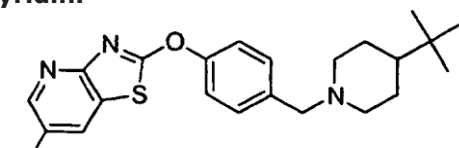
Eksempel 217: 2-(4-{[4-(Pyridin-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]metyl}fenoksy)-[1.3]tiazol[5,4-c]pyridin.



[0721]

[0722] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 431,14; m/z funnet, 432,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

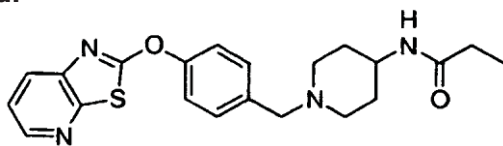
Eksempel 218: 2-{4-[(4-*tert*-Butylpiperidin-1-yl)metyl]fenoksyl}-6-klor[1.3]-tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0723]

[0724] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{OS}$, 415,15; m/z funnet, 416,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

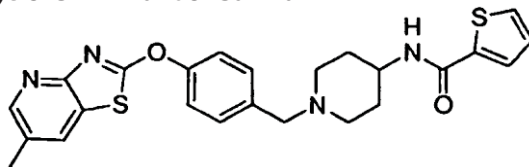
Eksempel 219: *N*-(1-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yl)oksy)benzyl]piperidin-4-yl}propanamid.



[0725]

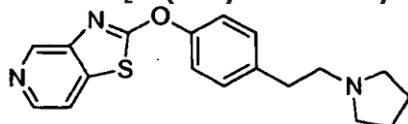
[0726] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,39 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,51-7,35 (m, 5H), 3,58-3,45 (m, 3H), 2,89 (br s, 2H), 2,18-2,12 (m, 4H), 1,83 (br s, 2H), 1,52 (d, $J=11,4$, 2H), 1,13-1,07 (m, 3H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 396,16; m/z funnet, 397,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 220: *N*-(1-{4-[(6-Metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-piperidin-4-yl)tiofen-2-karboksamid.

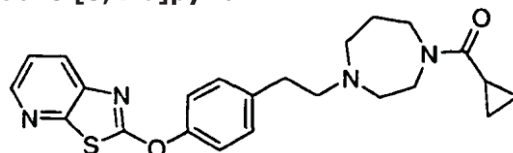


[0727]

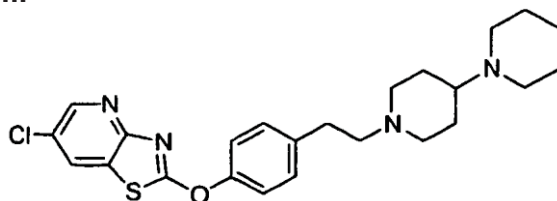
[0728] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 (d, $J=3,3$, 1H), 7,59 (d, $J=4,8$, 1H), 7,46 (d, $J=9,0$, 2H), 7,36 (d, $J=7,8$, 2H), 7,07 (t, $J=3,9$, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,93 (d, $J=11,4$, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,89 (d, $J=11,4$, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$, 464,13; m/z funnet, 465,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 221: 2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yletyl)fenoksy][1.3]tiazol[4,5-c]pyridin.**[0729]**

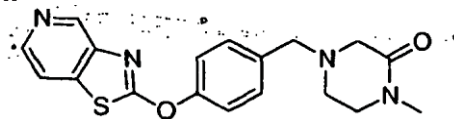
[0730] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,81 (s, 1H), 8,37 (d, $J=5,7$, 1H), 7,93 (d, $J=5,7$, 1H), 7,45-7,36 (m, 4H), 3,23-3,01 (m, 8H), 1,97 (br s, 4H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$, 325,12; m/z funnet, 326,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 222: 2-(4-{2-[4-(Cyklopropylkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]etyl}-fenoksy)[1.3]tiazol[5,4-b]pyridin.**[0731]**

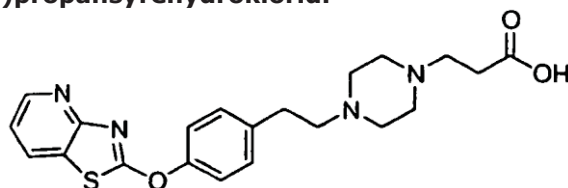
[0732] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,41 (d, $J=4,5$, 1H), 8,01 (d, $J=6,9$, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,69-3,59 (m, 2H), 2,96-2,75 (m, 8H), 2,01-1,86 (m, 3H), 0,89-0,80 (m, 4H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z funnet, 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 223: 1'-(2-{4-[(6-Klor[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-1,4'-bipiperidin.**[0733]**

[0734] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{OS}$, 456,18; m/z funnet, 457,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

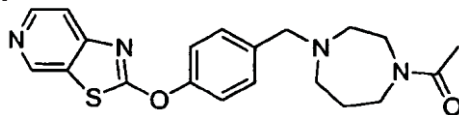
Eksempel 224: 1-Metyl-4-[4-([1.3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]-piperazin-2-on.**[0735]**

[0736] ^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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 354,12; m/z funnet, 355,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 225: 3-(4-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-piperazin-1-yl)propansyrehydroklorid.**[0737]**

[0738] ^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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 412,16; m/z funnet, 413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

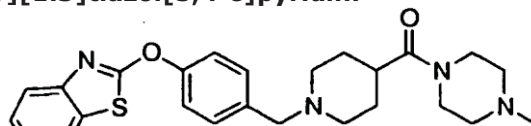
Eksempel 226: 2-{4-[(4-Acetyl-1,4-diazepan-1-yl)metyl]fenoksy}[1.3]tiazol[5,4-c]pyridin.



[0739]

[0740] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 382,15; m/z funnet, 383,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

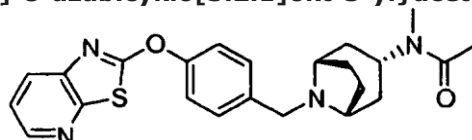
Eksempel 227: 2-[4-{4-[(4-Metyl)piperazin-1-yl]karbonyl]piperidin-1-yl}-metyl]fenoksy][1.3]tiazol[5,4-c]pyridin.



[0741]

[0742] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 451,20; m/z funnet, 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

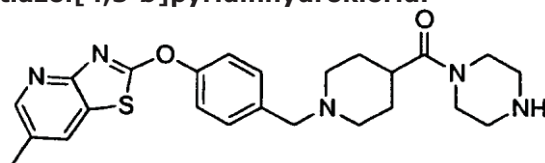
Eksempel 228: meso-N-Metyl-N-{(3-ekso)-8-[4-([1.3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid.



[0743]

[0744] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z funnet, 423,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

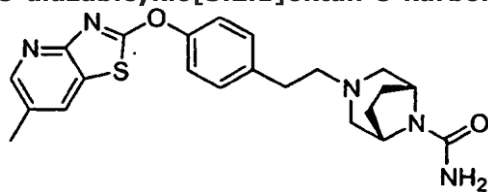
Eksempel 229: 6-Metyl-2-(4-{4-(piperazin-1-ylkarbonyl)piperidin-1-yl}metyl)-fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-b]pyridinhydroklorid.



[0745]

[0746] ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 8,48 (d, $J=3,0$, 2H), 7,80 (d, $J=8,7$, 2H), 7,67 (d, $J=8,7$, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,05 (d, $J=5,1$, 2H), 3,97 (d, $J=4,8$, 2H), 3,78 (d, $J=12,3$, 2H), 3,54-3,41 (m, 5H), 3,31-3,22 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,19 (d, $J=10,2$, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 451,20; m/z funnet, 452,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

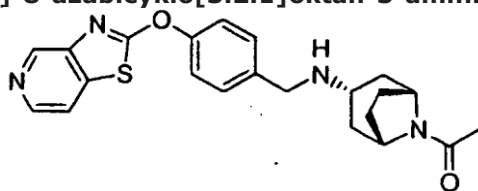
Eksempel 230: meso-3-(2-{4-[(6-Metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]-fenyl}etyl)-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid.



[0747]

[0748] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 423,17; m/z funnet, 424,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

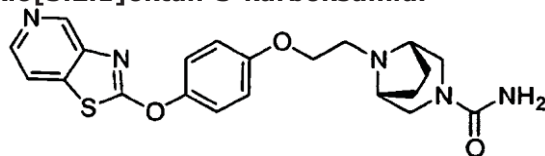
Eksempel 231: meso-(3-ekso)-8-Acetyl-*N*-[4-[(1.3]tiazol[4,5-*c*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin.



[0749]

[0750] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 408,16; m/z funnet, 409,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

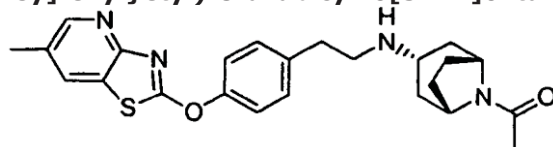
Eksempel 232: meso-8-{2-[4-[(1.3)Tiazol[4,5-*c*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid.



[0751]

[0752] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 425,15; m/z funnet, 426,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

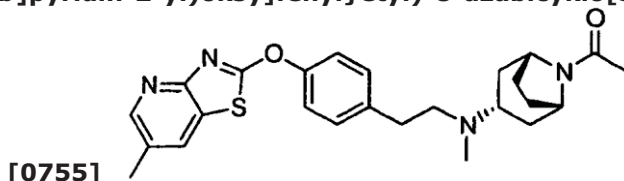
Eksempel 233: meso-(3-ekso)-8-Acetyl-*N*-(2-{4-[(6-metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin.



[0753]

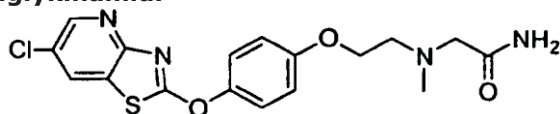
[0754] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,44 (br s, 4H), 4,70-4,68 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 2H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,14-1,50 (m, 11H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 436,19; m/z funnet, 437,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 234: meso-(3-ekso)-8-Acetyl-N-metyl-N-(2-{4-[(6-metyl[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin.



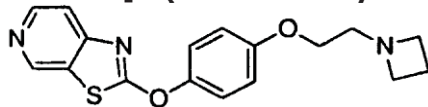
[0756] ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,35 (d, *J*=1,8, 1H), 8,15 (d, *J*=1,2, 1H), 7,43-7,35 (m, 4H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,61 (m, 8H). MS (ESI): masse beregnet for C₂₅H₃₀N₄O₂S, 450,21; *m/z* funnet, 451,2 [M+H]⁺.

Eksempel 235: N²-(2-{4-[(6-Klor[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}-etyl)-N²-metylglykinamid.



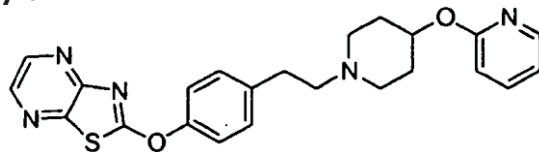
[0758] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8,51 (d, *J*=2,4, 1H), 8,00 (d, *J*=1,8, 1H), 7,33 (d, *J*=9,0, 2H), 6,96 (d, *J*=8,7, 2H), 5,47 (br s, 1H), 4,12 (br s, 2H), 3,22 (br s, 2H), 2,96 (br s, 2H), 2,49 (br s, 3H). MS (ESI): masse beregnet for C₁₇H₁₇ClN₄O₃S, 392,07; *m/z* funnet, 393,1 [M+H]⁺.

Eksempel 236: 2-[4-(2-Azetidin-1-yletoksy)fenoksy][1.3]tiazol[5,4-c]pyridin.



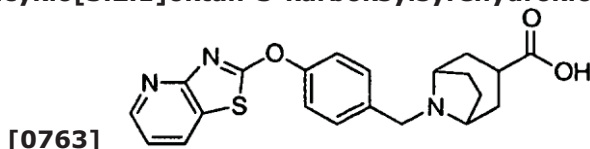
[0760] ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,95 (s, 1H), 8,47 (d, *J*=5,7, 1H), 7,64 (d, *J*=5,4, 1H), 7,32 (d, *J*=8,7, 2H), 7,04 (d, *J*=8,7, 2H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 4H), 2,91 (t, *J*=5,1, 2H), 2,21-2,10 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for C₁₇H₁₇N₃O₂S, 327,11; *m/z* funnet, 328,1 [M+H]⁺.

Eksempel 237: 2-(4-{2-[4-(Pyridin-2-yloksy)piperidin-1-yl]etyl}fenoksy)[1.3]-tiazol[4,5-b]pyrazin.



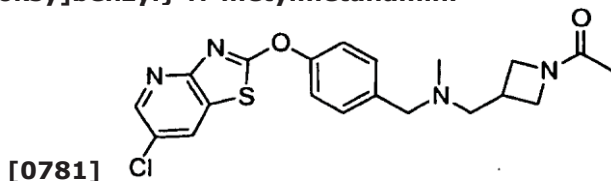
[0762] ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,50 (d, *J*=2,1, 1H), 8,39 (d, *J*=2,4, 1H), 8,08 (d, *J*=3,9, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,75 (d, *J*=8,1, 1H), 5,13-5,02 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 4H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for C₂₃H₂₃N₅O₂S, 433,16; *m/z* funnet, 434,1 [M+H]⁺.

Eksempel 238: meso-8-[4-([1.3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksylsyrehydroklorid.



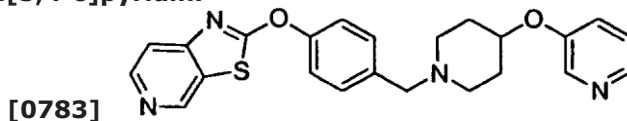
[0772] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,38 (d, $J=3,3$, 1H), 7,99 (d, $J=6,9$, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,32 (d, $J=9,0$, 2H), 7,06 (d, $J=9,0$, 2H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,72 (t, $J=6,3$, 2H), 3,11 (t, $J=5,7$, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 0,57-0,47 (m, 4H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 371,13; m/z funnet, 372,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 247: 1-(1-Acetylazetid-3-yl)-N-{4-[(6-klor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-N-metylmetanamin.



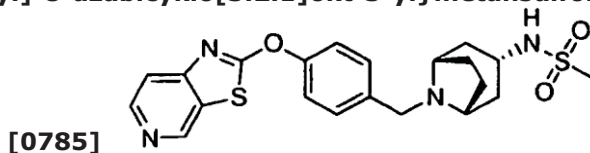
[0782] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,50 (d, $J=2,1$, 1H), 8,43 (d, $J=2,4$, 1H), 7,73 (d, $J=8,4$, 2H), 7,62 (d, $J=8,7$, 2H), 4,48-4,42 (m, 3H), 4,25-4,04 (m, 2H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,60 (br s, 2H), 3,38-3,26 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$, 416,11; m/z funnet, 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 248: 2-(4-{[4-(Pyridin-3-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1.3]-tiazol[5,4-*c*]pyridin.



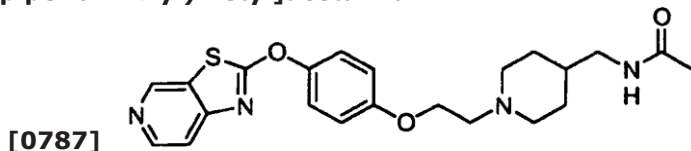
[0784] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8,99 (s, 1H), 8,51 (d, $J=5,4$, 1H), 8,24 (d, $J=2,7$, 1H), 8,12 (d, $J=4,2$, 1H), 7,68 (d, $J=5,4$, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$, 2H), 7,48-7,34 (m, 4H), 4,56-4,53 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,06-2,05 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 418,15; m/z funnet, 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 249: meso-N-{(3-ekso)-8-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*c*]pyridin-2-yloksy)-benzyl]-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-yl}metansulfonamid.



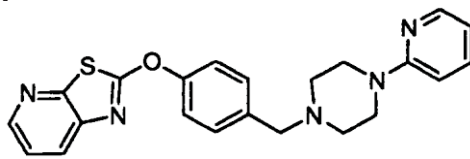
[0786] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,93 (s, 1H), 8,56 (d, $J=5,4$, 1H), 7,61 (d, $J=5,7$, 1H), 7,50 (d, $J=8,4$, 2H), 7,32 (d, $J=8,4$, 2H), 4,25 (br s, 1H), 3,67-3,58 (m, 3H), 3,28 (br s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 4H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, 444,13; m/z funnet, 445,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 250: N-[(1-{2-[4-([1.3]Tiazol[5,4-*c*]pyridin-2-yloksy) ahenoksy]-etyl}piperidin-4-yl)metyl]acetamid.



[0788] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 426,17; m/z funnet, 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

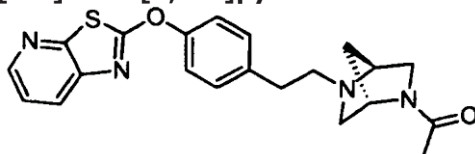
Eksempel 251: 2-{4-[(4-Pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}fenoksy}[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.



[0789]

[0790] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$, 403,15; m/z funnet, 404,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

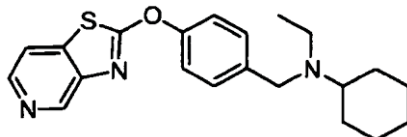
Eksempel 252: 2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-etyl}fenoksy)[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.



[0791]

[0792] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z funnet, 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

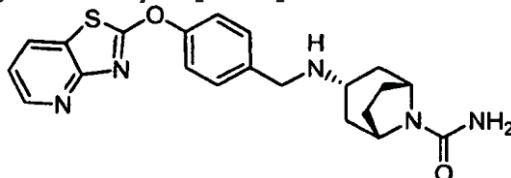
Eksempel 253: *N*-Etyl-*N*-[4-([1.3]tiazol[4,5-*c*]pyridin-2-yl)oksy]benzyl]-cykloheksanamin.



[0793]

[0794] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$, 367,18; m/z funnet, 368,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

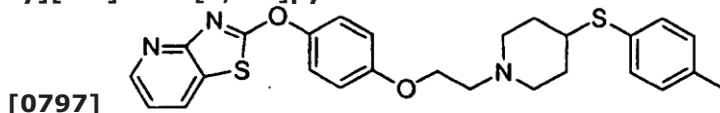
Eksempel 254: *meso*-(3-*ekso*)-3-{[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]-benzyl]amino}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid.



[0795]

[0796] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409,16; m/z funnet, 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 255: 2-[4-(2-{4-[(4-Metylphenyl)sulfanyl]piperidin-1-yl}etoksy)-fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.

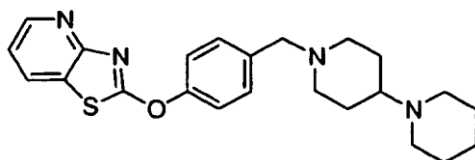


[0798] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med

5 hva som ble beskrevet for eksempel 1. ^1H NMR (400MHz, 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): masse beregnet for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, 477,2; m/z funnet, 478,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

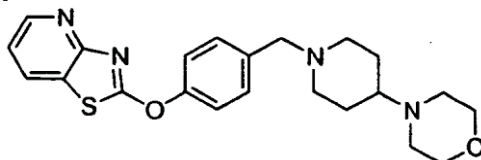
10 [0799] Eksemplene 256-264 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 82.

Eksempel 256: 1'-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-1,4'-bipiperidin.



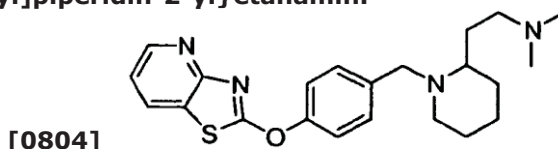
15 [0801] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,01 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,19 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,55-2,48 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 8H), 1,47-1,39 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$, 408,2; m/z funnet, 409,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 257: 2-{4-[(4-Morfolin-4-ylpiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



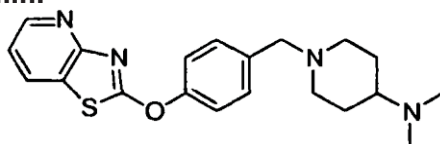
20 [0803] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,6, 1H), 8,01 (dd, $J=7,9$, 1,6, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,20 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 410,2; m/z funnet, 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 258: *N,N*-Dimetyl-2-{1-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-benzyl]piperidin-2-yl}etanamin.



30 [0805] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$, 396,2; m/z funnet, 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

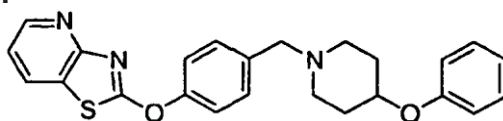
Eksempel 259: *N,N*-Dimetyl-1-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-piperidin-4-amin.



[0806]

[0807] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$, 368,2; m/z funnet, 369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

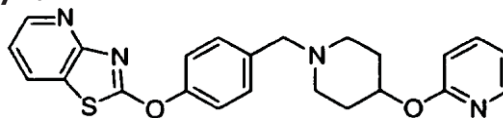
Eksempel 260: 2-{4-[(4-Fenoksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0808]

[0809] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 417,2; m/z funnet, 418,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

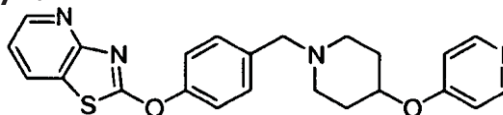
Eksempel 261: 2-(4-{[4-(Pyridin-2-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1.3]-tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0810]

[0811] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 418,1; m/z funnet, 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

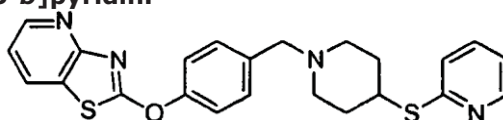
Eksempel 262: 2-(4-{[4-(Pyridin-4-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1.3]-tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0812]

[0813] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 418,1; m/z funnet, 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

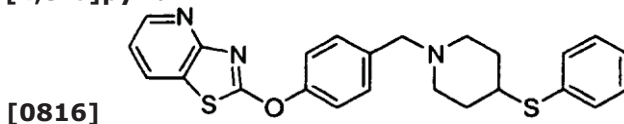
Eksempel 263: 2-(4-{[4-(Pyridin-2-ylsulfanyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)-[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0814]

[0815] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}_2$, 434,1; m/z funnet, 435,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

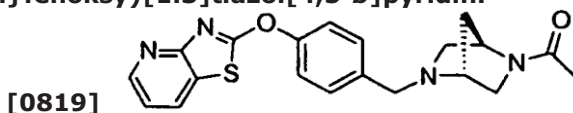
Eksempel 264: 2-(4-{[4-(Fenylsulfanyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1.3]-tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0817] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}_2$, 433,1; m/z funnet, 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

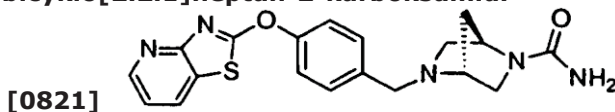
[0818] Eksemplene 265-266 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 109.

Eksempel 265: 2-(4-{[(1*R*,4*R*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



[0820] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 380,1; m/z funnet, 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

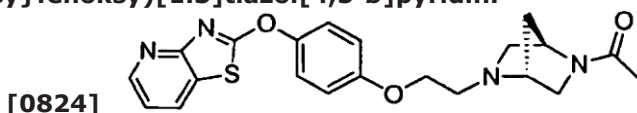
Eksempel 266: (1*R*,4*R*)-5-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.



[0822] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,58 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,04 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H), 7,46-7,41 (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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 381,1; m/z funnet, 382,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

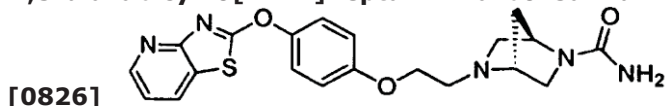
[0823] Eksemplene 267-268 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 43.

Eksempel 267: 2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-etoksy}fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.



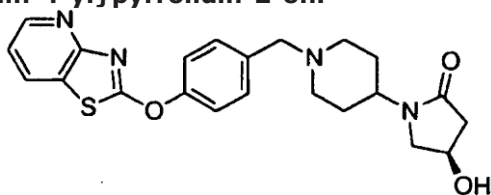
[0825] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,53 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 2H), 4,78-4,70 (m, 0, 5H), 4,25-4,19 (m, 0, 5H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,74-3,55 (m, 2H), 3,36-3,22 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 0, 5H), 3,05-2,92 (m, 3H), 2,83-2,74 (m, 0, 5H), 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 410,1; m/z funnet, 411,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 268: (1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]-etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid.



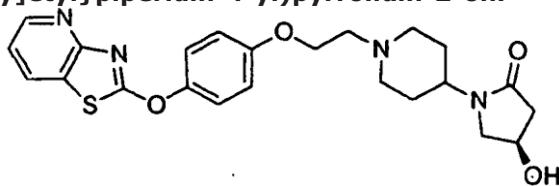
[0827] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,6, 1H), 8,01 (dd, $J=7,9$, 1,6, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,20 (dd, $J=7,9$, 4,8, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 411,1; m/z funnet, 412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 269: (4*R*)-4-Hydroksy-1-{1-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-benzyl]piperidin-4-yl}pyrrolidin-2-on.



[0829] Til en oppløsning av (4*R*)-4-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-1-(piperidin-4-yl)-pyrrolidin-2-onacetat (252 mg, 0,70 mmol, 1,2 ekv.) i DCE (3,1 mL) tilsatte man Et_3N (98 μL , 0,70 mmol, 1,2 ekv.) og rørte om ved rt i 30 min for å gjøre aminet til en fri base. Til denne oppløsning tilsatte man 4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzaldehyd (150 mg, 0,585 mmol) og natriumtriacetoksyborhydrid (211 mg, 0,995 mmol, 1,7 ekv.). Blandingen ble omrørt ved rt i 17 h. Reaksjonsblandingen ble deretter fordelt mellom sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) og CH_2Cl_2 (20 mL). Det organiske sjikt ble vasket med saltvann (20 mL), tørket, filtrert og inndampet til en oransje olje. Til en oppløsning av denne olje (158 mg, 0,293mmol) i CH_2Cl_2 (2,9 mL) tilsatte man HCl (4 M i dioksan, 1,62 mL, 22,0 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 2,5 h og deretter inndampet. Residuet ble løst opp i vann (20 mL), og pH ble justert til pH 7 med 1 M aq. NaOH. Blandingen ble deretter ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 x 15 mL) fulgt av EtOAc (2 x 15 mL), og de organiske sjikt (CH_2Cl_2 og EtOAc) ble hver for seg vasket med vann (30 mL hver). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet for å gi råproduktet som et hvitt fast stoff. Råproduktet ble rensed ved bruk av preparativ reversfase-HPLC for å gi det ønskede produkt som et hvitt fast stoff (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): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 424,2; m/z funnet, 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

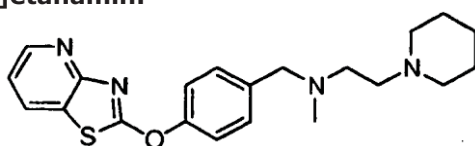
Eksempel 270: (4*R*)-4-Hydroksy-1-(1-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on.



[0830]

[0831] Til en oppløsning av (4*R*)-4-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-1-(piperidin-4-yl)-pyrrolidin-2-on acetat (159 mg, 0,44 mmol, 1,2 ekv.) i MeOH tilsatte man Dowex-harpiks (550A ionbytte) for å gjøre aminet til en fri base. Harpiksen ble filtrert og filtratet ble inndampet til en olje. Til en oppløsning av denne olje i CH₃CN (1,9 mL) tilsatte man 2-[4-(2-brometoksy)-fenoksy][1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin (130 mg, 0,37 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (97 mL, 0,56 mmol, 1,5 ekv.). Den dannede oppløsning ble omrørt ved 70°C i 20 h. Oppløsningen ble deretter avkjølt til rt og fordelt mellom satd. aq. NaHCO₃ (20 mL) og CH₂Cl₂ (20 mL). Det organiske sjikt ble vasket med saltvann (20 mL), tørket, filtrert og inndampet for å gi råproduktet som et mørkeoransje fast stoff. Til en oppløsning av denne olje (185 mg, 0,325mmol) i CH₂Cl₂ (3,3 mL) tilsatte man HCl (4 M i dioksan, 1,79 mL, 22,0 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 2,5 h og deretter inndampet. Residuet ble løst opp i vann (20 mL), og pH ble justert til pH 7 med 1 M aq. NaOH. Blandingen ble deretter ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) fulgt av EtOAc (2 x 15 mL), og de organiske sjikt (CH₂Cl₂ og EtOAc) ble hver for seg vasket med vann (30 mL hver). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet for å gi råproduktet som et hvitt fast stoff. Råproduktet ble rensset ved bruk av preparativ reversfase-HPLC for å gi det ønskede produkt som et hvitt fast stoff (39 mg, 26%).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₂₃H₂₆N₄O₄S, 454,2; *m/z* funnet, 455,1 [M+H]⁺.

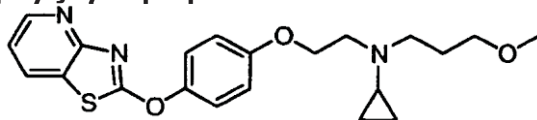
Eksempel 271: *N*-Metyl-2-piperidin-1-yl-*N*-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]etanamin.



[0832]

[0833] Til en oppløsning av 2-(piperidin-1-yl)-*N*-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)-benzyl]etanamin i DMF (1 mL) ved 0°C, tilsatte man natriumhydrid (60%) (6 mg, 0,158 mmol, 1,1 ekv.). Etter 30 min, tilsatte man jodmetan (11 µL, 0,173 mmol, 1,2 ekv.). Etter omrøring i 1 h, ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann (5 mL) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble inndampet og residuet ble rensset ved bruk av preparativ reversfase-HPLC for å gi produktet som et gult fast stoff (25 mg, 45%).
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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) (merk: to protoner mangler under løsemiddel- eller vanntoppen). MS (ESI): masse beregnet for C₂₁H₂₆N₄OS, 382,18; *m/z* funnet, 383,1 [M+H]⁺.

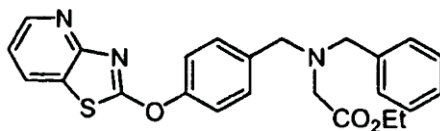
Eksempel 272: *N*-(3-Metoksypropyl)-*N*-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-oksy]fenoksy]etyl}cyklopropanamin.



[0834]

[0835] Tittelforbindelsen ble fremstilt fra *N*-{2-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-oksy]-fenoksy]etyl}cyklopropanamin ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 271, ved bruk av mer natriumhydrid (2,5 ekv.) og mer av det passende amin (2 ekv.). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₂₁H₂₅N₃O₃S, 399,16; *m/z* funnet, 400,1 [M+H]⁺.

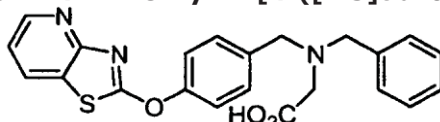
Eksempel 273: Etyl-*N*-benzyl-*N*-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-oksy]benzyl]glykinat.



[0836]

[0837] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 82. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 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): masse beregnet for C₂₄H₂₃N₃O₃S, 433,15; *m/z* funnet, 434,1 [M+H]⁺.

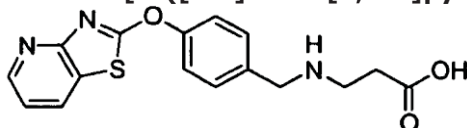
Eksempel 274: *N*-Benzyl-*N*-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-oksy]benzyl]glykin.



[0838]

[0839] Tittelforbindelsen ble fremstilt fra etyl-*N*-benzyl-*N*-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-oksy]benzyl]glykinat ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 131. ¹H 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): masse beregnet for C₂₂H₁₉N₃O₃S, 405,11; *m/z* funnet, 406,1 [M+H]⁺.

Eksempel 275: *N*-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-oksy]benzyl]-beta-alanin.



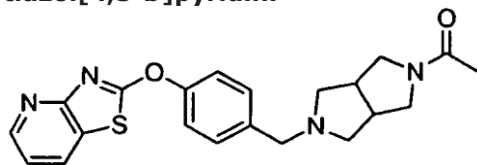
[0840]

[0841] Til en blanding av 4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-oksy]benzaldehyd (100 mg, 0,39 mmol) og β-alaninmetylester (54 mg, 0,39 mmol, 1 ekv.) tilsatte man metanol (2 mL) fulgt av 1N NaOH (430 μL). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring ved rt i 1 h før tilsetning av natriumtriacetoksyborhydrid (95 mg, 0,39 mmol, 1 ekv.). Omrøringen fikk fortsette i 4 h før reaksjonsblandingen ble inndampet og rensset ved bruk av preparativ reversfase-HPLC for å gi produktet som et hvitt pulver (40 mg, 31%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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): Masse beregnet for $C_{16}H_{15}N_3O_3S$, 329,08; m/z funnet, 330,1 $[M+H]^+$.

[0842] Eksemplene 276-278 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 116.

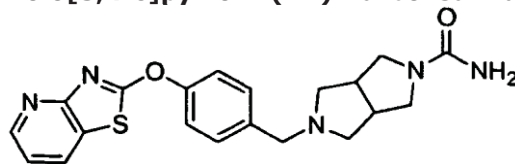
5 **Eksempel 276: 2-{4-[(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metyl]-fenoksy}[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.**



[0843]

[0844] 1H 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): Masse beregnet for $C_{21}H_{22}N_4O_2S$, 394,15; m/z funnet, 395,1 $[M+H]^+$.

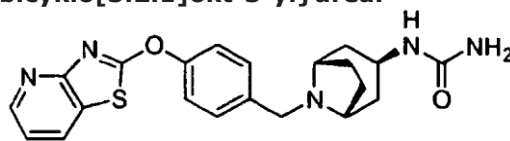
Eksempel 277: 5-[4-([1.3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboksamid.



[0845]

[0846] 1H 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): Masse beregnet for $C_{20}H_{21}N_5O_2S$, 395,14; m/z funnet, 396,1 $[M+H]^+$.

20 **Eksempel 278: meso-1-[(3-endo)-8-[4-([1.3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)-benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]urea.**

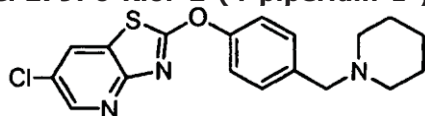


[0847]

[0848] 1H 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): Masse beregnet for $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,16; m/z funnet, 410,1 $[M+H]^+$.

[0849] Eksemplene 279-280 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 129.

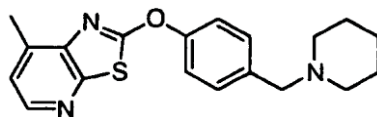
Eksempel 279: 6-Klor-2-(4-piperidin-1-ylmetylphenoksy)[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.



[0850]

[0851] 1H 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): masse beregnet for $C_{18}H_{18}ClN_3OS$, 359,09; m/z funnet, 360,10 $[M+H]^+$.

Eksempel 280: 7-Metyl-2-[4-(piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1.3]tiazol[5,4-*b*]-pyridin.

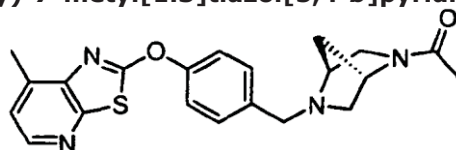


[0852]

[0853] ^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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$, 339,14; m/z funnet, 340,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0854] Eksemplene 281-286 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 118.

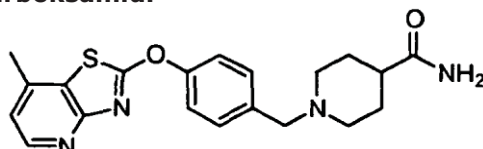
Eksempel 281: 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-metyl}fenoksy)-7-metyl[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin.



[0855]

[0856] ^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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z funnet, 395,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

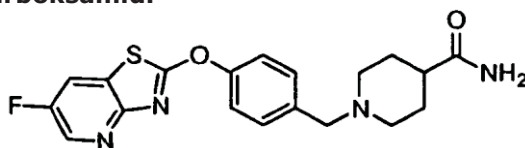
Eksempel 282: 1-{4-[(7-Metyl[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-piperidin-4-karboksamid.



[0857]

[0858] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 382,15; m/z funnet, 383,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

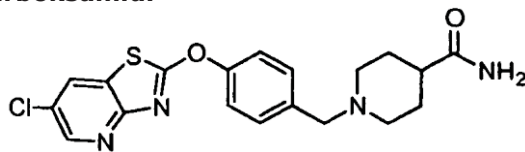
Eksempel 283: 1-{4-[(6-Fluor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-piperidin-4-karboksamid.



[0859]

[0860] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$, 386,12; m/z funnet, 387,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

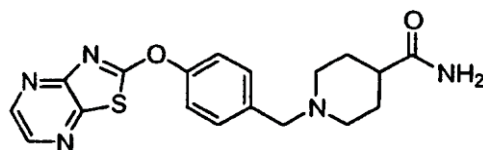
Eksempel 284: 1-{4-[(6-Klor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-piperidin-4-karboksamid.



[0861]

[0862] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$, 402,09; m/z funnet, 403,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

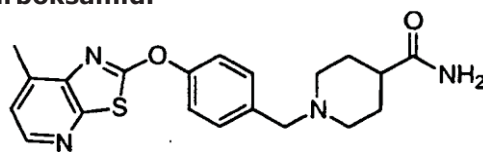
Eksempel 285: 1-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyrazin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksamid.



[0863]

[0864] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 369,13; m/z funnet, 370,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 286: 1-{4-[(7-Metyl[1.3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-piperidin-4-karboksamid.

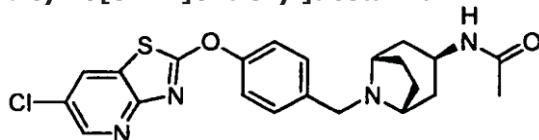


[0865]

[0866] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 382,15; m/z funnet, 383,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0867] Eksemplene 287-289 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 118, med tilsetning av Cs_2CO_3 (0,6 ekv.).

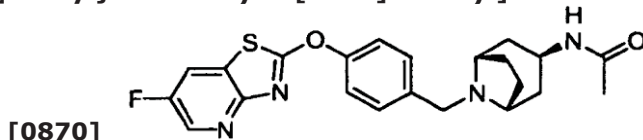
Eksempel 287: meso-endo-N-[8-{4-[(6-Klor[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.



[0868]

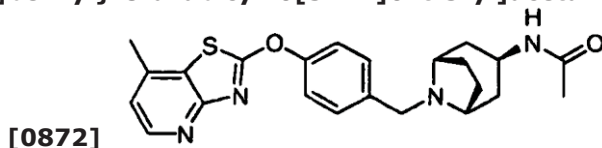
[0869] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,50 (d, $J=2,4$, 1H), 7,99 (d, $J=2,4$, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 5,82-5,77 (m, 1H), 4,13 (q, $J=7,0$, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$, 442,12; m/z funnet, 443,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 288: meso-endo-N-[8-{4-[(6-Fluor[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)-oksy]benzyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.



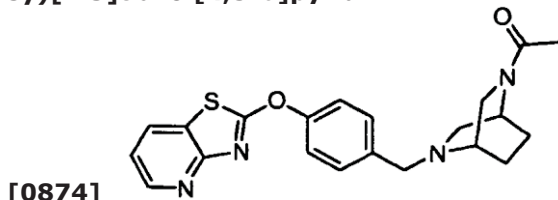
[0871] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,42 (dd, $J=2,8$, 1,0, 1H), 7,76 (dd, $J=7,4$, 2,8, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 5,87-5,76 (m, 1H), 4,12 (dd, $J=14,1$, 7,0, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$, 426,15; m/z funnet, 427,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 289: meso-endo-N-[8-{4-[(7-Metyl[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)-oksy]benzyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.



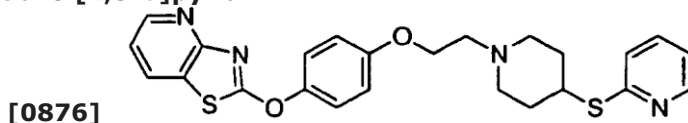
[0873] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 8,37 (d, $J=5,0$, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,94 (dd, $J=5,0,0,7$, 1H), 5,79-5,71 (m, 1H), 4,05 (q, $J=7,1$, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,54 (d, $J=13,9$, 2H). MS (ESI): masse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 422,18; m/z funnet, 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 290: 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.2]okt-2-yl]metyl}-fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.



[0875] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 112, idet man brukte Cs_2CO_3 i stedet for Et_3N og senket reaksjonstemperaturen til rt. ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394,15; m/z funnet, 395,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eksempel 291: 2-(4-{2-[4-(Pyridin-2-ylsulfanyl)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)-[1.3]tiazol[4,5-b]pyridin.

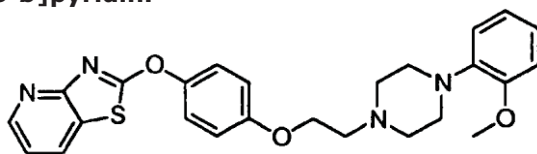


[0877] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 1. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8,56 (dd, $J=4,8$, 1,7, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,00 (dd, $J=7,9$, 1,7, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 3H), 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): masse beregnet for $C_{24}H_{24}N_4O_2S_2$, 464,1; m/z funnet, 465,1 $[M+H]^+$.

Eksempel 292: 2-(4-{2-[4-(2-Metoksyfenyl)piperazin-1-yl]etoksy}fenoksy)-[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.

[0878]

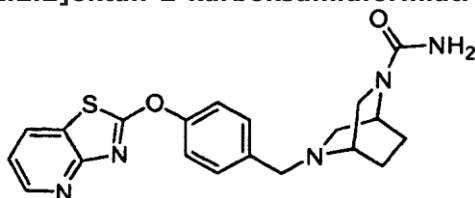


[0879] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med

hva som ble beskrevet for eksempel 17. 1H NMR (500MHz, 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): masse beregnet for $C_{25}H_{26}N_4O_3S$, 462,17; m/z funnet, 463,1 $[M+H]^+$.

Eksempel 293: (1*S*,4*S*)-5-[4-([1.3]Tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.2]oktan-2-karboksamidformiat.

[0880]



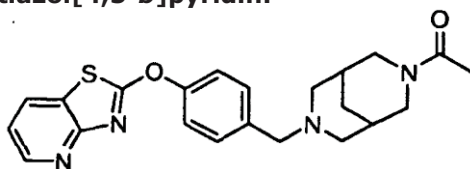
[0881] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med

hva som ble beskrevet for eksempel 112, idet man brukte Cs_2CO_3 i stedet for Et_3N og senket reaksjonstemperaturen til rt. 1H 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): masse beregnet for $C_{20}H_{21}N_5O_2S$, 395,14; m/z funnet, 396,15 $[M+H]^+$.

[0882] Eksemplene 294-295 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåter som var analoge med hva som ble beskrevet for eksempel 106.

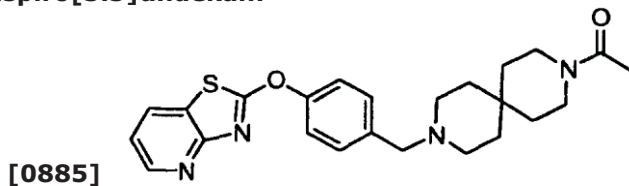
Eksempel 294: meso-2-(4-{[7-Acetyl-3,7-diazabicyklo[3.3.1]non-3-yl]metyl}-fenoksy)[1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin.

[0883]



[0884] 1H 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): masse beregnet for $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408,16; m/z funnet, 409,2 $[M+H]^+$.

Eksempel 295: 3-Acetyl-9-[4-([1.3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-3,9-diazaspiro[5.5]undekan.



[0886] ^1H 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): masse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 436,19; m/z funnet, 437,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Biologiske fremgangsmåter:

[0887] Forbindelser ifølge oppfinnelsen ble testet i de følgende assays i form av sin frie base, sitt formiat, sitt suksinat eller sitt hydrokloridsalt.

Assay 1: Assay med rekombinant humant LTA4-hydrolase for LTA4-hydrolase-inhibitoraktivitet

[0888] Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse ble testet for sin LTA4-hydrolase-inhibitoraktivitet mot rekombinant humant LTA4-hydrolase (rhLTA4H). Vektorer ble fremstilt og brukt til å uttrykke rhLTA4H i det vesentlige som følger: LTA4-hydrolase-kodende DNA ble amplifisert ved polymerasekjedereaksjon (PCR) ved bruk av en human placental cDNA-samling som sjablone. Oligonukleotidprimer for PCR-reaksjonen baserte seg på 5'-ende og komplementet av 3'-ende av den publiserte nukleotidsekvens for kodende region av humant LTA4-hydrolasegen (C.D. Funk et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84: 6677-6681). Det amplifiserte 1,9 kb lange DNA-fragment som kodet for LTA4-hydrolase, ble isolert og klonet inn i pFastBac1-vektor (Invitrogen). Rekombinant baculovirus ble generert slik produsenten beskriver og brukt til å infisere *Spodoptera frugiperda* (Sf-9)-celler. Rekombinant LTA4-hydrolaseenzym ble isolert fra de infiserte Sf-9-cellene i det vesentlige slik som det beskrives av J.K. Gierse et al. (Protein Expression and Purification 1993, 4:358-366). Oppløsningen med rensset enzym ble justert slik at den inneholdt 0,29 mg/mL LTA4-hydrolase, 50 mM Tris (pH 8,0), 150 mM NaCl, 5 mM ditiotreitol, 50% glycerol og EDTA-fri fullstendig proteaseinhibitorcocktail (Roche). Den spesifikke aktivitet av enzymet var ca. 3,8 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$.

[0889] LTA4-substrat ble fremstilt fra metylesteren av LTA4 (Cayman Chemical) ved behandling med 67 ekv NaOH under nitrogen ved rt i 40 min. LTA4-substratet i sin frie syreform ble holdt frosset ved -80°C inntil man trengte det. Hver forbindelse ble fortynnet til forskjellige konsentrasjoner i assaybuffer (fra Assay Designs) som inneholdt 10% DMSO. En 25 μL alikvot av hver forbindelsesfortynning ble inkubert i 10 min ved rt med et likt volum assaybuffer som inneholdt 10 ng rekombinant humant LTA4H. Oppløsningen ble deretter justert til 200 μL med assaybuffer. LTA4 (fri syre) ble tint og fortynnet i assaybuffer til konsentrasjonen 313 ng/mL, og 25 μL (8 ng) LTA4-substrat ble tilsatt til reaksjonsblandingen (samlet volum = 225 μL) på tidspunkt null. Hver reaksjon ble utført ved rt i 30 min. Reaksjon ble stanset ved å fortynne 10 μL reaksjonsblanding med 200 μL assaybuffer. LTB4 ble kvantifisert i den fortynnete prøve ved bruk av et handelstilgjengelig enzym-bundet immunoassay (Cayman Chemical Co.), i henhold til produsentens anbefalinger. Positivkontroller, under i det vesentlige identiske betingelser men uten tilsetning av en inhibitorforbindelse, og negativkontroller, som inneholdt alle assaykomponenter unntatt enzym, ble utført rutinemessig i hvert eksperiment. IC_{50} -verdiene

ble bestemt ved ikke-lineær regresjon av aktivitetsdataen ved forskjellige konsentrasjoner av forbindelse, ved bruk av Graphpad Prism4.0, én-setes bindingskonkurranse.

- 5 **[0890]** IC₅₀-verdiene som ble erholdt for forbindelser testet i dette assay, presenteres i tabell 1. Man ville forvente at slike verdier ville falle innen den typiske trefoldige variabilitet av assayer av denne type. Verdiene som presenteres heri, er resultatet av én enkelt bestemmelse eller de er en midlere verdi for to eller flere bestemmelser, hvilket angis i parentes etter hver verdi. For forbindelser som ble testet tre eller flere ganger, oppgis den midlere verdi fulgt av standardavviket.

Tabell 1.

Eks.	IC ₅₀ (μM)		Eks.	IC ₅₀ (μM)
1	0,001 (1)		138	0,029 (1)
2	0,11 (1)		139	0,041 (1)
3	0,07 (2)		140	0,138 (1)
4	0,009 (1)		141	0,002 (1)
5	0,014 (1)		142	0,008 (2)
6	0,009 (1)		143	0,193 (1)
7	0,31 (1)		144	0,350 (1)
8	0,13 (1)		145	0,275 (1)
9	0,006 (1)		146	0,097 (1)
10	0,005 (1)		147	0,252 (1)
11	0,098 (1)		148	0,043 (1)
12	0,011 (1)		149	0,063 (1)
13	0,013 (1)		150	0,602 (1)
14	0,0075±0,0046 (6)		151	0,367 (1)
15	0,029±0,0052 (3)		152	0,498 (1)
16	0,003 (1)		153	0,035 (1)
17	0,002 (1)		154	0,049 (1)
18	0,0055 (2)		155	0,329 (1)
19	0,017 (1)		156	0,494 (1)
20	0,13 (1)		157	0,114 (1)
21	0,16 (1)		158	0,194 (1)
22	0,062 (1)		159	0,009 (1)
23	0,16 (1)		160	0,099 (1)
24	0,052 (1)		161	0,535 (1)
25	0,16 (1)		162	0,003 (1)
26	0,2 (2)		163	0,006 (1)
27	0,032 (1)		164	0,045 (1)
28	0,052 (1)		165	0,053 (1)
29	0,013 (1)		166	0,114 (1)
30	0,03 (1)		167	0,432 (1)
31	0,029 (1)		168	0,647 (1)
32	0,0089 (1)		169	0,018 (1)
33	0,017 (1)		170	0,029 (1)
34	0,019 (1)		171	0,042 (1)
35	0,35 (1)		172	0,026 (1)
36	0,003 (1)		173	0,388 (1)

Eks.	IC ₅₀ (μM)		Eks.	IC ₅₀ (μM)
37	0,16 (1)		174	0,094 (1)
38	0,061 (1)		175	0,791 (1)
39	0,26 (1)		176	0,835 (1)
40	0,099 (1)		177	0,624 (1)
41	0,34 (1)		178	0,011 (1)
42	0,083 (1)		179	0,038 (1)
43	0,14 (1)		180	0,071 (1)
44	0,66 (1)		181	0,332 (1)
45	0,0039 (2)		182	0,0019 (2)
46	0,013 (1)		183	0,067 (1)
47	0,034 (1)		184	0,018 (1)
48	0,015 (2)		185	0,007 (1)
49	0,0007 (1)		186	0,263 (1)
50	0,002 (1)		187	0,290 (1)
51	0,11 (1)		188	0,050 (1)
52	0,001 (1)		189	0,308 (1)
53	0,058 (1)		190	0,455 (1)
54	0,0096 (1)		191	0,072 (1)
55	0,0048 (1)		192	0,507 (1)
56	0,0019 (1)		193	0,058 (1)
57	0,003 (1)		194	0,092 (1)
58	0,008 (1)		195	1,368 (1)
59	0,009 (1)		196	0,087 (1)
60	0,003 (2)		197	0,360 (1)
61	0,004 (1)		198	0,175 (1)
62	0,0083 (1)		199	0,042 (1)
63	0,016 (1)		200	0,374 (1)
64	0,027 (2)		201	0,891 (1)
65	0,0096 (2)		202	~8,999 (1)
66	0,012 (1)		203	0,679 (1)
67	0,19 (1)		204	0,576 (1)
68	0,28 (1)		205	0,049 (1)
69	0,12 (1)		206	0,035 (1)
70	0,072 (1)		207	1,844 (1)
71	0,081 (1)		208	3,898 (1)
72	0,047 (1)		209	0,157 (1)
73	0,012 (1)		210	0,006 (1)
74	0,0065 (2)		211	0,024 (1)
75	0,012 (2)		212	0,018 (1)
76	0,0005 (1)		213	0,034 (1)
77	0,0029 (1)		214	0,003 (1)
78	0,16 (2)		215	0,021 (1)
79	0,006 (1)		216	0,060 (1)
80	0,002 (1)		217	2,509 (1)
81	0,027 (1)		218	0,212 (1)

Eks.	IC ₅₀ (μM)		Eks.	IC ₅₀ (μM)
82	0,14 (1)		219	0,276 (1)
83	0,0063 (1)		220	0,109 (1)
84	0,0021 (1)		221	0,181 (1)
85	0,0029 (1)		223	0,563 (1)
86	0,012 (1)		224	4,847 (1)
87	0,03 (1)		225	0,021 (1)
88	0,008 (1)		226	1,212 (1)
89	0,042 (1)		227	0,748 (1)
90	0,0008 (1)		228	0,135 (1)
91	0,039 (1)		229	1,088 (1)
92	0,004 (1)		246	0,331 (1)
93	0,055 (1)		247	0,033 (1)
94	0,004 (1)		248	1,162 (1)
95	0,011 (1)		249	0,141 (1)
96	0,024 (1)		255	0,071 (1)
97	0,001 (1)		256	0,087 (1)
98	0,006 (1)		257	0,029 (1)
99	0,002 (1)		258	0,002 (1)
100	0,0072 (1)		259	0,140 (1)
101	0,011 (1)		260	0,008 (2)
102	0,015 (1)		261	0,007 (2)
103	0,01 (1)		262	0,003 (2)
104	0,0019 (1)		263	0,004 (1)
105	0,00053 (1)		264	0,030 (1)
106	0,0035 (2)		265	0,011 (1)
107	0,004 (1)		266	0,002 (1)
108	0,0024 (1)		267	0,003 (1)
109	0,00097 (2)		268	0,032 (1)
110	0,001 (1)		269	0,003 (1)
111	0,0066 (1)		270	0,010 (1)
112	0,37 (1)		271	0,293 (1)
113	0,57 (1)		272	0,037 (1)
114	0,68 (1)		273	0,176 (1)
115	0,32 (1)		274	0,919 (1)
116	0,001±0,00051 (10)		275	0,047 (1)
117	0009 (1)		276	0,003 (1)
118	3,74 (1)		277	0,007 (1)
119	0,07 (1)		278	0,002 (1)
120	0,11±0,037 (3)		279	0,032 (1)
121	0,038±0,017 (3)		280	>10 (1)
122	0,048 (2)		281	>10 (1)
123	0,18 (1)		282	0,066 (1)
124	0,220 (1)		283	0,016 (1)
125	0,012 (1)		284	0,089 (1)
126	0,92 (1)		285	0,094 (1)

Eks.	IC ₅₀ (μM)		Eks.	IC ₅₀ (μM)
127	0,005 (2)		286	>10 (1)
128	0,023 (1)		287	0,003 (1)
129	0,042 (1)		288	0,015 (1)
130	0,0025 (1)		289	0,009 (1)
131	0,0078 (1)		290	0,006 (1)
132	1 (1)		291	0,082 (1)
133	1,87 (1)		292	0,072 (1)
134	0,038 (1)		293	0,003 (1)
135	0,072 (1)		294	0,023 (1)
136	0,427 (1)		295	0,006 (1)
137	0,008 (1)			

Assay 2: LTB₄-produksjon av kalsiumionofor-stimulert murint blod for LTA₄H-inhibitoraktivitet

- [0891]** CD-1-mus ble avlivet, og blod ble samlet i heparinholdige sprøyter ved hjertepunktur. Blodet ble fortynnet 1:15 med RPMI-1640-medium, og 200 μl-likvoter av det fortynnete blod ble tilsatt til brønner av en 96-brønners mikrotiterplate. LTA₄H-inhibitor-testforbindelser ble preparert i forskjellige konsentrasjoner i RPMI-1640-medium som inneholdt 1% DMSO, og 20 μl av hver testopløsning ble tilsatt til en brønn som inneholdt fortynnet fullblod (endelig DMSO-konsentrasjon 0,1 %). Etter at innholdet på mikrotiterplatene var blitt inkubert i 15 min ved 37°C i en fuktet inkubator, tilsatte man kalsiumionofor A23187 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) til hver prøvebrønn (endelig konsentrasjon = 7 μg/mL). Inkubasjonen fortsatte under de samme betingelser i ytterligere 30 min for å tillate dannelse av LTB₄. Reaksjonen ble stanset ved sentrifugering (833 x g, 10 min ved 4°C), og supernatantene ble analysert for LTB₄ ved bruk av et handelstilgjengelig enzyumbundet immunoassay (Cayman Chemical Co.) i henhold til produsentens instruksjoner. Positivkontroller, under i det vesentlige identiske betingelser men uten tilsetning av en inhibitorforbindelse, og ustimulerte negativekontroller, som inneholdt alle assaykomponentene unntatt kalsiumionofor, ble utført rutinemessig i hvert eksperiment. IC₅₀-verdiene for forbindelser som ble testet i dette assay, ble bestemt ved ikke-lineær regresjon av aktivitetsdataen ved forskjellige konsentrasjoner av forbindelse, ved bruk av Graphpad Prism 4.0, én-setes bindingskonkurranse, og presenteres i tabell 2. Verdiene som presenteres heri, er resultatet av én enkelt bestemmelse eller de er en midlere verdi for to eller flere bestemmelser, hvilket angis i parentes etter hver verdi. For forbindelser som ble testet tre eller flere ganger, oppgis den midlere verdi fulgt av standardavviket.

25

Tabell 2

Eks.	IC ₅₀ (mM)		Eks.	IC ₅₀ (mM)
1	0,15 (1)		100	0,11 (1)
3	0,38 (1)		101	0,003 (1)
4	0,054 (1)		102	0,21 (1)
5	0,14 (1)		103	0,12 (1)
6	0,064 (1)		104	0,028 (1)
9	0,017 (1)		105	0,015 (1)
10	0,019 (1)		106	0,079 (2)

Eks.	IC50 (mM)		Eks.	IC50 (mM)
11	0,19 (1)		107	3,0 (1)
12	0,16 (1)		108	0,008 (1)
13	0,12 (1)		109	0,06 (1)
14	0,018±0,013 (4)		110	1,44 (2)
15	0,310 (1)		111	0,03 (1)
16	0,026 (1)		116	0,022±0,017 (5)
17	0,025 (1)		117	0,018 (1)
18	0,032±0,024 (3)		119	0,77 (1)
19	0,34 (2)		120	0,15 (1)
22	0,2 (1)		121	0,12±0,042 (3)
24	0,75 (1)		122	0,27 (2)
26	0,26 (1)		124	0,700 (1)
27	0,16 (1)		125	0,019 (1)
28	0,38 (1)		127	0,0075 (2)
29	0,18 (1)		128	0,005 (1)
30	0,15 (1)		129	0,055 (1)
31	0,031 (1)		130	0,11 (1)
32	0,022 (1)		131	1,07 (1)
33	0,48 (1)		134	0,180 (1)
34	0,14 (1)		135	0,088 (1)
36	0,051 (1)		137	0,0056 (2)
38	0,95 (2)		141	0,014 (1)
40	0,95 (2)		142	1599,930 (1)
42	0,58 (1)		146	0,450 (1)
45	0,17 (1)		148	0,036 (1)
46	0,13 (1)		149	0,180 (1)
47	0,21 (1)		153	0,360 (1)
48	0,1 (1)		154	0,330 (1)
49	0,076 (1)		159	0,082 (1)
50	2,3 (1)		160	0,180 (1)
52	0,013 (1)		162	0,012 (1)
53	2,5 (1)		163	0,031 (1)
54	0,075±0,071 (3)		169	0,054 (1)
55	0,055 (1)		178	0,260 (1)
56	0,005 (1)		182	0,024 (1)
57	0,016 (1)		184	0,110 (1)
58	0,045 (1)		185	0,850 (1)
59	0,019 (1)		255	1,300 (1)
60	0,015 (2)		256	0,178 (1)
61	0,011 (1)		257	0,097 (1)
64	0,22 (1)		258	0,047 (1)
65	0,1 (1)		260	0,043 (2)
66	0,04 (1)		261	0,038 (2)
70	0,35 (1)		262	0,097 (2)
71	0,28 (1)		263	0,462 (1)

Eks.	IC50 (mM)		Eks.	IC50 (mM)
72	1,04 (1)		264	0,159 (1)
73	0,05 (1)		265	0,023 (1)
74	0,23 (1)		266	0,140 (1)
75	0,044 (1)		267	0,110 (1)
76	0,065 (2)		268	0,091 (1)
77	0,19 (1)		269	0,077 (1)
79	0,02 (1)		270	0,120 (1)
80	0,08 (1)		272	0,097 (1)
81	4,25 (1)		275	3,300 (1)
83	0,055 (1)		276	0,010 (1)
84	0,039 (1)		277	0,900 (1)
85	0,037 (1)		278	0,280 (1)
86	0,06 (1)		279	0,550 (1)
87	0,024 (1)		282	0,155 (1)
88	0,05 (1)		283	0,068 (1)
89	0,11 (1)		284	0,640 (1)
90	0,023 (1)		285	0,300 (1)
91	0,68 (1)		287	0,110 (1)
92	0,067 (1)		288	0,104 (1)
93	0,52 (1)		289	0,542 (1)
94	0,035 (1)		290	0,005 (1)
95	0,029 (1)		291	0,280 (1)
96	0,037 (1)		292	0,088 (1)
97	0,013 (1)		293	0,029 (1)
98	0,009 (1)		294	0,079 (1)
99	0,008 (1)		295	0,015 (1)

Assay 3: LTB₄-produksjon av kalsiumionofor-stimulert humant blod for LTA₄H-inhibitoraktivitet

[0892] Humant blod ble samlet fra friske donorer, i heparinholdige sprøyter. Blodet ble fortynnet 1:1 med RPMI-1640-medium, og 200 µL-alikvoter av det fortynnete blod ble tilsatt til brønnene av en 96-brønners mikrotiterplate. LTA₄H-inhibitor-testforbindelser ble preparert i forskjellige konsentrasjoner i RPMI-1640-medium som inneholdt 1% DMSO, og 20 µL av hver testopløsning ble tilsatt til en brønn som inneholdt fortynnet fullblod (endelig DMSO-konsentrasjon 0,1%). Etter at innholdet i mikrotiterplatene var blitt inkubert i 15 min ved 37°C i en fuktet inkubator, tilsatte man kalsiumionofor A23187 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) til hver prøvebrønn (endelig konsentrasjon = 7 µg/mL). Inkubasjonen fortsatte under samme betingelser i ytterligere 30 min for å tillate LTB₄-dannelse. Reaksjonen ble stanset ved sentrifugering (833 x g, 10 min ved 4°C), og supernatantene ble analysert for LTB₄ ved bruk av et handelstilgjengelig enzyumbundet immunoassay (Cayman Chemical Co.), i henhold til produsentens instruksjoner. Positivkontroller, under i det vesentlige identiske betingelser men uten tilsetning av noen inhibitorforbindelse, og ustimulerte negativkontroller, som inneholdt alle assaykomponenter unntatt kalsiumionofor, ble rutinemessig utført i hvert eksperiment. IC₅₀-verdiene for forbindelser testet i dette assay ble bestemt ved ikke-lineær regresjon av aktivitätsdataen ved forskjellige konsentrasjoner av forbindelse ved bruk av Graphpad Prism

4.0, én-setes bindingskonkurranse, og presenteres i tabell 3. Antall bestemmelser som ble gjort, angis i parentes etter hver verdi.

Tabell 3

Eks.	IC ₅₀ (μM)		Eks.	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)

5 **Assay 4: Murin arakidonsyre-indusert betennelsesmodel**

[0893] LTA4H-inhibitorforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse ble løst opp i 20% cyclodekstran/H₂O i konsentrasjonen 3 mg/mL. Oppløsningene ble administrert ved oral gavage til Balb/c-mus av hunnkjønn som veide ca. 20 gram hver (0,2 mL pr mus, 30 mg LTA4H-inhibitorforbindelse pr kg). Seksti minutter etter administrasjonen av en LTA4-inhibitor, fikk hver mus en topisk påføring av 20 μL arakidonsyre (100 mg/mL i aceton) på venstre øre, og 20 μL rent aceton på høyre øre. Etter 3 h, ble musene avlivet, blod ble trukket ut i hepariniserte sprøyter, og 8 mm ørebiopsier ble tatt. Ørebiopsiene ble veid for å fastslå ødem og deretter frosset ved -80 °C inntil man trengte dem for å bestemme neutrofiltilstrømming.

[0894] Etthundre mikroliter-alikvoter av heparinisert blod ble tilsatt til brønnene av en mikrotiterplate, sammen med like volumer RPMI-1640-medium, og kalsiumionofor A23187 ble tilsatt til hver prøvebrønn (endelig konsentrasjon= 7 μg/μL). Innholdet i mikrotiterplatene ble inkubert i 30 min ved 37°C i en fuktet inkubator. Reaksjonen ble terminert ved sentrifugering (833 x g, 10 min ved 4°C). Supernatantene ble analysert for LTB₄ ved bruk av et handelstilgjengelig enzymbundet immunoassay (Cayman Chemical Co.) i henhold til produsentens instruksjoner. Prosentdelen inhibisjon av *eks vivo*-stimulert LTB₄-produksjon (% Inh. LTB₄) ble bestemt ved å sammenligne dyr som var blitt identisk behandlet, unntatt at oppløsningen som ble administrert ved oral gavage, manglet inhibitorforbindelse.

[0895] Neutrofiltilstrømmingen ble kvantifisert ved å måle aktiviteten av myeloperoksidase (MPO), et neutrofil-spesifikt enzym. Ørebiopsiene ble homogenisert i 0,5 mL ekstraksjonsbuffer (0,3 M sukrose, 0,22% (vekt/vol) heksadecyltrimetylammoniumbromid (CTAB) og 2,5 mM citrat preparert fra 0,5 M citratstamoppløsning (pH 5,0)), i en Fast-Prep-24 (MP™) (40 sekunder ved 6 mps). Avfall ble fjernet ved sentrifugering ved 14000 x g i 10 min. Alikvoter med 10 μL av den dannede supernatant ble tilsatt til brønnene av en mikrotiterplate, sammen med med 90 μL-alikvoter av fortynningsbuffer (10 mM citrat, 0,22% CTAB), fulgt av tilsetningen av 20 μL TMB væskesubstratsystem (Sigma Chemical Co.) til hver brønn. Mikrotiterplatens innhold ble holdt ved romtemperatur inntil prøven med høyest konsentrasjon av MPO nådde en absorbansverdi på 0,4 ved 650 nm. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av 50 μL 1M H₂SO₄ til hver prøvebrønn, og myeloperoksidaseaktiviteten i hver prøve ble bestemt utfra absorbansen ved 405 nm. Bakgrunnsverdien fra høyre øre, som kun var blitt behandlet med aceton, ble trukket fra verdien for venstre øre, som var blitt behandlet med arakidonsyre i 35 med aceton, ble trukket fra verdien for venstre øre, som var blitt behandlet med arakidonsyre i aceton, for hvert enkelt dyr. Prosentdelen inhibisjon av neutrofiltilstrømmingen (% Inh. MPO) av

forbindelser ifølge oppfinnelsen ble bestemt ved å sammenligne dyr som hadde fått identisk behandling, unntatt at oppløsningen som ble administrert ved oral gavage, manglet inhibitorforbindelse.

[0896] Resultatene for forbindelser som ble testet i dette assay, presenteres i tabell 4.

5 Antallet bestemmelser angis i parentes etter hver verdi.

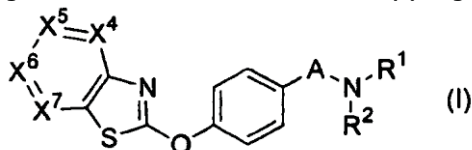
Tabell 4.

Eks.	% Inh. LTB4	% Inh. MPO		Eks.	% Inh. LTB4	% Inh. MPO
10	68 (1)	62,23 (1)		85	66,85 (1)	48,42 (1)
14	84,0 (1)	72,3 (1)		86	70,77 (1)	51,55 (1)
15	61,9 (1)	47,7 (1)		89	79,5 (1)	79,12 (1)
16	84,6 (1)	73,61 (1)		100	85,3 (1)	88,73 (1)
17	81,52 (1)	63,4 (1)		106	90,48 (2)	95,19 (2)
18	80,9 (1)	86,1 (1)		108	79,8 (1)	71,42 (1)
27	78,2 (1)	83,7 (1)		109	84,8 (1)	71,48 (1)
31	79,8 (1)	70,5 (1)		111	56,8 (1)	66,94 (1)
32	89 (1)	76 (1)		116	81 (2)	70 (2)
45	86,84 (1)	71,13 (1)		120	57,75 (1)	48,09 (1)
46	86,49 (1)	75,3 (1)		121	83 (1)	83 (1)
49	83,04 (1)	66,03 (1)		122	72 (1)	66,9 (1)
52	78,26 (1)	60,25 (1)		127	91,53 (1)	87,64 (1)
54	81,2 (1)	87,69 (1)		257	85,96 (1)	70,49 (1)
55	83,74 (1)	73,55 (1)		258	75,00 (1)	13,80 (1)
56	71,2 (1)	81,58 (1)		265	84,43 (1)	90,85 (1)
59	92,7 (1)	89,88 (1)		266	78,60 (1)	85,84 (1)
60	69,5 (1)	35,76 (1)		267	83,43 (1)	90,56 (1)
61	67,4 (1)	62,82 (1)		269	84,43 (1)	90,56 (1)
66	76,2 (1)	59,97 (1)		270	75,92 (1)	60,59 (1)
73	85,7 (1)	79,37 (1)		276	57,40 (1)	94,90 (1)
75	89,5 (1)	68,1 (1)		282	62,80 (1)	61,07 (1)
76	85,3 (1)	78,31 (1)		283	78,20 (1)	88,28 (1)
79	86,7 (1)	82,23 (1)		285	19,70 (1)	12,35 (1)
80	72,1 (1)	36,99 (1)		287	89,80 (1)	86,70 (1)
83	81 (1)	88,21 (1)		288	61,70 (1)	94,60 (1)
84	53,9 (1)	72,04 (1)		290	82,90 (1)	86,90 (1)

[0897] Selv om oppfinnelsen er blitt illustrert under henvisning til eksempler, er det underforstått at oppfinnelsen ikke skal begrenses til den detaljerte beskrivelsen ovenfor.

Patentkrav

1. Kjemisk enhet valgt fra forbindelser med formel (I),
 farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable
 prodroger av forbindelser med formel (I), og solvater av forbindelser med formel (I)



hvor X^4 , X^5 , X^6 , og X^7 defineres som én av de følgende a) og b):

a) én av X^4 , X^5 , X^6 og X^7 er N og de øvrige er CR^a ; hvor hver R^a uavhengig er H, metyl, klor, fluor eller trifluormetyl;

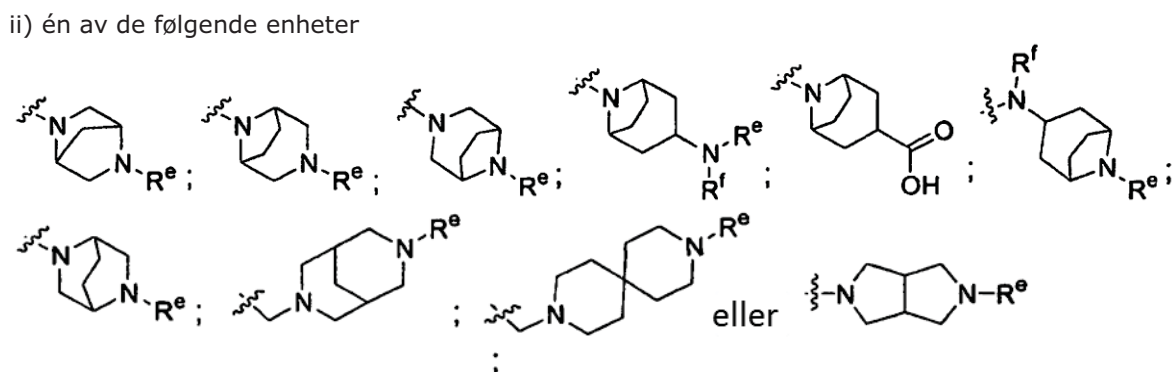
b) hver av X^4 og X^7 er N og hver av X^5 og X^6 er CH;

hver av R^1 og R^2 uavhengig er

H, $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, benzyl, 3-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)propyl, 1-acetylazetidin-3-ylmetyl, monocyklisk cykloalkyl, 1-metyl-4-piperidinyll eller $-C_{1-4}$ alkyl som er usubstituert eller substituert med fenyl, monocyklisk cykloalkyl, OH eller NR^bR^c ;

hvor R^b og R^c hver uavhengig er H, $-C(O)-CH_3$ eller C_{1-4} alkyl, eller R^b og R^c tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner en mettett monocyklisk heterocykloalkylring; eller R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner

i) en mettett monocyklisk heterocykloalkylring, valgfritt kondensert med en fenyling, og som er usubstituert eller substituert med én eller to R^d -substituent; hvor hver R^d -substituent uavhengig er C_{1-4} alkyl som er usubstituert eller substituert med $-OH$; $-OH$; $=O$; $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$; $-CF_3$; halo; $-CO_2C_{1-4}$ alkyl; $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$; $-C(O)NH_2$; fenyl; benzyl; morfolin-4-yl; pyridyl; pyrimidinyl; 1-piperidyl; fenoksy; 2-okso-pyrrolidin-1-yl; 4-hydrokso-2-okso-pyrrolidin-1-yl; $-C(O)NR^fC_{1-4}$ alkyl; $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$; $-O$ -pyridinyl, $-O$ -pyrimidinyl; $-S$ -fenyl; (4-metylfenyl)sulfanyl; $-S$ -pyridinyl; $-C(O)-C_{1-4}$ alkyl; $-C(O)$ -mettett monocyklisk cykloalkyl; $-C(O)-(CH_2)_{0-1}$ -2-tiofen-yl; $-C(O)$ -2-furanyl; $-C(O)$ -4-morfolinyl; $-C(O)$ -pyridyl; $-C(O)$ -1-pyrrolidinyl; $-C(O)$ -fenyl valgfritt substituert med et klor; $-C(O)$ -1-piperazinyl valgfritt substituert med C_{1-4} alkyl; $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)-C_{1-4}$ alkyl; $-NHC(O)$ -mettett monocyklisk cykloalkyl; $-NHS(O)(O)-CH_3$; $-NHC(O)-CH_2OCH_3$; $-NHC(O)$ -pyridinyl eller $-NHC(O)$ -2-tiofen-yl, hvor hver fenyl i R^d er usubstituert eller substituert med $-CF_3$, halo eller metoksy; eller



hvor R^e er $-C_{1-4}$ alkyl, $-C(O)-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2CH_3$, $-C(O)-CH_2NH_2$ eller $-C(O)NH_2$;

R^f er H eller $-CH_3$; og

A er $-CH^2-$, $-CH^2CH_2-$ eller $-OCH^2CH_2-$;

hvor begrepet "prodroge" viser til:

forbindelser som har et aminosyreresiduum eller en polypeptidkjede med to eller flere aminosyreresiduer, kovalent bundet via en amid- eller esterbinding til en fri amino-, hydrokso-

eller karboksylsyregruppe av en forbindelse med formel (I); amid- eller alkylesterderivater av frie karboksylgrupper av strukturer med formel (I); hemisuksinat, fosfaterter, dimetylamoacetat eller fosforyloksymetyloksykarbonylderivater av frie hydroksygrupper av forbindelser med formel (I); karbamatderivater av hydroksy- eller aminogru-
 5 med formel (I); karbonatderivater, sulfonatestere eller sulfatestere av hydroksygrupper av forbindelser med formel (I); (acyloksy)metyl- eller (acyloksy)etyletere av hydroksygrupper av forbindelser med formel (I), hvor acylgruppen kan være en alkylester, valgfritt substituert med én eller flere eter-, amin- eller karboksylsyrefunksjonaliteter, eller hvor acylgruppen er en aminosyreester; eller amid-, sulfonamid- eller fosfonamidderivater av frie amingrupper av
 10 forbindelser med formel (I).

2. Kjemisk enhet ifølge krav 1, hvor

R^1 og R^2 hver uavhengig er H, et monocyklisk cykloalkyl eller et $-C_{1-4}$ alkyl som er usubstituert eller substituert med fenyl, monocyklisk cykloalkyl, $-OH$, eller $-NR^bR^c$;

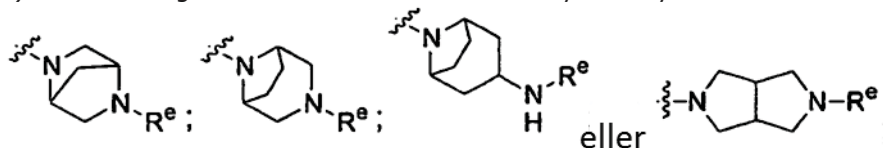
hvor R^b og R^c hver uavhengig er H eller $-C_{1-4}$ alkyl, eller R^b og R^c tatt sammen med
 15 nitrogenet som de er bundet til, danner en mettet monocyklisk heterocykloalkylring; eller

R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner

i) en mettet monocyklisk heterocykloalkylring, valgfritt kondensert med en fenyling, og som er usubstituert eller substituert med én eller to R^d -substituent; hvor hver R^d -substituent uavhengig er $-C_{1-4}$ alkyl som er usubstituert eller substituert med $-OH$; $-CF_3$;

20 halo; $-CO_2C_{1-4}$ alkyl; $-CO_2H$; $-CONH_2$; fenyl; benzyl; pyridyl; pyrimidinyl; fenoksy; $-O$ -pyridinyl, $-O$ -pyrimidinyl; $-S$ -fenyl; eller pyrrolidonyl; hvor hvert fenyl i R^d er usubstituert eller substituert med $-CF_3$, klor eller metoksy; eller

ii) én av de følgende kondenserte eller broforsynte bicykliske strukturer



25 hvor R^e er $-COC_{1-4}$ alkyl eller $-CONH_2$.

3. Kjemisk enhet ifølge krav 2, hvor

a) X^4 er N og hver av X^5 , X^6 og X^7 er CR^a , hvor R^a er valgt uavhengig for X^5 , X^6 og X^7 , hvor R^a er H, metyl, klor eller fluor;

b) X^5 er N og hver av X^4 , X^6 , og X^7 er CH;

30 c) hver av X^4 , X^5 , og X^7 er CH og X^6 er N; eller

d) hver av X^4 og X^7 er N og hver av X^5 og X^6 er CH.

4. Kjemisk enhet ifølge krav 2, hvor R^a er H.

5. Kjemisk enhet ifølge krav 2, hvor

a) hver av R^1 og R^2 uavhengig er H, cyklopropyl, metyl, etyl, propyl, hydroksyetyl, cyklopropylmetyl, benzyl, 1-fenyletyl eller 2-piperidin-1-yl-etyl-amino;

35 b) R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner pyrrolidin, piperidin, morfolin, piperazin, dihydroisindol, tetrahydrokinolin eller tetrahydroisokinolin, som er usubstituert eller substituert med én eller to R^d -substituent; eller

c) R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner 2,5-diazabicyklo-[2.2.1]hept-2-yl, heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl, 3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl eller 3-amino-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-yl, hver substituert med R^e .

40 **6.** Kjemisk enhet ifølge krav 2, hvor hver R^d -substituent uavhengig er hydroksy, metyl, trifluormetyl, hydroksymetyl, 1-hydroksy-1-metyletyl, fluor, etoksykarbonyl, karboksy, karbamoyl, fenyl, 3-trifluormetylphenyl, 2-metoksyfenyl, 4-klorfenyl, benzyl, pyridin-4-yl, pyridin-

2-yl, pyrimidin-2-yloksy, pyridin-3-yloksy, fenoksy, fenylsulfanyl, 4-klorfenylsulfanyl, pyridin-2-yloksy, pyridin-4-yloksy eller pyrrolidin-2-onyl.

7. Kjemisk enhet ifølge krav 2, hvor R^e er acetyl eller karbamoyl.

8. Kjemisk enhet ifølge krav 2, hvor A er -CH₂-.

5 **9.** Kjemisk enhet ifølge krav 2, hvor A er -CH₂CH₂-.

10. Kjemisk enhet ifølge krav 2, hvor A er -OCH₂CH₂-.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en virksom mengde av minst én kjemisk enhet valgt fra gruppen omfattende forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable prodroger av forbindelser med formel (I) og solvater av forbindelser med formel (I) ifølge krav 1.

10 **12.** *In vitro*-metode for å modulere leukotrien-A4-hydrolaseaktivitet, omfattende å eksponere leukotrien-A4-hydrolase for en virksom mengde av minst én kjemisk enhet valgt fra gruppen omfattende forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable prodroger av forbindelser med formel (I) og solvater av forbindelser med formel (I) ifølge krav 1.

15 **13.** Minst én kjemisk enhet valgt fra gruppen omfattende forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable prodroger av forbindelser med formel (I) og solvater av forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, for anvendelse i en fremgangsmåte for å modulere leukotrien-A4-hydrolaseaktivitet.

20 **14.** Minst én kjemisk enhet for anvendelse ifølge krav 13, hvor leukotrien-A4-hydrolaset er i et individ som har en sykdom, forstyrrelse eller medisinsk tilstand mediert av leukotrien-A4-hydrolaseaktivitet.

15. Minst én kjemisk enhet valgt fra gruppen omfattende forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable prodroger av forbindelser med formel (I) og solvater av forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av et individ som lider av eller er blitt diagnostisert med en sykdom, forstyrrelse eller medisinsk tilstand mediert av leukotrien-A4-hydrolaseaktivitet.

30 **16.** Minst én kjemisk enhet for anvendelse ifølge krav 14 eller 15, hvor sykdommen, forstyrrelsen eller den medisinske tilstand er betennelse.

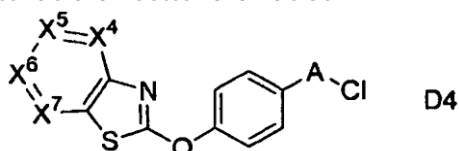
17. Minst én kjemisk enhet for anvendelse ifølge krav 14 eller 15, hvor sykdommen, forstyrrelsen eller den medisinske tilstand er valgt fra gruppen omfattende: inflammatoriske forstyrrelser, allergiske forstyrrelser, dermatologiske forstyrrelser, autoimmun sykdom, lymfatiske forstyrrelser og immunsviktforstyrrelser.

35 **18.** Minst én kjemisk enhet for anvendelse ifølge krav 14 eller 15, hvor sykdommen, forstyrrelsen eller den medisinske tilstand er valgt fra gruppen omfattende: allergi, abdominal aortisk aneurisme, astma, nasale polypper, allergisk rhinitt, nasal kløe, okulær betennelse, post-kirurgisk okulær betennelse, konjunktivitt, uveitt, tørre øyne, psoriasis, pruritt, kløe, kløende hud, atopisk dermatitt, urticaria, elveblest, kontaktdermatitt, sklerodermi, hudforbrenninger, akne, inflammatoriske tarmsykdommer, kolitt, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, kronisk obstruktiv pulmonær sykdom, aterosklerose, artritt, reumatoid artritt, multippel sklerose, myokardialt infarkt, slag, smerter, gingivitt, bronkitt, cystisk fibrose, kreft i øvre tarm, sepsis, autoimmune skjoldbruskkjertelsykdommer, immun-mediert diabetes mellitus, lupus, Myasthenia gravis, autoimmune neuropatier, Guillain-Barré, autoimmun uveitt, autoimmun hemolytisk anemi, pernisiøs anemi, autoimmun trombocytopeni, temporal artritt, anti-fosfolipid-syndrom, vaskulitter, Wegener's granulomatose, Behcet's sykdom, dermatitt herpetiformis, pemphigus vulgaris, vitiligio, primær biliær cirrose, autoimmun hepatitt, autoimmun ooforitt og

orchitt, autoimmun sykdom i binyren, polymyositt, dermatomyositt, spondyloartropatier, ankyloserende spondylitt, Sjogren-syndrom og Sjogren-Larsson-syndrom.

19. Minst én kjemisk enhet for anvendelse ifølge krav 14 eller 15, hvor sykdommen, forstyrrelsen eller den medisinske tilstand er valgt fra gruppen omfattende: allergi, aortisk aneurisme, astma, autoimmune sykdommer, pruritt, inflammatorisk tarmsykdom, ulcerativ kolitt og kardiovaskulær sykdom.

20. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (I), et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel (I), en farmasøytisk akseptabel prodroge av en forbindelse med formel (I) eller et solvat av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, omfattende å omsette forbindelse D4

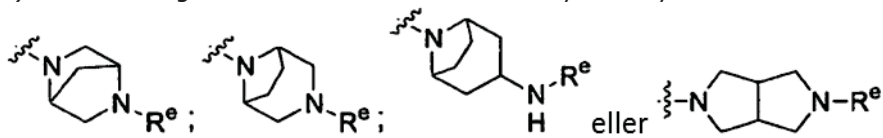


med et amin HNR^1R^2 .

21. Fremgangsmåte ifølge krav 20, hvor R^1 og R^2 hver uavhengig er H, et monocyklisk cykloalkyl eller et $-\text{C}_{1-4}$ alkyl som er usubstituert eller substituert med fenyl, monocyklisk cykloalkyl, $-\text{OH}$ eller $-\text{NR}^b\text{R}^c$; hvor R^b og R^c hver uavhengig er H eller $-\text{C}_{1-4}$ alkyl, eller R^b og R^c tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner en mettet monocyklisk heterocykloalkylring; eller R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner

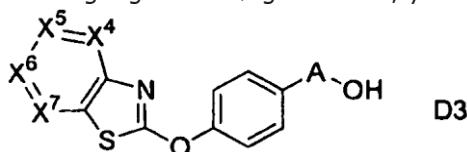
i) en mettet monocyklisk heterocykloalkylring, valgfritt kondensert med en fenyling, og som er usubstituert eller substituert med én eller to R^d -substituent; hvor hver R^d -substituent uavhengig er $-\text{C}_{1-4}$ alkyl som er usubstituert eller substituert med $-\text{OH}$; $-\text{CF}_3$; halo; $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ alkyl; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CONH}_2$; fenyl; benzyl; pyridyl; pyrimidinyl; fenoksy; $-\text{O}$ -pyridinyl; $-\text{O}$ -pyrimidinyl; $-\text{S}$ -fenyl eller pyrrolidonyl; hvor hvert fenyl i R^d er usubstituert eller substituert med $-\text{CF}_3$, klor eller metoksy; eller

ii) én av de følgende kondenserte eller broforsynte bicykliske strukturer



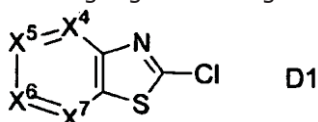
hvor R^e er $-\text{COC}_{1-4}$ alkyl eller $-\text{CONH}_2$.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 20, ytterligere omfattende å klorere forbindelse D3

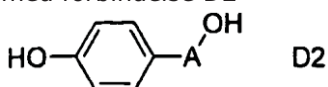


for å danne forbindelse D4.

23. Fremgangsmåte ifølge krav 21, ytterligere omfattende å omsette forbindelse D1



med forbindelse D2



for å danne forbindelse D3.

24. Fremgangsmåte ifølge krav 21, hvor aminet HNR^1R^2 er *N*-[(3-endo)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.

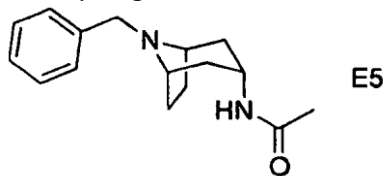
25. Fremgangsmåte ifølge krav 23, ytterligere omfattende å

a) omsette forbindelse E4



5

med hydrogen i nærvær av eddiksyreanhydrid for å danne forbindelse E5



og

b) omsette forbindelse E5 for å danne *N*-[(3-endo)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid.

26. Minst én kjemisk enhet ifølge claim 1, farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 eller minst én kjemisk enhet for anvendelse ifølge krav 14, 15 eller 18, hvor den minst éne kjemisk enhet er valgt fra gruppen omfattende

- 2-(4-{2-[4-(Pyrimidin-2-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-{4-[2-(1,3-Dihydro-2*H*-isoinol-2-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 15 - 2-(4-{2-[4-(Fenylsulfanyl)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{2-[4-(Pyridin-3-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 4-pyridin-2-yl-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
- 2-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinolin;
- 20 - 2-{4-[2-(4-fenoksypiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yletoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-[4-(2-piperidin-1-yletoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-[4-(2-Morfolin-4-yletoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{2-[4-(Pyridin-2-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 25 - 2-(4-{2-[4-(Pyridin-4-yloksy)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- (1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-karboksamid;
- 30 - *meso-N*-[(3-endo)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
- *meso-N*-[(3-ekso)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
- 2-{4-[2-(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 35 - 5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-karboksamid;
- 4-fenyl-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
- 2-{4-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 40 - 2-{4-[2-(4-pyridin-4-ylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 4-(4-Klorfenyl)-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
- 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-karboksamid;

- 1-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on;
- 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]-piperidin-4-ol;
- 2-{4-[2-(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 5 - *N*-Benzyl-*N*-metyl-2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etanamin;
- (1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-karboksamid;
- 1-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on;
- 4-(4-Klorfenyl)-1-{2-(4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-ol;
- 10 - 2-{4-[2-(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- *meso-N*-[(3-ekso)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
- *meso*-1-[(3-ekso)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-3-yl]urea;
- 15 - *meso*-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-3-karboksamid;
- *meso*-2-(4-{2-[3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
- 2-(Etyl{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}amino)etanol;
- 20 - *N*-(Cyklopropylmetyl)-*N*-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}propan-1-amin;
- (1*R*)-*N*-Metyl-1-fenyl-*N*-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}etanamin;
- 2-[4-(2-Morfolin-4-yletyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-[4-(2-piperidin-1-yletyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 25 - 2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yletyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 4-fenyl-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-ol;
- 2-{4-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-4-ol;
- 30 - 2-{4-[2-(4-pyridin-4-ylpiperidin-1-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-karboksamid;
- 2-{4-[2-(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
- 5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-karboksamid;
- 35 - 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- *meso-N*-[(3-endo)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
- 40 - *meso*-1-[(3-endo)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-3-yl]urea;
- 2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- (1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-karboksamid;
- 45 - 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-karboksylsyre;
- {4-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]morfolin-2-yl}metanol;
- 1-{1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}pyrrolidin-2-on;

- 2-[4-(Pyrrolidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-[4-(Piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-[4-(Morfolin-4-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{[(3R)-3-Fluorpyrrolidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 5 - 2-(4-{[(3S)-3-Metylmorfolin-4-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-{1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}propan-2-ol;
- 2-(4-{[(2S)-2-Metylpiperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-Piperidin-1-yl-*N*-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]etanamin;
- 2-(4-{[4-(Trifluormetyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 10 - 2-{4-[(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- (3R)-1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]pyrrolidin-3-ol;
- {1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}metanol;
- 2-{4-[(4-Fluorpiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-{4-[(4-Metylpiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 15 - 2-(4-{[4-(Pyridin-3-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{[4-(Pyrimidin-2-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksamid;
- 4-Pyridin-2-yl-1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-ol;
- 2-{4-[(4-Benzylpiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 20 - 1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-4-ol;
- 4-(4-Klorfenyl)-1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-ol;
- 4-Fenyl-1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-ol;
- (1S,4S)-5-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid;
- 25 - *meso*-2-(4-{[3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
- {(2S)-1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]pyrrolidin-2-yl}metanol;
- *meso-N*-{(3-ekso)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl}acetamid;
- 30 - *meso*-1-{(3-ekso)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl}urea;
- *N*-Etyl-*N*-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]etanamin;
- *meso-N*-{(3-endo)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl}acetamid;
- 35 - *meso*-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid;
- 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-6-metyl[1,3]-tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-6-klor[1,3]-tiazol[4,5-b]pyridin;
- 40 - 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-7-metyl[1,3]-tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-5-metyl[1,3]-tiazol[4,5-b]pyridin;
- 45 - 1-{(1S,4S)-5-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl}etanon;
- 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-6-fluor[1,3]-tiazol[4,5-b]pyridin;

- 6-Fluor-2-[4-(piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- Etyl-1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksylat;
- 1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksylsyre;
- 2-(4-{2-[4-(2-Metoksyfenyl)piperazin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 5 - 2-[4-(2-{4-[(4-Klorfenyl)sulfanyl]piperidin-1-yl}etoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-ol;
- 7-Metyl-2-[4-(piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- *N*-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}cyklopropanamin;
- 2-Metyl-*N*-[1-(2-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)piperidin-4-yl]propanamid;
- 10 - *meso*-2-{4-[2-(3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
- *meso*-1-[(3-ekso)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-3-yl]urea;
- 15 - 7-Metyl-2-(4-{2-[4-(pyridin-4-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
- 6-Metyl-2-(4-{2-[4-(morfolin-4-ylkarbonyl)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{2-[5-(Cyklobutylkarbonyl)heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]etoksy}fenoksy)-
- 20 7-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 6-Klor-2-(4-{2-[4-(furan-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
- *meso*-3-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-8-karboksamid;
- 25 - *N*-[1-(2-{4-[(6-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)piperidin-4-yl]-acetamid;
- 1-{3-[(2-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)(metyl)amino]-propyl}pyrrolidin-2-on;
- 1-(2-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)-4-pyridin-2-ylpiperidin-
- 30 4-ol;
- *meso*-(3-endo)-8-Acetyl-*N*-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
- *N*-Metyl-2-(metyloksy)-*N*-[2-({4-[(7-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}oksy)-etyl]etanamin;
- 35 - *meso*-2-{[4-({2-[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]etyl}oksy)fenyl}oksy}[1,3]-tiazol[4,5-b]pyridin;
- *N*-[1-(2-{[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl}oksy]etyl)piperidin-4-yl]-metansulfonamid;
- *N*-Metyl-1-[2-({4-[(7-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}oksy)etyl]piperidin-4-
- 40 karboksamid;
- *meso*-*N*-{(3-endo)-8-[2-({4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}oksy)etyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}glycinamid;
- *meso*-3-{[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid;
- 45 - *N,N*-Dimetyl-1-({4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}metyl)piperidin-4-karboksamid;
- *N*-Etyl-*N*-(2-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)butan-1-amin;

- *meso*-(3-ekso)-8-Acetyl-N-({4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}metyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
- *meso*-N-[(3-endo)-8-{[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]metansulfonamid;
- 5 - 2-({4-[(4-Cyklobutylpiperazin-1-yl)metyl]fenyl}oksy)-6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- *meso*-2-[(4-{[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]metyl}fenyl)oksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 6-Klor-2-[(4-{[4-(2-tienylkarbonyl)piperazin-1-yl]metyl}fenyl)oksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 10 - 6-Klor-2-[(4-{[5-(metylsulfonyl)heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]metyl}fenyl)oksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 6-Klor-2-{[4-(tiomorfolin-4-ylmetyl)fenyl]oksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- (1*R*,4*R*)-5-({4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}metyl)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid;
- 15 - (1*S*,4*S*)-5-({4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}metyl)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid;
- 6-Klor-2-[(4-{2-[4-(cyklopropylkarbonyl)piperazin-1-yl]etyl}fenyl)oksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 6-Metyl-2-[(4-{2-[4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)piperidin-1-yl]etyl}fenyl)oksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 20 - *meso*-3-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid;
- *meso*-7-Metyl-2-(4-{[3-(metylsulfonyl)-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]metyl}fenoksy)-[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 25 - N-(1-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-yl)pyridin-4-karboksamid;
- *meso*-2-(4-{2-[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]etyl}fenoksy)-7-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- *meso*-3-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid;
- 30 - *meso*-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid;
- *meso*-2-(4-{2-[8-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 35 - *meso*-2-(4-{2-[3-(Metylsulfonyl)-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- *meso*-(3-ekso)-8-Acetyl-N-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
- *meso*-(3-ekso)-8-Acetyl-N-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
- 40 - 2-Metoksy-N-(1-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-yl)-acetamid;
- 2-{4-[(4-tert-Butylpiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}-6-klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- N-(1-{4-[(6-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-yl)tiofen-2-karboksamid;
- 45 - 1'-(2-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-1,4'-bipiperidin;
- 3-(4-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperazin-1-yl)propansyre;

- 6-Metyl-2-(4-{[4-(piperazin-1-ylkarbonyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
- *meso*-3-(2-{4-[(6-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid;
- 5 - *meso*-(3-ekso)-8-Acetyl-N-(2-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
- *meso*-(3-ekso)-8-Acetyl-N-metyl-N-(2-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
- N²-(2-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)-N2-metylglycinamid;
- 10 - *meso*-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksylsyre;
- 6-Klor-2-(4-{2-[5-(1-metyletyl)heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]etoksy}fenoksy)-[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- N-Metyl-N-(2-{4-[(6-metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenoksy}etyl)beta-alanin;
- 15 - N-(2-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]fenyl}etyl)-N,1-dimetyl piperidin-4-amin;
- 6-Metyl-2-{4-[2-(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 1-(1-Acetylazetidin-3-yl)-N-{4-[(6-klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-N-metylmetanamin;
- 20 - *meso*-(3-ekso)-3-{[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]amino}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid;
- 2-[4-(2-{4-[(4-Metylfenyl)sulfanyl]piperidin-1-yl}etoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 1'-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-1,4'-bipiperidin;
- 2-{4-[(4-Morfolin-4-ylpiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 25 - N,N-Dimetyl-2-{1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-2-yl}etanamin;
- N,N-Dimetyl-1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-amin;
- 2-{4-[(4-fenoksypiperidin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{[4-(Pyridin-2-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{[4-(Pyridin-4-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 30 - 2-(4-{[4-(Pyridin-2-ylsulfanyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{[4-(Fenylsulfanyl)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 2-(4-{[(1R,4R)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- (1R,4R)-5-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-
- 35 - karboksamid;
- 2-(4-{2-[(1R,4R)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- (1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid;
- 40 - (4R)-4-Hidroksy-1-{1-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}-pyrrolidin-2-on;
- (4R)-4-Hidroksy-1-(1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on;
- N-Metyl-2-piperidin-1-yl-N-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]etanamin;
- 45 - N-(3-Metoksypropyl)-N-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-cyklopropanamin;
- Etyl-N-benzyl-N-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]glycinat;
- N-Benzyl-N-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]glycin;

- N-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]beta-alanin;
- 2-{4-[(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]-pyridin;
- 5-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-
- 5 karboksamid;
- *meso*-1-{(3-endo)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]-
- okt-3-yl}urea;
- 6-Klor-2-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin;
- 1-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-karboksamid;
- 10 - 1-{4-[(6-Fluor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-karboksamid;
- 1-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-karboksamid;
- *meso*-endo-*N*-[8-{4-[(6-Klor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-8-azabicyklo-
- [3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
- *meso*-endo-*N*-[8-{4-[(6-Fluor[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-8-azabicyklo-
- 15 [3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
- *meso*-endo-*N*-[8-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}-8-azabicyklo-
- [3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
- 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.2]okt-2-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]-
- pyridin;
- 20 - *meso*-*N*-{(3-endo)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-ylmetyl)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]-
- okt-3-yl}acetamid;
- 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}benzyl)[1,3]tiazol[4,5-b]-
- pyridin;
- *meso*-*N*-[(3-endo)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyridin-2-ylmetyl)fenoksy]etyl}-8-
- 25 azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
- 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etoksy}benzyl)[1,3]tiazol-
- [4,5-b]pyridin;
- 2-[4-(Piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-c]pyridin;
- *meso*-*N*-{(3-endo)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]-
- 30 okt-3-yl}acetamid;
- N-(2-Hidroksy-1,1-dimetyletyl)-1-(2-{[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)fenyl]oksy}-
- etyl)piperidin-4-karboksamid;
- 2-{4-{2-[4-(Trifluormetyl)piperidin-1-yl]etyl]oksy}fenyl]oksy}[1,3]tiazol[4,5-c]pyridin;
- N-(Cyklopropylmetyl)-*N*-{[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}propan-1-
- 35 amin;
- 2-(4-{4-[(4-pyridin-4-yl)piperidin-1-yl]metyl}fenyl]oksy)[1,3]tiazol[4,5-c]pyridin;
- N-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-yl)-
- cyklopropankarboksamid;
- (4-Klorfenyl)(1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-yl)-
- 40 metanon;
- N-Propyl-N-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}propan-1-amin;
- *meso*-3-[4-([1,3]Tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-8-
- karboksamid;
- 2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yletyl)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-c]pyridin;
- 45 - 1-Metyl-4-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperazin-2-on;
- *meso*-(3-ekso)-8-Acetyl-N-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo-
- [3.2.1]oktan-3-amin;

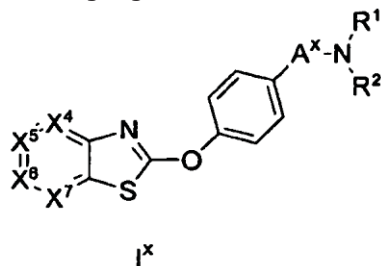
- *meso*-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]-oktan-3-karboksamid;
- N-(Cyklopropylmetyl)-*N*-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}beta-alanin;
- 5 - *meso*-2-(4-{2-[3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-c]-pyridin;
- N-Etyl-N-[4-([1,3]tiazol[4,5-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]cykloheksanamin;
- 2-[4-(Piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
- *meso-N*-{(3-endo)-8-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl}acetamid;
- 10 - 1-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on;
- 2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-(Metylsulfonyl)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]-tiazol[5,4-c]pyridin;
- 3-[(Cyklopropylmetyl){2-[4-([1,3]tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}amino]-propan-1-ol;
- 15 - N-Metyl-N-[4-([1,3]tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]cykloheksanamin;
- 2-{4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
- *meso*-1-{(3-ekso)-8-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}urea;
- 20 - N-(Cyklopropylmetyl)-*N*-[4-([1,3]tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]propan-1,3-diamin;
- 3-(Cyklopropyl{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}amino)propan-1-ol;
- 2-(4-{[4-(Pyridin-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
- 2-{4-[(4-Acetyl-1,4-diazepan-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
- 2-[4-({4-[(4-Metyl-piperazin-1-yl)karbonyl]piperidin-1-yl}metyl)fenoksy][1,3]tiazol[5,4-c]-pyridin;
- 25 - 2-[4-(2-Azetidin-1-yletoksy)fenoksy][1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
- 5-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1*H*)-karboksamid;
- 2-(4-{[4-(Pyridin-3-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-c]pyridin;
- 30 - *meso-N*-{(3-ekso)-8-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl}metansulfonamid;
- N-[(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-c]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-yl)metyl]-acetamid;
- 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;
- 35 - (1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-karboksamid;
- 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-karboksamid;
- 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]-piperidin-4-ol;
- 40 - 2-{4-[2-(4-Pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;
- 4-(4-Klorfenyl)-1-{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
- 4-fenyl-1-{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
- 2-(4-{2-[4-(2-Metoksyfenyl)piperidin-1-yl]etoksy}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;
- 45 - 2-{4-[2-(4-pyridin-4-ylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;
- 1-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on;
- 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-karboksylsyre;

- 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;
- *meso-N*-[(3-endo)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
- 5 - *meso*-2-(4-{2-[3-Acetyl-3,8-diazabicyklo[3.2.1]okt-8-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;
- 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-karboksamid;
- 1-(1-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-on;
- 2-{4-[2-(5-Acetylheksahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*-yl)etyl]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;
- 10 - 5-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}heksahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboksamid;
- *meso*-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboksamid;
- 15 - *meso*-1-[(3-endo)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]urea;
- (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksamid;
- 1-{1-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}pyrrolidin-2-on;
- 20 - 1-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksamid;
- 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-5-metyl[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;
- *meso-N*-{(3-endo)-8-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}acetamid;
- 25 - 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-6-fluor[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;
- 2-(4-{[(1S,4S)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;
- 1-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksylsyre;
- 30 - 2-{4-[2-(4-Metyl-1,4-diazepan-1-yl)etoksy}fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;
- *meso-N*-[(3-ekso)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
- 2-[(Cyklopropylmetyl){2-[4-([1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}amino]etanol;
- 7-Metyl-2-({4-[(4-pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]metyl}fenyl)oksy)[1,3]tiazol[4,5-*b*]pyridin;
- 35 - *meso*-(3-endo)-8-Acetyl-*N*-{[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
- *meso*-(3-ekso)-8-Acetyl-*N*-{[4-([1,3]tiazol[4,5-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]metyl}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin;
- *N*-Etyl-*N*-{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}cyklopropanamin;
- 40 - *meso-N*-[(3-ekso)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)fenyl]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]metansulfonamid;
- *meso*-(3-ekso)-3-{[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]amino}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksamid;
- 4-Metyl-1-[4-([1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]-1,4-diazepan-5-on;
- 45 - *N*-{1-[4-([1,3]Tiazol[5,4-*b*]pyridin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-yl}propanamid;
- 2-(4-{2-[4-(Cyklopropylkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-*b*]pyridin;

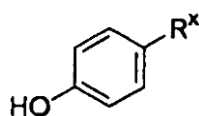
- *meso-N*-Metyl-N-[(3-ekso)-8-[4-([1,3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
 - 2-(Cyklopropyl{2-[4-([1,3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yloksy)fenoksy]etyl}amino)etanol;
 - 2-{4-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]fenoksy}[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
 - 5 - 2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
 - 7-Metyl-2-[4-(piperidin-1-ylmetyl)fenoksy][1,3]tiazol[5,4-b]pyridin;
 - 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)-7-metyl[1,3]-tiazol[5,4-b]pyridin;
 - 10 - 1-{4-[(7-Metyl[1,3]tiazol[5,4-b]pyridin-2-yl)oksy]benzyl}piperidin-4-karboksamid;
 - 4-Fenyl-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
 - 2-{4-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)etoksy]fenoksy}[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
 - 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]-piperidin-4-ol;
 - 15 - 4-(4-Klorfenyl)-1-{2-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-ol;
 - 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}piperidin-4-karboksamid;
 - 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-Acetyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]metyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
 - *meso-N*-[(3-endo)-8-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenoksy]etyl}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid;
 - 20 - 2-[4-(2-Morfolin-4-yletoksy)fenoksy][1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
 - 2-{4-[(4-Pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]fenyl}oksy[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
 - 2-{4-{4-(2-Tienylacetyl)piperazin-1-yl]metyl}fenyl}oksy[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
 - 1-{2-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)fenyl]etyl}-1,4-diazepan-5-on;
 - 25 - 2-{4-(2-Azepan-1-yletyl)fenyl}oksy[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
 - 2-{4-[2-(4-Fluoropiperidin-1-yl)etyl]fenyl}oksy[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
 - 2-{4-{4-(Pyrimidin-2-yloksy)piperidin-1-yl]metyl}fenyl}oksy[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
 - *meso*-1-{(3-ekso)-8-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)benzyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl}urea;
 - 30 - 2-(4-{2-[4-(Pyridin-2-yloksy)piperidin-1-yl]etyl}fenoksy)[1,3]tiazol[4,5-b]pyrazin;
 - 3-Acetyl-9-[4-([1,3]tiazol[4,5-b]pyridin-2-yloksy)benzyl]-3,9-diazaspiro[5.5]undekan;
 - 1-[4-([1,3]Tiazol[4,5-b]pyrazin-2-yloksy)benzyl]piperidin-4-karboksamid;
- og farmasøytisk akseptable salter, prodroger og solvater derav.

27. Minst én kjemisk enhet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 15 til 19, eller 35 26 (når dette er avhengig av krav 15), ytterligere omfattende å administrere til individet enten en CysLT-receptorantagonist eller en LTC₄-syntaseinhibitor eller begge deler.

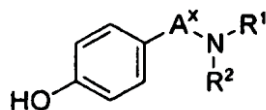
28. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (I^x),



omfattende å omsette en forbindelse med formel BX

**BX**

med HNR^1R^2 for å danne en forbindelse med formel F1,

**F1**

hvor

5 R^x er enten $-\text{CHO}$ eller $-\text{CH}_2\text{CHO}$;

A^x er enten $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

X^4 , X^5 , X^6 , og X^7 defineres som én av de følgende a) og b)

a) én av X^4 , X^5 , X^6 og X^7 er N og de øvrige er CR^a ; hvor hver R^a uavhengig er H, metyl, klor, fluor eller trifluormetyl;

10 b) X^4 og X^7 hver er N og X^5 og X^6 hver er CH;

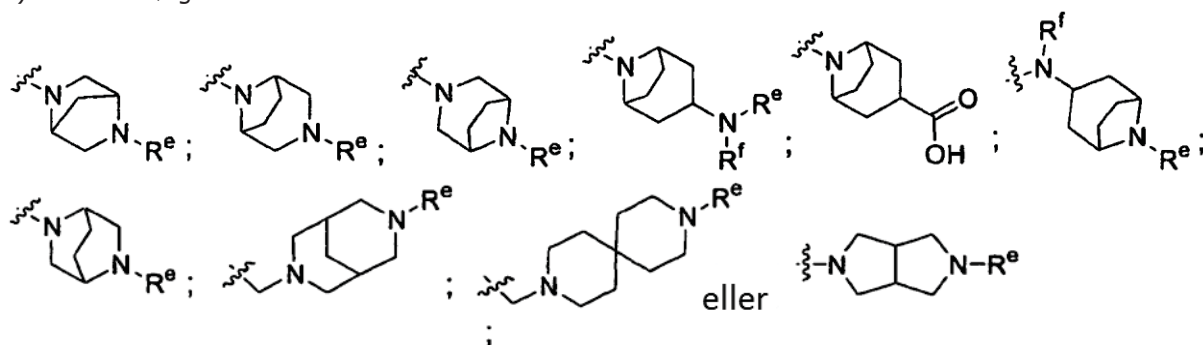
R^1 og R^2 hver uavhengig er

H, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, benzyl, 3-(2-oksopyrrolidin-1-yl)propyl, 1-acetylazetid-3-ylmetyl, monocyklisk cykloalkyl, 1-metyl-4-piperidinyll eller $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ som er usubstituert eller substituert med fenyll, monocyklisk
15 cykloalkyl, OH eller NR^bR^c ; hvor R^b og R^c hver uavhengig er H, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ eller $\text{C}^{1-4}\text{alkyl}$, eller R^b og R^c tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner en mettet monocyklisk heterocykloalkylring; eller R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner

i) en mettet monocyklisk heterocykloalkylring, valgfritt kondensert med en fenyllring, og som er usubstituert eller substituert med én eller to R^d -substituenterr; hvor hver R^d -substituent
20 uavhengig er $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ som er usubstituert eller substituert med $-\text{OH}$; $-\text{OH}$;

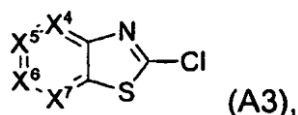
$=\text{O}$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CF}_3$; halo; $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; fenyll; benzyl; morfolin-4-yl; pyridyl; pyrimidinyl; 1-piperidyl; fenoksy; 2-oksopyrrolidin-1-yl; 4-hydroksy-2-oksopyrrolidin-1-yl; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{O}$ -pyridinyl, $-\text{O}$ -pyrimidinyl; $-\text{S}$ -fenyl; (4-metylfenyl)sulfanyl; $-\text{S}$ -pyridinyl; $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; $-\text{C}(\text{O})$ -mettet monocyklisk
25 cykloalkyl; $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}$ -2-tiofen-yl; $-\text{C}(\text{O})$ -2-furanyl; $-\text{C}(\text{O})$ -4-morfolinyl; $-\text{C}(\text{O})$ -pyridyl; $-\text{C}(\text{O})$ -1-pyrrolidinyl; $-\text{C}(\text{O})$ -fenyl valgfritt substituert med et klor; $-\text{C}(\text{O})$ -1-piperazinyl valgfritt substituert med $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; $-\text{NHC}(\text{O})$ -mettet monocyklisk cykloalkyl; $-\text{NHS}(\text{O})(\text{O})-\text{CH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})$ -pyridinyl eller $-\text{NHC}(\text{O})$ -2-tiofen-yl, hvor hvert fenyll i R^d er usubstituert eller substituert med $-\text{CF}_3$, halo, eller metoksy; eller

30 ii) én av de følgende enheter



hvor R^e er $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{NH}_2$ eller $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; og R^f er H eller $-\text{CH}_3$.

29. Fremgangsmåte ifølge krav 28, ytterligere omfattende å omsette en forbindelse med formel F1 med en forbindelse med formel A3



for å danne en forbindelse med formel I^x.

5 **30.** Fremgangsmåte ifølge krav 28, hvor

a) omsetningen av en forbindelse med formel BX med HNR¹R² utføres i nærvær av et reduksjonsmiddel; eller

b) aminet HNR¹R² foreligger i form av et salt.

10 **31.** Fremgangsmåte ifølge krav 30, hvor reduksjonsmidlet er valgt fra gruppen omfattende NaB(OAc)₃H, NaCNBH₃ og blandinger derav.

32. Fremgangsmåte ifølge krav 31, hvor omsetningen av en forbindelse med formel BX med HNR¹R² utføres i nærvær av en syrekatalysator.

33. Fremgangsmåte ifølge krav 32, hvor syrekatalysatoren omfatter eddiksyre.

15 **34.** Fremgangsmåte ifølge krav 29, hvor omsetningen av en forbindelse med formel F1 med en forbindelse med formel A3 utføres i nærvær av en base.

35. Fremgangsmåte ifølge krav 34, hvor basen er valgt fra gruppen omfattende K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄ og blandinger derav.

20 **36.** Kjemisk enhet eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 26, hvor de farmasøytisk akseptable salter er valgt fra suksinat, hydroklorid, formiat, maleat, acetat, fumarat, citrat, tartrat, sulfat, fosfat, malat, malonat og benzoat.

37. Kjemisk enhet eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 36, hvor de farmasøytisk akseptable salter er valgt fra suksinat og hydroklorid.