



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102544** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)

**A61K 31/437** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61P 29/00**  
**C12N 9/50** (2006.01)  
**C07D 453/06** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2010 13410**  
(22) Дата подання заявки: **09.04.2009**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.07.2013**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/044,349, 61/149,129**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **11.04.2008, 02.02.2009**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.02.2011, Бюл.№ 3**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.07.2013, Бюл.№ 14**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2009/040070, 09.04.2009**

(72) Винахідник(и):  
**Бакані Дженесіс М. (US),**  
**Броджині Дієго (CH),**  
**Чеунг Юджин І. (US),**  
**Кровіан Кріста К. (US),**  
**Ден Сяоху (US),**  
**Фурін Енн М. (US),**  
**Гомес Лоран (US),**  
**Грайс Черіл А. (US),**  
**Керні Аарон М. (US),**  
**Лендрі-Бейлі Едріенн М. (US),**  
**Лі-Дутра Еліс (US),**  
**Ліанг Джиммі Т. (US),**  
**Лохнер Зузанне (DE),**  
**Мані Неєлакандха С. (US),**  
**Сантіллан Алехандро (US),**  
**Сеппі Кетлін К. (US),**  
**Сепассі Кіа (US),**  
**Таніс Вірджинія М. (US),**  
**Вікболдт Алвах Т. (US),**  
**Вінер Джон Дж. М. (US),**  
**Цинзер Хартмут (CH)**

(73) Власник(и):  
**ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ,**  
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)

(74) Представник:  
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
US 2005043378 (A1), 24.02.2005  
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

(54) **ТІАЗОЛОПІРИДИН-2-ІЛОКСИФЕНІЛ- ТА ТІАЗОЛОПІРАЗИН-2-ІЛОКСИФЕНІЛАМІНИ** **ЯК**  
**МОДУЛЯТОРИ ЛЕЙКОТРИЕН-А4-ГІДРОЛАЗИ**

**UA 102544 C2**

---

**(57)** Реферат:

Описані сполуки типу тіазолопіридин-2-ілоксифеніл- і тіазолопіразин-2-ілоксифеніламінів, які можуть знайти застосування як модулятори LTA4 гідролази (LTA4H). Подібні сполуки можуть знайти застосування в складі фармацевтичних композицій і використовуватися в способах лікування захворювань, розладів і станів, які опосередковуються через активність LTA4 гідролази.

## Галузь винаходу

Даний винахід стосується деяких сполук типу тіазолопіридин-2-ілоксифеніл- і тіазолопіразин-2-ілоксифеніламінів, фармацевтичних композицій, що їх містять, а також способів застосування даних сполук і фармацевтичних композицій для модулювання лейкотриєн-А4-гідролази (LTA4H) і для лікування захворювань, розладів і станів, які опосередковуються через активність лейкотриєн-А4-гідролази (LTA4H).

## Передумови винаходу

У нормі запалення є гострою реакцією імунної системи на вторгнення мікропатогенів, хімічне або фізичне пошкодження тканин. Однак в деяких випадках запальна реакція може переходити в хронічний стан і ставати причиною запального захворювання. Терапевтичний контроль подібного хронічного запалення при різних захворюваннях є важливою медичною задачею.

Лейкотриєни (LT) являють собою біологічно активні метаболіти арахідонової кислоти (B. Samuelsson, Science 1983, 220(4597): 568 575), які характерні для ряду запальних захворювань, включаючи астму (Munafo D.A. et al., J. Clin. Invest. 1994, 93(3): 1042 1050; Miyahara N. et al., Allergol Int., 2006, 55(2): 91-7; Gelfand E.W. et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2006, 117(3): 577-82; Terawaki K. et al., J. Immunol. 2005, 175(7): 4217-25), запальне захворювання кишечника (IBD) (Sharon P. and Stenson W.F., Gastroenterology 1984, 86(3): 453 460), хронічне обструктивне захворювання легень (COPD) (Barnes P.J., Respiration 2001, 68(5): 441 448), артрит (Griffiths R.J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1995, 92(2): 517 521; Tsuji F. et al., Life Sci. 1998, 64(3): L51 L56), псоріаз (Ikai K., J. Dermatol. Sci. 1999, 21(3): 135 146; Zhu Y.I. and Stiller M.J., Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 2000, 13(5): 235 245) і атеросклероз (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)). Синтез лейкотриєнів ініціюється перетворенням арахідонової кислоти в нестабільний епоксидний проміжний продукт, лейкотриєн-А4 (LTA4), ферментом 5-ліпоксигеназою (5-LO) (Ford-Hutchinson A.W. et al., Annu. Rev. Biochem. 1994, 63: 383 347). Цей фермент експресується в основному клітинами мієлоїдної природи, зокрема нейтрофілами, еозинофілами, моноцитами/макрофагами і тучними клітинами (Reid G.K. et al., J. Biol. Chem. 1990, 265(32): 19818 19823). LTA4 може потім або бути зв'язаний ферментом лейкотриєн C4 (LTC4) синтазою з глутатионом з утворенням цистеїніл-лейкотриєну, LTC4, або бути гідролізований до діолу, лейкотриєну B4 (LTB4) (Samuelsson B., Science 1983, 220(4597): 568 575). LTC4 і його метаболіти, LTD4 і LTE4, індукують скорочення гладких м'язів, бронхоконстрикцію і проникність судин, а LTB4 є потужним хемоатрактантом і активатором нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів/макрофагів, Т-клітин і тучних клітин.

Стереоспецифічний гідроліз LTA4 до LTB4 каталізується цинковмісним цитозольним ферментом лейкотриєн-А4-гідролазою (LTA4H). Цей фермент експресується повсюдно, високі рівні його експресії спостерігаються в клітинах епітелію тонкого кишечника, легень і аорти (Samuelsson B. and Funk C.D., J. Biol. Chem. 1989, 264(33): 19469 19472). Помірні рівні експресії LTA4H спостерігаються в лейкоцитах, зокрема в нейтрофілах (Yokomizo T. et al., J. Lipid Mediators Cell Signalling 1995, 12(2,3): 321 332).

Лейкотриєн B4 є ключовим прозапальним ліпідним медіатором, здатним викликати міграцію і активувати запальні клітини, такі як нейтрофіли, еозинофіли, моноцити/макрофаги, Т-клітини і тучні клітини (Fitzpatrick F.A. et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 1994, 714: 64 74; Crooks S.W. and Stockley R.A., Int. J. Biochem. Cell Biol. 1998, 30(2): 173 178; Klein A. et al., J. Immunol. 2000, 164: 4271 4276). Прозапальні ефекти LTB4 опосередковуються шляхом зв'язування LTB4 зі спряженими з G-білком рецепторами, лейкотриєн B4 рецептором 1 (BLT1) і лейкотриєн B4 рецептором 2 (BLT2) (Yokomizo T. et al., Arch. Biochem. Biophys. 2001, 385(2): 231 241). Перший з названих рецепторів, BLT1, з високою спорідненістю зв'язує LTB4, запускаючи процеси внутрішньоклітинної передачі сигналу і хемотаксису. BLT1 експресується в основному в периферійних лейкоцитах, зокрема в нейтрофілах, еозинофілах, макрофагах (Huang W. W. et al., J. Exp Med 188, 1063-74 (1998)) і моноцитах (Yokomizo T., Izumi T. & Shimizu T., Life Sci 68, 2207-12 (2001)). Мишачий рецептор також експресується на ефекторних Т-клітинах і, як нещодавно було показано, опосередковує LTB4-залежну міграцію ефекторних CD8<sup>+</sup> Т-клітин (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)), хемотаксис і адгезію ранніх ефекторних CD4<sup>+</sup> Т-хелперів типу 1 (T<sub>H</sub>1) і 2 (T<sub>H</sub>2) до клітин ендотелію, а також міграцію ранніх ефекторних CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup> Т-клітин в тваринній моделі астми (Tager A.M. et al., Nat Immunol 4, 982-90 (2003)). Другий рецептор LTB4, BLT2 (Wang S. et al., J. Biol. Chem. 2000, 275(52): 40686 40694; Yokomizo T. et al., J. Exp. Med. 2000, 192(3): 421 431), має ступінь гомології 42 % з амінокислотною послідовністю BLT1, але експресується більш

широко, включаючи периферійні тканини, такі як селезінка, яєчник і печінка, а також експресується в лейкоцитах. Рецептор BLT2 зв'язує LTB<sub>4</sub> з меншою спорідненістю, ніж BLT<sub>1</sub>, опосередковує хемотаксис при більш високих концентраціях LTB<sub>4</sub> і відрізняється від BLT<sub>1</sub> за своєю спорідненістю до ряду антагоністів. Хоч спорідненість антагоністів до рецептора LTB<sub>4</sub> для BLT<sub>1</sub> і BLT<sub>2</sub> може розрізнятися, блокування вироблення LTB<sub>4</sub> за допомогою інгібіторів LTA<sub>4</sub>H повинно приводити до інгібування каскадів, опосередковуваних як через BLT<sub>1</sub>, так і через BLT<sub>2</sub>.

Дослідження показали, що введення екзогенного LTB<sub>4</sub> в нормальні тканини може викликати симптоми запалення (Camp R.D.R. et al., Br. J. Pharmacol. 1983, 80(3): 497-502; Camp R. et al., J. Invest. Dermatol. 1984, 82(2): 202-204). Підвищений рівень вироблення LTB<sub>4</sub> вважається важливим фактором запальної компоненти в ряді захворювань, включаючи atopічний дерматит (Koro O. et al., J. Allergy Clin. Immunol. 1999, 103, 663-670), астму (Frieri M. et al., Ann. Allergy Asthma Immunol. 1998, 81, 331-336), запальне захворювання кишечника, хронічне обструктивне захворювання легень (Biernacki W.A. et al., Thorax 2003, 58, 294-298; Seggev J.S. et al., Chest 1991, 99, 289-291), атеросклероз і серцево-судинні захворювання, розсіяний склероз (Neu I.S. et al., Acta Neurol. Scand. 2002, 105, 63-66), псоріаз (Reilly D.M., Acta Derm. Venereol. 2000, 80, 171-174), кістозний фіброз (Zakrzewski J.T. et al., Br J Clin Pharmacol 1987, 23:19-27) і ревматоїдний артрит (Ahmadzadeh N., Inflammation 1991, 15, 497-503). Тому інгібітори вироблення LTB<sub>4</sub> мають терапевтичний потенціал як протизапальні агенти при вказаних станах. Таким чином, пониження рівня вироблення LTB<sub>4</sub> за допомогою інгібітору активності LTA<sub>4</sub>H може мати терапевтичний ефект для широкого спектра захворювань.

Ця ідея знаходить підтвердження в результатах досліджень LTA<sub>4</sub>H-дефіцитних мишей, які, будучи здоровими за іншими ознаками, демонстрували суттєво знижену міграцію нейтрофілів в моделі індукованого арахідоною кислотою запалення вуха і індукованого зимозаном перитоніту (Byrum R.S. et al., J. Immunol. 1999, 163(12): 6810-6819). У доклінічних дослідженнях була продемонстрована ефективність інгібіторів LTA<sub>4</sub>H як протизапальних агентів. Наприклад, пероральне введення інгібітору LTA<sub>4</sub>H SC57461 приводило до інгібування іонофор-індукованого вироблення LTB<sub>4</sub> в крові миші *ex vivo* і в черевній порожнині щура *in vivo* (Kachur J.K. et al., J. Pharm. Exp. Ther. 2002, 300(2), 583-587). Введення цього ж інгібітору протягом 8 тижнів суттєво поліпшувало симптоми коліту у едипових тамаринів (Penning T.D., Curr. Pharm. Des. 2001, 7(3): 163-179). Спонтанний коліт, що розвивається у цих тварин, дуже схожий на запальне захворювання кишечника у людини. Тому одержані результати вказують, що інгібітори LTA<sub>4</sub>H мають терапевтичний потенціал в цьому і інших запальних захворюваннях людини.

Події, що викликають запальну реакцію, включають утворення прозапального медіатору лейкотрієну B<sub>4</sub>. Гідролаза LTA<sub>4</sub>H каталізує утворення цього медіатору, а інгібітори LTA<sub>4</sub>H блокують вироблення прозапального медіатору LTB<sub>4</sub>, тим самим надаючи можливість запобігання і (або) полегшення опосередковуваних лейкотрієном станів, таких як запалення. Вказана запальна реакція характеризується наявністю болю, підвищеної температури, почервоніння, пухлини або порушенням функції органа або тканини, а також поєднанням двох або більше з вказаних симптомів. Що стосується виникнення і розвитку запалення, до запальних або до опосередковуваних запаленням захворювань і станів належать, в тому числі, гостре запалення, алергічне запалення і хронічне запалення.

Сполуки, що складають предмет даного винаходу, також показали ефект інгібування LTA<sub>4</sub>H в аналізах *in vitro*. Ефект інгібування був продемонстрований в рекомбінантному ферментативному аналізі і в клітинному аналізі на цільній крові миші (в розведенні 1 до 15) і людини (в розведенні 1:1). Варіанти здійснення даного винаходу також продемонстрували ефект інгібування вироблення LTB<sub>4</sub> *ex vivo* на цільній крові миші (в розведенні 1:1), а також індукованої арахідоною кислотою міграції нейтрофілів в тканині вуха миші.

Атопічний дерматит (АД) являє собою хронічне запальне захворювання шкіри, яким звичайно страждають пацієнти з особистою або сімейною історією atopії. Основними симптомами є свербіж і хронічні або рецидивуючі екзематозні плями. Ускладнення включають в себе бактеріальні, грибові і вірусні інфекції, а також захворювання очей. Атопічний дерматит є найбільш широко розповсюдженим запальним захворюванням шкіри у дітей, від якого страждають більше 15 % дітей в США (Laughter D., et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2000, 43, 649-655). Атопічний дерматит може зберігатися у 60 % дорослих, які перенесли його в дитячому віці (Sidbury R., et al., Dermatol. Clin. 2000, 18(1), 1-11).

Атопічний дерматит є соціально значущим захворюванням. Стреси для сімей, пов'язані з доглядом за дітьми з помірно важкими і важкими формами atopічного дерматиту, можуть бути порівнянні зі стресами в сім'ях з дітьми, страждаючими від цукрового діабету типу I (Su J.C., et al., Arch. Dis. Child 1997, 76, 159-162). У США щорічні витрати на медичні послуги і препарати

для лікування atopічного дерматиту/екземи порівнянні з витратами на лікування емфіземи, псоріазу і епілепсії (Ellis C.N., et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2002, 46, 361-370).

Є ряд указань на важливу роль LTB4 в atopічному дерматиті. При atopічному дерматиті спостерігаються підвищені рівні LTB4 в шкірних плямах (Fogh K. et al., J. Allergy Clin. Immunol. 1989, 83, 450-455; Ruzicka T. et al., J. Invest. Dermatol. 1986, 86, 105-108) і плазмі крові пацієнтів, які сприяють розвитку запалення через хемотактичні ефекти на запальні клітини (Wedi and Kapp. BioDrugs. 2001;15, 729-743). Оpubліковані дослідження in vivo і in vitro демонструють, що лейкотриєни, особливо LTB4, сприяють розвитку запалення шкіри при atopічному дерматиті через свої хемотактичні ефекти на запальні клітини. Рецептори LTB4 експресуються в тучних клітинах, Т-клітинах, еозинофілах, дендритних клітинах і макрофагах, і всі вони накопичуються в дерматичних плямах. Сам LTB4 викликає свербіж, крім того, показана його активність в ролі медіатора індукованого сполукою Р свербіжу (Andoh T. et al., J. Invest. Dermatol. 2001, 117, 1621-1626), основного компонента свербіжу при atopічному дерматиті (Ohmura T. et al., Eur. J. Pharmacol. 2004, 491, 191-194). LTB4 індукує проліферацію кератиноцитів, причому цей ефект ще більш посилюється сполукою Р (Rabier M.J. et al., J. Invest. Dermatol. 1993, 110, 132-136). Результати останніх досліджень також вказують на роль LTB4 в розвитку пов'язаної з Т-хелперами 2 Th2 імунної відповіді і вироблення IgE. На важливу роль LTB4 в розвитку atopічного дерматиту також вказують позитивні ефекти інгібітору 5-ліпоксигенази, цилейтону, виявлені в невеликих за масштабами відкритих клінічних випробуваннях серед пацієнтів, страждаючих від atopічного дерматиту (Woodmansee D.P., et al., Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999, 83, 548-552), а також ослаблення свербіжу у пацієнтів з синдромом Шегрена-Ларссона, що мають підвищений рівень LTB4 через порушення механізмів його деградації (Willemssen, M.A. et al., Eur. J. Pediatr. 2001, 160, 711-717).

Хоч atopічний дерматит при ступені тяжкості від легкого до помірного, як правило, піддається місцевому лікуванню, правильне використання подібних способів лікування і їх прийнятність для пацієнтів залишаються важливими проблемами в клінічній практиці (Agner T., Acta Derm. Verereol. Suppl. (Stockh) 2005, 213, 33-35)). Стандартно для лікування atopічного дерматиту місцево застосовуються кортикостероїди і пом'якшувальні засоби. Однак системні імунomodulatory терапії і сильнодіючі кортикостероїди місцевого застосування, використовувані при лікуванні важких форм atopічного дерматиту, супроводжуються значними шкірними побічними ефектами, такими як утворення смужок, атрофія і телеангіектазія, які обмежують тривалість застосування подібних препаратів (Hanifin J.M., et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2004, 50, 391-404).

Застосування пом'якшувальних засобів є формою щадної стероїдної терапії і корисне як профілактична, так і підтримуюча терапія. Довгий час для лікування atopічного дерматиту також використовувалися дьоготь і похідні композиції, що його містять, однак їх застосування пов'язане з серйозними косметичними труднощами, що викликають неприйняття у пацієнтів (Hanifin et al., 2004). Доксепін може застосовуватися місцево як корисна короточасна допоміжна терапія для полегшення свербіжу, однак седативні ефекти і контактний дерматит ускладнюють його використання (Hanifin et al., 2004).

Місцеве застосування інгібіторів кальциневрину такроліму (Protopic®) і пімекроліму (Elidel®) показало ефективність в зниженні площі ураження, тяжкості і полегшенні симптомів atopічного дерматиту у дорослих і дітей, ці препарати одержували схвалення до використання як терапія другого ешелону для лікування atopічного дерматиту. Однак нещодавно додавання попереджень на етикетки цих продуктів про рідкі випадки злоякісних новоутворень, виявлені у пацієнтів, які використовують місцеві інгібітори кальциневрину, обмежують тривалість застосування цих препаратів для лікування atopічного дерматиту (сторінка ресурсів Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США [FDA]/Центра оцінки і дослідження ліків США [CDER]).

Антибіотики застосовуються для лікування стафілококових інфекцій у пацієнтів з atopічним дерматитом, але мають мінімальний ефект на власне дерматит (Hanifin et al., 2004). Хоч седативні антигістамінні препарати можуть бути корисними при порушеннях сну, антигістамінні препарати перорального застосування, як правило, виявляються неефективними при лікуванні пов'язаного з atopічним дерматитом свербіжу (Hanifin et al., 2004). Ультрафіолетова (УФ) фототерапія, в тому числі фотохіміотерапія з використанням псоралену, широко застосовується для лікування atopічного дерматиту, однак при припиненні терапії часто спостерігаються рецидиви захворювання (Hanifin et al., 2004).

Системна імунomodulatory терапія з використанням циклоспорину і кортикостероїдів досить ефективна, однак може супроводжуватися важкими побічними ефектами і з цієї причини звичайно застосовуватися тільки для лікування пацієнтів з важкою формою захворювання.

Застосування системної кортикостероїдної терапії може супроводжуватися затримкою росту у дітей, асептичним некрозом кісткової тканини, остеопенією, підвищеним ризиком інфікування, поганим загоюванням ран, катарактою, гіперглікемією і підвищеним артеріальним тиском. Циклоспорин має нефротоксичну дію відносно більшості пацієнтів і його застосування супроводжується такими побічними ефектами, як тремор, надмірним оволосіння, підвищеним тиском, гіперліпідемія і гіперплазія ясен.

Хоч atopічний дерматит при ступені тяжкості від легкого до помірного, як правило, піддається місцевому лікуванню, правильне використання подібних способів лікування і їх прийнятність для пацієнтів залишаються важливими проблемами в клінічній практиці. Таким чином, препарат для перорального або місцевого застосування, вільний від ризиків побічних ефектів, пов'язаних з використанням кортикостероїдів і інгібіторів кальциневрину, був би цінним доповненням до арсеналу засобів лікування atopічного дерматиту легкого і помірного ступеня тяжкості. Ефективна пероральна або місцева терапія з меншими побічними ефектами в порівнянні з системними імуномодуючими терапіями і сильними кортикостероїдами місцевого застосування заповнить нішу, що є нині порожньою, серед способів лікування atopічного дерматиту.

Синдром Шегрена-Ларссона являє собою аутосомний рецесивний нейрошкірний розлад з важкою формою іхтіозу. Захворювання викликається мутацією гена, який кодує мітосомальну дегідрогеназу жирних альдегідів (FALDH), що приводить до збою метаболізму жирних спиртів в організмі. Фермент FALDH каталізує окислення середньо- і довголанцюжкових жирних альдегідів до відповідних карбонових кислот. LTB<sub>4</sub>, синтезований з арахідонової кислоти прозапальний медіатор, інактивується мітосомальним омега-окисленням, послідовно утворюючи 20-OH-LTB<sub>4</sub>, 20-CHO-LTB<sub>4</sub> і 20-COOH-LTB<sub>4</sub>. У сечі пацієнтів з синдромом Шегрена-Ларссона спостерігаються різко підвищені рівні LTB<sub>4</sub> і 20-OH-LTB<sub>4</sub>. Порушення механізму деградації LTB<sub>4</sub> у пацієнтів з синдромом Шегрена-Ларссона сьогодні вважається "однозначним підтвердженням" (Willemsen, M.A. et al., J. Neurol. Sci. 2001, 183(1), 61-7). Синдром Шегрена являє собою аутосомне захворювання, що характеризується запаленням в деяких залозах. Синдром Шегрена може супроводжуватися і екстразалолистими виявами. Якщо запалення залоз не супроводжується іншими патологіями сполучної тканини, захворювання класифікується як первинний синдром Шегрена. Якщо захворювання супроводжується патологіями сполучної тканини, такими як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак або склеродермія, воно класифікується як вторинний синдром Шегрена. Використовуваний в даній заявці термін "синдром Шегрена" стосується будь-якого з первинного або вторинного синдромів Шегрена. На сьогоднішній день не відомі способи лікування даного синдрому. Використовувані на даний час способи його терапії звичайно концентруються на конкретній ураженій ділянці тіла, а також на лікуванні пов'язаних з синдромом ускладнень. Для лікування деяких серйозних ускладнень іноді використовуються імунодепресанти, такі як кортизони, азатіоприн і циклофосфамід, крім того, для лікування супутніх інфекцій застосовуються антибіотики.

Варіанти здійснення даного винаходу продемонстрували залежне від дозування інгібування шкірного запалення в моделі індукованого арахідоновою кислотою запалення вуха миші. Пероральне введення варіантів здійснення даного винаходу привело до залежного від дозування інгібування міграції нейтрофілів і едеми, а також до інгібування ex vivo викликаного іонофором вироблення LTB<sub>4</sub> при дозуванні від 0,3 до 30 мг/кг.

Висловлюються гіпотези про те, що інгібітори LTA<sub>4</sub>H специфічно блокують вироблення LTB<sub>4</sub> з LTA<sub>4</sub>, не втручаючись в процеси біосинтезу ліпоксинів, які також виробляються з LTA<sub>4</sub>. Підвищення або збереження рівня вироблення ліпоксину A<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>) може мати позитивний терапевтичний ефект при лікуванні запалень шкіри, оскільки повідомлялося про інгібування едеми, інфільтрацію гранулоцитів і гіперпроліферацію епідермісу при місцевому застосуванні стабільного аналога ліпоксину в мишачих моделях запалення шкіри. Інгібітори 5-LO блокують метаболічний каскад до стадії синтезу LTA<sub>4</sub> і тому повинні приводити до блокування синтезу не тільки LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub> і цистеїніл-лейкотриєнів (CysLT), але і LXA<sub>4</sub>.

Варіанти здійснення даного винаходу були досліджені на моделях запалення in vivo, включаючи індуковане арахідоновою кислотою запалення вуха і алергічне запалення легень, включаючи модель сенсibiliзації і провокації овальбуміном (OVA) дихальних шляхів і модель індукованого іонофором запалення легень у щурів. Наприклад, варіанти здійснення даного винаходу демонструють залежне від дози інгібування накопичення запальних клітин в легенях в моделі індукованого овальбуміном алергічного запалення дихальних шляхів, загальноприйнятої тваринної моделі алергічного запалення у людини.

Астма являє собою хронічне захворювання, яке характеризується різним ступенем порушення прохідності дихальних шляхів, гіперчутливості бронхів і запалення дихальних шляхів

(Busse & Lemanske, 2001). Імуногістопатологічні ознаки захворювання включають ерозію епітелію дихальних шляхів, відкладення колагену під базальною мембраною, едему, активацію тучних клітин, а також інфільтрацію запальних клітин нейтрофілами (особливо у раптових ускладненнях астми зі смертельним кінцем), еозинофілами і Th2 лімфоцитами (Busse W.W. et al., N. Engl. J. Med. 2001, 344, 350-362). Запалення дихальних шляхів приводить до підвищеної чутливості дихальних шляхів, обмеження їх прохідності (гостра бронхоконстрикція, едема дихальних шляхів, утворення слизової пробки і перебудова стінок дихальних шляхів, що приводить до непрохідності бронхів), респіраторних симптомів і хронічного характеру хвороби (Рекомендації Національного інституту здоров'я США (NIH) з діагностики і лікування астми, 1997 р.).

Використовувані сьогодні підходи до терапії астми направлені на зняття симптомів гострої бронхоконстрикції за допомогою агоністів бета2-адренергічних рецепторів і контроль запалення дихальних шляхів, що лежить в їх основі, за допомогою інгаляторів, які містять кортикостероїди, хромати, такі як кромолін натрію і недокроміл, і антилейкотриєнові агенти, такі як антагоністи рецептора цистеїніл-лейкотриєну монтелукаст і зафірлукаст, а також інгібітор 5-ліпоксигенази цилейтон. При важкій формі захворювання і гострих нападах астми використовується системна стероїдна терапія. Гуманізоване моноклональне анти-IgE антитіло омалізумаб схвалене для лікування пацієнтів з помірно і важкою формами персистуючої астми, які показали позитивний результат шкірного тесту або *in vitro* чутливість до цілорічного аероалергену, і симптоми яких незадовільно контролюються інгаляторами з кортикостероїдами (XOLAIR® [омалізумаб], липень 2007 р.).

Хоч інгалятори з кортикостероїдами, як правило, дозволяють задовільно контролювати запальний компонент при персистентній легкій і при помірно важкій формах астми, прийнятність для пацієнтів залишається серйозною проблемою при лікуванні захворювання (Milgrom H. et al., J. Allergy Clin. Immunol. 1996, 98, 1051-1057). Незважаючи на вибір оптимальної терапії, включаючи застосування бета-агоністів пролонгованої дії і інгаляторів з кортикостероїдами, контроль астми у багатьох пацієнтів залишає бажати кращого (Fitzgerald J.M. et al., Can. Respir. J. 2006, 13, 253-259; Bellamy D. et al., Prim. Care Respir. J. 2005, 14, 252-258). Важкі форми астми вимагають застосування високих доз інгальованих стероїдів або частого перорального прийому кортикостероїдів (Moore W. et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2006, 117, 487-494), і обидва ці підходи можуть супроводжуватися негативними побічними ефектами, такими як остеопенія і затримка росту у дітей (Allen D. et al., Suppl. J. Allergy Clin. Immunol. 2003, 112, S1; Schimmer P. et al., Adrenocorticotrophic Hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Action of Adrenocortical Hormones in Hardman JG, Limbird LE; eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001; 1666-1668). Ефективна пероральна терапія для лікування помірних і важких форм астми при зниженні потреби в кортикостероїдах заповнить нішу, що є нині порожньою, серед способів лікування астми.

Лейкотриєни є важливими медіаторами в патогенезі астми і розділяються на два класи - вже вказані цистеїніл-лейкотриєни (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> і LTE<sub>4</sub>) і LTB<sub>4</sub>. Антагоністи рецепторів лейкотриєнів, такі як монтелукаст і зафірлукаст, впливають тільки на цистеїніл-лейкотриєни, тоді як інгібітори 5-ліпоксигенази, такі як цилейтон, інгібують метаболічний каскад до розділення лейкотриєнів на два класи, тим самим знижуючи утворення як цистеїніл-лейкотриєнів, так і LTB<sub>4</sub>. Інгібітори LTA<sub>4</sub>H селективно інгібують синтез LTB<sub>4</sub> і не втручаються в процеси синтезу цистеїніл-лейкотриєнів (CysLT). При астмі спостерігаються підвищені рівні обох класів лейкотриєнів, а при важких формах астми спостерігається більше підвищення рівня LTB<sub>4</sub>, пов'язаного з більш вираженим нейтрофільним запаленням.

Результати ряду доклінічних і клінічних досліджень вказують на те, що інгібування синтезу LTB<sub>4</sub> за допомогою інгібіторів LTA<sub>4</sub>H може виявитися терапевтично ефективним для лікування астми. Дослідження на мишах із зниженим рівнем рецепторів LTB<sub>4</sub> показали, що LTB<sub>4</sub> грає важливу роль в міграції еозинофілів і ефекторних Т-клітин, виробленні IL-13, гіперплазії бокалоподібних клітин і секреції слизу, виробленні IgE і гіперреактивності дихальних шляхів (Miyahara et al., Allergy Intl. 2006, 55, 91-97). Важливість LTB<sub>4</sub> в розвитку гіперреактивності дихальних шляхів підтверджується даними досліджень з антагоністами рецептора LTB<sub>4</sub> (CP-105,696), які приводять до зниження індукованої множинними провокуючими антигенами гіперреактивності дихальних шляхів у моделі приматів (Turner C.R. et al., J. Clin. Invest. 1996, 97, 381-387). Крім того, зниження бронхіальної гіперреактивності у пацієнтів з астмою при використанні інгібітору 5-LO цилейтону також було пояснено викликуваним ним ефектом інгібування синтезу LTB<sub>4</sub> (Dahlen S.E. et al., Eur. J. Pharmacol. 2006, 533(1-3), 40-56). Інгібування LTB<sub>4</sub> може також бути ефективним при важких формах астми (Wenzel S.E. et al., Am. J. Respir.

Crit. Care Med. 1997, 156, 737-743) і вірусних ускладненнях астми (Message S.D., Eur. Respir. J. 2001, 18, 1013-1025), де нейтрофільне запалення виражене більшою мірою. Антагоністи CysLT і стероїди мають обмежену ефективність при важких формах астми, тоді як цилейтон дозволяє значно підвищити якість життя таких пацієнтів (Menendez R. et al., American Thoracic Society Meeting, San Diego, 2006).

Алергія являє собою аномальну реакцію на алерген (звичайна нешкідлива речовина), який викликає неадекватну реакцію у пацієнта з підвищеною чутливістю. Алергічний риніт являє собою запалення слизових оболонок носа у відповідь на присутні в повітрі антигени (алергени). Алергічний риніт, що називається також алергічним ринокон'юнктивітом, характеризується частим або повторним чханням, закладеним носом, нежиттю, а також свербіжем в області носа, очей і горла. Він також може супроводжуватися іншими симптомами, такими як головний біль, порушення нюху, постназальний затік, симптоми кон'юнктивіту (наприклад, очі, що сверблять і слізяться), синусит і інші ускладнюючі респіраторні симптоми. Залежно від тривалості впливу алергену алергічний риніт класифікується як цілорічний, сезонний і професійний.

Варіанти здійснення даного винаходу продемонстрували залежне від дози інгібування запальних процесів в легенях в доклінічних моделях. Основуючись на добре описаному каскаді біосинтезу лейкотриєнів, висловлюються гіпотези про те, що інгібітори LTA<sub>4</sub>H специфічно блокують вироблення LTB<sub>4</sub> з LTA<sub>4</sub>, не втручаючись в процеси біосинтезу ліпоксинів, які також виробляються з LTA<sub>4</sub>. Ліпоксини, такі як LXA<sub>4</sub>, інтенсивно досліджувалися останнім часом, продемонстрована їх ключова роль як природних протизапальних агентів і ключових медіаторів природних процесів завершення запальної реакції. Крім того, вироблення ендogenous LXA<sub>4</sub> характерне для різних запальних захворювань, а у пацієнтів з важкою формою астми спостерігаються знижені рівні LXA<sub>4</sub> в порівнянні з пацієнтами з помірно важкою формою захворювання. Викладені дані повністю узгоджуються з припущенням про те, що LXA<sub>4</sub> грає важливу роль в регресії гострого запалення. На відміну від інгібіторів LTA<sub>4</sub>H, інгібітори 5-LO блокують описаний метаболічний каскад до LTA<sub>4</sub>. Це приводить до блокування синтезу не тільки LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub> і цистеїніл-лейкотриєнів, але і LXA<sub>4</sub>. Крім того, не виключено, що інгібітори LTA<sub>4</sub>H приводять до підвищення рівня LTA<sub>4</sub> і активації каналу його скидання в прозапальні цистеїніл-лейкотриєни, хоч на сьогоднішній день немає даних, підтверджуючих це припущення.

При важких формах астми яскраво виражена інфільтрація нейтрофілів. Висловлювалися припущення про те, що цилейтон (Zyflo<sup>®</sup>), що впливає як на LTB<sub>4</sub>, так і на цистеїніл-лейкотриєни, може виявитися ефективним засобом при лікуванні пацієнтів з важкими формами астми, в той час як антагоністи CysLT (наприклад, монтелукаст/Singulair<sup>®</sup>), які впливають тільки на цистеїніл-лейкотриєни, показують лише обмежену ефективність. Спільне застосування інгібітору LTA<sub>4</sub>H і щонайменше одного антагоніста рецепторів CysLT і інгібітору LTC<sub>4</sub> синтази дозволить впливати одночасно на LTB<sub>4</sub> і цистеїніл-лейкотриєни, не втручаючись при цьому в процеси вироблення протизапальних ліпоксинів. Варіанти здійснення даного винаходу проводять до ослаблення запальної відповіді на провокуючу пробу повітряними алергенами у мишей з підвищеною чутливістю, приводячи до залежного від дози зниження міграції запальних клітин.

Очікується, що варіанти здійснення даного винаходу можуть виявитися корисними для лікування запального захворювання кишечника. У моделі індукованого тринітробензолсульфоновою кислотою (TNBS) коліту у щурів інгібування LTA<sub>4</sub>H мало значний інгібіторний ефект на запалення прямої кишки, включаючи такі фактори, як макроскопічні травми прямої кишки, вміст запальних клітин і рівні фактора некрозу тканин альфа (TNF-α), LTB<sub>4</sub> і IL-6 (Whittle et al., Br J Pharmacol. 2008, 153, 983-991). Інгібування LTA<sub>4</sub>H також значно ослабило пов'язані з руйнуванням колагену запалення і пухлини суглобів в мишачих моделях артриту. У мишей із зниженим рівнем рецепторів LTB<sub>4</sub> або нестачею LTA<sub>4</sub>H не розвивався артрит в мишачих моделях (Mathis S., et al. Role of leukotriene B<sub>4</sub> receptors in rheumatoid arthritis, Autoimmun. Rev. 2007 Nov, 7(1):12-7). Таким чином, очікується, що варіанти здійснення даного винаходу можуть виявитися корисними для лікування артриту, включаючи, крім іншого, ревматоїдний артрит.

Аневризма черевної аорти (AAA) являє собою локалізоване розширення черевної аорти із збільшенням нормального діаметра (2 см) більше ніж на 50 %. Патологія викликається дегенеративними процесами в стінці аорти. Аневризма аорти може також утворитися в грудній клітці. Для недопущення розвитку аневризми черевної аорти в розрив аорти, що, як правило, супроводжується летальним кінцем, потрібне хірургічне втручання. Таким чином, ефективна терапія для відстрочки або усунення необхідності в хірургічному втручанні заповнить нішу, що є нині порожньою, способів лікування аневризми аорти.

Результати останніх досліджень з генетики людини, а також дослідження на мишах і кроликах, вказують на можливу роль каскаду синтезу лейкотриєнів в розвитку серцево-судинних захворювань (див. огляд в Whatling et al., Expert Opin Investig Drugs 2007, 16(12), 1879-93). На добре обґрунтованій моделі аневризми черевної аорти (AAA) у мишей показано, що миші із  
 5 зниженим рівнем рецептора LTB<sub>4</sub> мають меншу імовірність розвитку аневризми (Ahluwalia et al., J Immunol. 2007, 179(1), 691-7). Зниження імовірності розвитку аневризми черевної аорти у LTB<sub>4</sub>-рецептордефіцитних мишей зв'язують зі значним зниженням рівнів хемоатрактантів моноклеарних клітин і накопичення лейкоцитів в стінках судин, а також з різким падінням  
 10 рівня утворення матриксних металопротеїназ-2 і -9. Таким чином, було показано, що передача сигналу LTB<sub>4</sub> через свій рецептор додає свій внесок в імовірність розвитку і розмір аневризми черевної аорти у мишей, і блокування передачі сигналу LTB<sub>4</sub> шляхом видалення кодуєчого рецептор LTB<sub>4</sub> гена в свою чергу інгібує прозапальні ланцюги і ферменти, що модулює цілісність стінок судин. Таким чином, передача сигналу LTB<sub>4</sub> є можливою мішенню для  
 15 втручання з метою модуляції розвитку аневризми аорти. У контексті даного винаходу очікується, що інгібітори LTA<sub>4</sub>H можуть виявитися корисними в інгібуванні розвитку аневризми аорти.

Очікується, що варіанти здійснення даного винаходу можуть також виявитися корисними для терапії будь-якого з наступних захворювань або будь-якого їх поєднання: atopічний дерматит, контактний дерматит, вугровий висип (Alestas T. et al., J. Mol. Med. 2006, 84(1): 75-87; Zouboulis Ch.C. et al., Dermatology, 2005, 210(1): 36-8; Arch. Dermatol. 2003, 139(5): 668-70),  
 20 інфаркт міокарда (Helgadottir A. et al., Nat. Genet. 2006, 38(1): 68-74; Nat. Genet. 2004, 36(3): 233-9; Hakonarson H. et al., JAMA 2005, 293(18): 2245-56), інсульт (Helgadottir A. et al., Nat. Genet. 2004, 36(3): 233-9; Barone F.C. et al., Mol. Chem. Neuropathol. 1995, 24(1): 13-30), больовий синдром (Cunha J.M. et al., Br. J. Pharmacol. 2003, 139(6): 1135-45; Hwang S.W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000, 97(11): 6155-60), свербіж (Andoh T. et al., Eur. J. Pharmacol. 2006, 547(1-3):  
 25 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; гіривіт (Emingil G. et al., J. Periodontol. 2001, 72(8): 1025-31), увеїт (Liao T. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006, 47(4): 1543-9), бронхіт (Gompertz S. et al., Eur. Respir. J. 2001, 17(6): 1112-9), алергічний риніт, кістозний фіброз (Carpagnano G.E. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, 167(8): 1109-12), рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (Chen X.  
 30 et al., Curr. Cancer Drug Targets 2004, 4(3): 267-83; J. Natl. Cancer Inst. 2003, 95(14): 1053-61) і сепсис (Nakae H. et al., Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1994, 83(2): 151-6, і 84(3): 271-81), синдром Шегрена-Ларссона, синдром Шегрена, а також опіки шкіри, такі як сонячні опіки або інші опіки.

Приклади англомовних підручників по темі запалення включають: 1) Gallin, J.I.; Snyderman, R., Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 3rd ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999; 2) Stvrtinova V., et al., Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of Diseases (підручник для студентів медичних спеціальностей); Academic Press: New York, 1995;  
 35 3) Cecil et al. Textbook of Medicine, 18th ed.; Saunders W.B. Co., 1988; and 4) Stedman's Medical Dictionary.

Оглядову і довідкову інформацію по запаленнях і пов'язаних з ними станах можна знайти в наступних роботах: Nathan C., Points of control in inflammation, Nature 2002, 420: 846-852; Tracey K.J., The inflammatory reflex, Nature 2002, 420: 853-859; Coussens L.M. and Werb Z., Inflammation and cancer, Nature 2002, 420: 860-867; Libby P., Inflammation in atherosclerosis, Nature 2002, 420: 868-874; Benoist C. and Mathis D., Mast cells in autoimmune disease, Nature 2002, 420: 875-878;  
 45 Weiner H.L. and Selkoe D.J., Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases, Nature 2002, 420: 879-884; Cohen J., The immunopathogenesis of sepsis, Nature 2002, 420: 885-891; Steinberg D., Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime, Nature Medicine 2002, 8(11): 1211-1217.

Запалення може бути викликане або пов'язане з будь-яким з множини станів, таких як  
 50 астма, хронічне обструктивне захворювання легень, атеросклероз, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальні захворювання кишечника (включаючи хворобу Крона і виразковий коліт), псоріаз, atopічний дерматит, контактний дерматит, вугровий висип, інфаркт міокарда, інсульт, больовий синдром, короста (свербіж), гіривіт, увеїт, бронхіт, алергічний риніт, кістозний фіброз, рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, сепсис, синдром Шегрена, синдром  
 55 Шегрена-Ларссона, а також опіки шкіри, кожний з яких характеризується надмірним або зягнутим у часі запаленням на одній зі стадій захворювання.

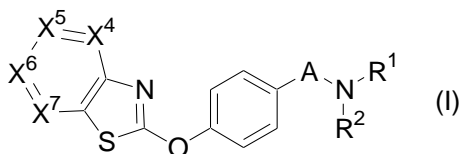
Методи лікування відторгнення трансплантованих органів і аутоімунних захворювань з використанням інгібітору циклооксигенази-2 і інгібітору LTA<sub>4</sub>H описані в WO 1997/29774, U.S. Patent Appl. Publ. Nos. US 2003/004191 і US 2005/043355 і U.S. Patent Nos. 5,700,816, №  
 60 6,407,140. Інгібітори LTA<sub>4</sub>H описані в U.S. Patents 5,719,306, № 6,506,876, № 5,723,492, №

5,585,492 і в WO 1996/11192. Циклічні і біциклічні антагоністи рецептора діаміногістаміну-3 описані в U.S. Patent 6,559,140. Бензотіазольні і бензоксазольні модулятори LTA4H були описані в U.S. Patent Appl. Publ. Nos. US 2005/0043378 і US 2005/0043379, а також в публікаціях Grice et al. (Abstracts of Papers, 234th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, August 19-23, 2007), Rao et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007, 321(3), 1154-1160) і Whittle et al. (Br J Pharmacol. 2008, 153, 983-991). Крім того, діамініві похідні описані як інгібітори LTA4H в U.S. Patent Appl. Publ. No. 2007/0155726 і Intl. Patent Appl. No. WO 2007/079078. Арилзаміщені місточкові діаміни описані як модулятори LTA4H в U.S. Provisional Pat. Appl. No. 60/984,126. Спільне застосування інгібітору циклооксигенази-2 і інгібітору LTA4H для лікування запалення і пов'язаних з ним розладів описане в U.S. Patent 5,990,148 і в WO 1996/41625. Азотисті похідні були описані в ряді патентних, а також непатентних публікацій, таких як WO 2008/016811; US 2008/0057074; WO 2006/002133; US 6,316,490; US 6,632,823; US 6,432,976; WO 2006/133802; WO 2003/037904; EP 623621; EP 416521; Collin S., J. Pharmacie de Belgique, 1991, 46(1) 55-66; Dostert P. 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 і US 4,705,858. Однак зберігається потреба в нових сильнодіючих модуляторах LTA4H з бажаними фармацевтичними властивостями.

У контексті даного винаходу було виявлено, що деякі похідні тіазолопіридин-2-ілоксифеніл- і тіазолопіразин-2-ілоксифеніламіну мають LTA4H-модулюючу активність. Всі цитовані по ходу письмового викладу заявки джерела в результаті посилання на них повністю включаються в цей документ.

Короткий опис винаходу

У одному аспекті даний винахід стосується сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків, сольватів і фармацевтично активних метаболітів:



де

$X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$  визначаються одним з наступних пунктів а) і b):

а) один з  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$  являє собою атом N, а інші являють собою  $CR^a$ ;

де кожний з  $R^a$  незалежно вибраний з H, метилу, хлору, фтору або трифторметилу; і

б) кожний з  $X^4$  і  $X^7$  являє собою атом N, а кожний з  $X^5$  і  $X^6$  являє собою CH;

кожний з  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибраний з H,  $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ ,  $-(CH_2)_3NH_2$ ,  $-(CH_2)_1-2CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ , бензилу, 3-(2-оксопіролідін-1-іл)-пропілу, 1-ацетилазетидин-3-ілметилу, моноциклічного циклоалкілу, 1-метил-4-піперидинілу або  $-C_{1-4}$ алкілу, незаміщеного або заміщеного фенілом, моноциклічним циклоалкілом, OH або  $NR^bR^c$ ;

де  $R^b$  і  $R^c$  кожний незалежно вибраний з H,  $-C(O)CH_3$  або  $C_{1-4}$ алкілу, або  $R^b$  і  $R^c$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце; або

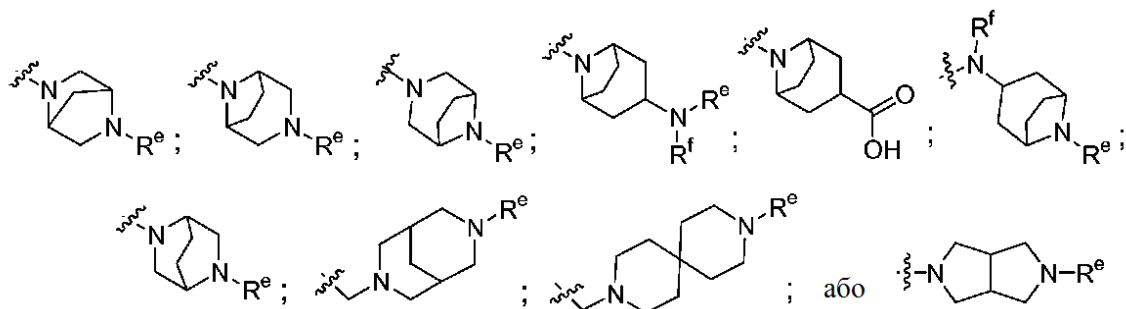
$R^1$  і  $R^2$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють:

i) насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково конденсоване з фенільним кільцем, незаміщене або заміщене одним або двома  $R^d$ ;

де кожний з  $R^d$  незалежно вибраний з  $C_{1-4}$ алкілу, незаміщеного або заміщеного -OH; -OH; =O;  $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$ ;  $-CF_3$ ; галогену;  $-CO_2C_{1-4}$ алкілу;  $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ;  $-C(O)NH_2$ ; фенілу; бензилу; морфолін-4-ілу; піридилу; піримідинілу; 1-піперидинілу; фенокси; 2-оксопіролідін-1-ілу; 4-гідроксі-2-оксопіролідін-1-ілу;  $-C(O)NR^cC_{1-4}$ алкілу;  $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$ ; -O-піридинілу, -O-піримідинілу; -S-фенілу; (4-метилфеніл)сульфанілу; -S-піридинілу;  $-C(O)-C_{1-4}$ алкілу;  $-C(O)$ -насиченого моноциклічного циклоалкілу;  $-C(O)-(CH_2)_{0-1}-2$ -тіофенілу;  $-C(O)-2$ -фуранілу;  $-C(O)-4$ -морфолінілу;  $-C(O)$ -піридилу;  $-C(O)-1$ -піролідинілу;  $-C(O)$ -фенілу, необов'язково заміщеного атомом хлору;  $-C(O)-1$ -піперазинілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкілом;  $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)-C_{1-4}$ алкілу;  $-NHC(O)$ -насиченого моноциклічного циклоалкілу;  $-NHS(O)(O)CH_3$ ;  $-NHC(O)-CH_2OCH_3$ ;  $-NHC(O)$ -піридинілу або  $-NHC(O)-2$ -тіофенілу,

де кожний феніл в  $R^d$  є незаміщеним або заміщеним  $-CF_3$ , галогеном або метоксигрупою; або

ii) один з наступних фрагментів:



;

де  $R^e$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл,  $C(O)C_{1-4}$ алкіл,  $-SO_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_2NH_2$  або  $C(O)NH_2$ ;

$R^f$  являє собою H або  $-CH_3$ ; і

5 А являє собою  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  або  $-OCH_2CH_2-$ .

У ряді варіантів здійснення даного винаходу сполука формули (I) являє собою сполуку, вибрану із сполук, описаних або проілюстрованих в наведеному нижче докладному описі.

У наступному аспекті даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків, сольватів і фармацевтично активних метаболітів. Відповідні цілям даного винаходу фармацевтичні композиції можуть додатково містити фармацевтично прийнятний наповнювач.

У іншому аспекті варіанти здійснення даного винаходу можуть знайти застосування як модулятори LTA4H. Таким чином, даний винахід направлений на розробку способу модуляції активності LTA4H, який включає дію на LTA4H ефективною кількістю щонайменше однієї із сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активних метаболітів. Варіанти здійснення даного винаходу інгібують активність LTA4H.

У іншому аспекті даний винахід направлений на розробку способу лікування пацієнта, який страждає від або має діагностоване захворювання, розлад або медичний стан, опосередковуваний активністю LTA4H, який полягає у введенні потребуючому подібного лікування пацієнту ефективної кількості щонайменше однієї із сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активних метаболітів.

У ряді переважних варіантів здійснення способу, що складає предмет даного винаходу, вказані захворювання, розлад або медичний стан являють собою запалення, atopічний дерматит або астму.

Метою даного винаходу є подолання або пом'якшення щонайменше одного з недоліків стандартних методологій і (або) відомих способів або надання корисних альтернатив для останніх.

Додаткові варіанти здійснення даного винаходу, його особливості і переваги стануть зрозумілі з наведеного далі докладного опису і практичного здійснення винаходу.

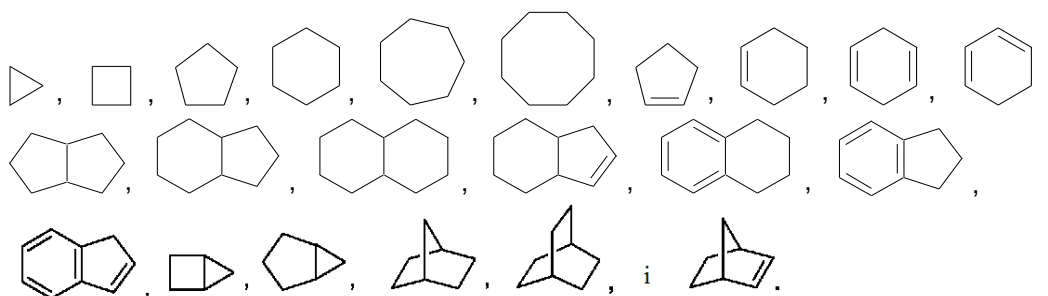
Докладний опис винаходу і переважні варіанти його здійснення

Для скорочення зміст всіх публікацій, включаючи патенти, цитовані в нижченаведеному описі, включений в даний опис шляхом посилання.

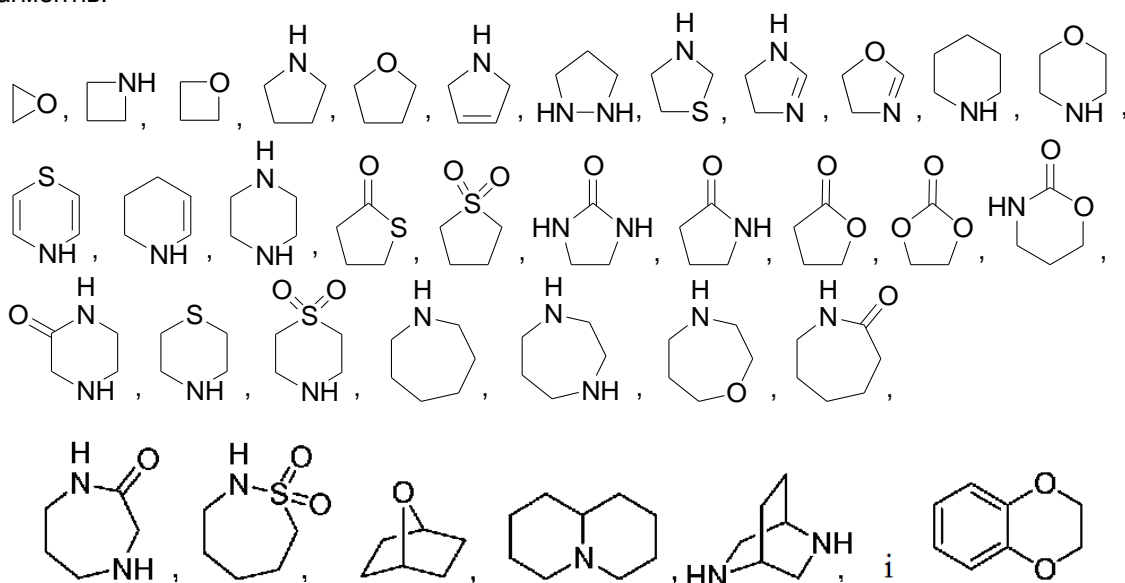
Терміни "який включає", "який містить", "який складається" використовуються в цьому документі в їх відкритому, необмеженому значенні.

Використовуваний в даній заявці термін "алкіл" стосується алкільної групи з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають метил (Me), етил (Et), н-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл (tBu), пентил, ізопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил, а також групи, які в світлі загальноприйнятих знань, очікуваних від фахівця в даній галузі, і наведених в даній заявці описів можуть вважатися еквівалентними одному з вищенаведених прикладів.

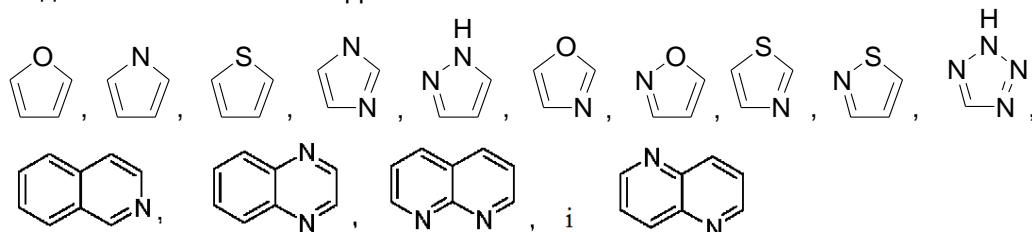
Використовуваний в даній заявці термін "циклоалкіл" стосується насиченого або частково насиченого моноциклічного, конденсованого поліциклічного або спіро-поліциклічного карбоциклу, що містить від 3 до 12 кільцевих атомів на карбоцикл. Типові приклади циклоалкільних груп включають наступні фрагменти у вигляді відповідним чином пов'язаних фрагментів:



Використовуваний в даній заявці термін "гетероциклоалкіл" стосується моноциклічної або конденсованої, місточної або спіро-поліциклічної кільцевої структури, яка є насиченою або часткова насиченою і містить від 3 до 12 кільцевих атомів на кільцеву структуру, вибраних з атомів вуглецю, і до трьох гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. Вказана кільцева структура може також містити до двох оксогруп на вуглецевих або сірчаних членах кільця. Типові приклади включають наступні фрагменти у вигляді відповідним чином пов'язаних фрагментів:



Використовуваний в даній заявці термін "гетероарил" стосується моноциклічного, конденсованого біциклічного або конденсованого поліциклічного ароматичного гетероциклу (кільцевої структури, що має в кільці атоми, вибрані з атомів вуглецю, і до чотирьох гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки), що містить від 3 до 12 кільцевих атомів на гетероцикл. Типові приклади гетероарильних груп включають наступні фрагменти у вигляді відповідним чином пов'язаних фрагментів:



Фахівці визначають, що перераховані або проілюстровані вище приклади циклоалکیلних, гетероциклоалکیلних і гетероарильних груп не є вичерпними, і в рамках визначених умов даного винаходу можуть бути вибрані і інші групи вказаних типів.

Використовуваний в даній заявці термін "галоген" означає хлор, фтор, бром або йод.

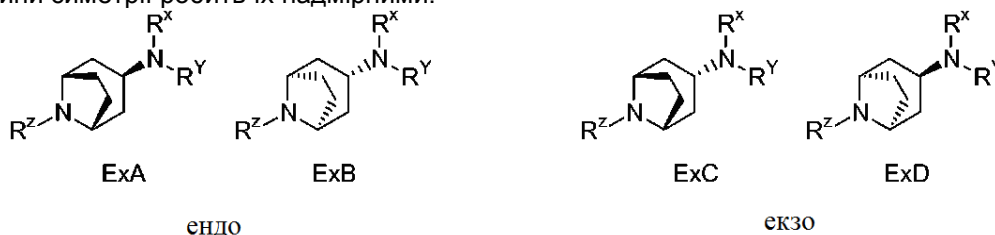
Використовуваний в даній заявці термін "заміщений" означає, що вказана функціональна група або фрагмент несе один або декілька замісників. Використовуваний в даній заявці термін "незаміщений" означає, що вказана група не має замісників. Використовуваний в даній заявці термін "необов'язково заміщений" означає, що вказана група або не має замісників, або несе один або більше замісників. Якщо термін "заміщений" використовується для опису структурної

системи, це означає, що заміщення виконують по будь-якому положенню системи, що допускається валентністю.

Кожна з наведених в даній заявці формул представляє як сполуки зі структурами, ілюстрованими даною структурною формулою, так і деякі варіації або форми подібних структур. Зокрема, сполуки за будь-якою з наведених в даній заявці формул можуть мати асиметричні центри і тому існувати в різних енантіомерних формах. Всі оптичні ізомери і стереоізомери сполук за наведеною загальною формулою, а також будь-які їх суміші вважаються представленими в рамках даної формули. Таким чином, будь-яка формула, що наводиться в даній заявці, представляє рацемат, одну або більше енантіомерних форм, одну або більше діастереомерних форм, одну або більше атропоізомерних форм вказаної сполуки, а також їх суміші. Крім того, деякі структури можуть існувати у формі геометричних ізомерів (наприклад, цис- і транс-ізомери), у формі таутомерів або у формі атропоізомерів.

Ряд наведених в даній заявці формул стосується мезосполук, які являють собою сполуки, що мають асиметричні центри (в цьому випадку асиметричні атоми вуглецю), але є ахіральними молекулами. Подібні сполуки в даній заявці будуть називатися мезосполуками. У ряді випадків мезосполуки в даній заявці представлені в конкретній стереохімічній конфігурації і відповідним чином названі. Однак фахівець визначить мезоприроду подібних сполук. Приклади подібних сполук включають мезо-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід і мезо-1-[(3-ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину.

Сполуки, що містять амін, такі як перераховані нижче сполуки ExA, ExB, ExC і ExD, описуються з указанням модифікатора "ендо" або "екзо" в хімічній назві для указання орієнтації диметиленового містка відносно функціоналізованого екзоциклічного аміну. Фахівець визначить, що сполуки ExA і ExB і сполуки ExC і ExD еквівалентні. Крім того, в описі мезосполук опущені стереохімічні ідентифікатори для стереоцентрів (наприклад, R і (або) S), оскільки наявність площини симетрії робить їх надмірними.



Крім того, кожна наведена в даній заявці формула, крім власне сполуки, також включає її гідрати, сольвати і поліморфи, а також їх суміші, навіть якщо такі форми не вказані явно. Деякі сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) можуть бути одержані у вигляді сольватів. Сольвати включають форми, які утворюються в результаті взаємодії або комплексоутворення сполук, що складають предмет даного винаходу, з одним або більше розчинниками, і одержуються або у вигляді розчину, або у вигляді твердої або кристалічної форми. У ряді варіантів здійснення вказаний розчинник являє собою воду, а сольвати тоді є гідратами. Були одержані гідрати, такі як моногідрати, сполук формули (I). Були одержані сольвати солей сполук формули (I) в сольватованій, в тому числі гідратованій, формі. Одержані сольватовані солі включають в себе, наприклад, гідрохлориди, фосфати, бензоати і сульфати. Одержані сольвати включають гідрати і метанолати. Деякі варіанти здійснення сольватів являють собою моносольвати, такі як моногідрати і монOMETанолати. Інші варіанти здійснення сольватів являють собою напівсольвати, такі як напівгідрати. Крім того, деякі кристалічні форми сполук формули (I) або фармацевтично прийнятних солей сполук формули (I) можуть бути одержані у вигляді співкристалів. У деяких варіантах здійснення даного винаходу сполуки формули (I) були одержані в кристалічній формі. У інших варіантах здійснення фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) були одержані в кристалічній формі. Сполуки формули (I) і їх солі існують у множині форм, які можуть бути виділені відповідно до різних способів. У деяких варіантах здійснення кристалізацією з середовища на основі кетону, такого як 2-бутанон, ацетон і суміш метанол/метилетилкетон, були одержані кристали сполук формули (I) і їх солей. У деяких варіантах здійснення кристалізацією з кислого середовища, такого як суміш метанолу і молочної кислоти, були одержані кристали інших форм сполук формули (I) і їх солей. У деяких інших варіантах здійснення кристалізацією з середовища на основі ацетонітрилу, такого як суміш метанол/ацетонітрил, були одержані кристали інших форм сполук формули (I) і їх солей. Інші розчинники, з яких були кристалізовані варіанти здійснення солей відповідно до даного винаходу, включають суміші анізол/піридин, суміші м-ксилол/піридин, суміші диметилсульфоксид (DMSO)/м-ксилол, суміші метанол/метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), суміші м-ксилол/N-метилпіролідон (NMP) і суміші хлороформ/NMP. У

інших варіантах здійснення сполуки формули (I) були одержані у вигляді однієї з декількох поліморфних форм, у вигляді суміші кристалічних форм, у вигляді поліморфної форми або в аморфному вигляді. У інших варіантах здійснення сполуки формули (I) в розчині переходять з однієї кристалічної і (або) поліморфної форми в іншу і зворотно.

Для більшої стислості опису ряд наведених в даній заявці кількісних виразів дається без модифікатора "приблизно". Мається на увазі, що незалежно від того, чи вказується модифікатор "приблизно" явним чином, чи ні, кожне числове значення, що наводиться в даній заявці, стосується конкретного наведеного значення, а також наближення до даного наведеного значення, яке може бути розумним чином оцінене будь-яким фахівцем, включаючи еквіваленти і наближення, пов'язані з умовами проведення експерименту і (або) вимірювання для подібного наведеного значення. При зазначенні виходу сполуки в процентах вихід, що наводиться, стосується маси сполуки, для якої вказується вихід відносно максимально досяжної кількості даної сполуки в конкретних стехіометричних умовах. Якщо не вказане інше, концентрації, що наводяться в процентах, стосуються масових співвідношень.

Згадування сполуки в даній заявці означає відсилання до: (а) буквально вказаної форми даної сполуки і (б) будь-якої форми вказаної сполуки в тому середовищі, де дана сполука знаходиться на момент згадування. Наприклад, згадування в даній заявці такої сполуки, як R-COOH, включає відсилання до будь-якої з, наприклад, наступних форм: R-COOH<sub>(s)</sub>, R-COOH<sub>(sol)</sub> і R-COO<sup>-</sup><sub>(sol)</sub>. У наведеному прикладі R-COOH<sub>(s)</sub> стосується твердої сполуки, як, наприклад, у вигляді таблетки або в іншій твердій фармацевтичній формі або композиції; R-COOH<sub>(sol)</sub> стосується недисоційованої форми сполуки в розчиннику; і R-COO<sup>-</sup><sub>(sol)</sub> стосується дисоційованої форми сполуки в розчиннику, такої як дисоційована форма сполуки у водному середовищі, незалежно від того, чи одержана дана дисоційована форма з R-COOH, з її солі або з будь-якої іншої сполуки, які дають R-COO<sup>-</sup> при дисоціації в середовищі, що розглядається. У іншому прикладі такий вираз, як "дія на сполуку сполукою формули R-COOH" стосується дії на вказану сполуку формою або формами сполуки R-COOH, яка існує або які існують в тому середовищі, де здійснюється описуваний вплив. У ще одному прикладі такий вираз, як "взаємодія сполуки із сполукою формули R-COOH" стосується реакції (а) подібної сполуки у відповідній хімічній формі або формах, яка існує або які існують в тому середовищі, де здійснюється описувана реакція, з (б) відповідною хімічною формою або формами сполуки R-COOH, яка існує або які існують в тому середовищі, де здійснюється описувана реакція. У зв'язку з цим, якщо подібна сполука знаходиться, наприклад, у водному середовищі, мається на увазі, що вказана сполука R-COOH також знаходиться в тому ж середовищі, і тому на вказану сполуку діють такі реагенти, як R-COOH<sub>(aq)</sub> і (або) R-COO<sup>-</sup><sub>(aq)</sub>, де нижній індекс "(aq)" означає "водний" відповідно до його загальноприйнятого значення в хімії і біохімії. У описаних прикладах застосовуваної номенклатури використовується карбоксильна функціональна група, однак цей вибір ні в якій мірі не є обмеженням і був зроблений тільки для ілюстрації. Мається на увазі, що аналогічні приклади можуть бути наведені і для інших функціональних груп, включаючи без обмежень такі групи, як гідроксильна група, азотна основна група, як, наприклад, в амінах, а також будь-які інші групи, які відомим чином взаємодіють або перебудовуються в середовищі, що містить дану сполуку. Подібні взаємодії і перебудови включають в себе, крім іншого, дисоціацію, асоціацію, таутомеризм, сольволиз, включаючи гідроліз, сольватацію, включаючи гідратацію, протонування і депротонування.

У іншому прикладі цвітер-іонна сполука в даній заявці включається шляхом відсилання до сполуки, яка може утворювати цвітер-іон, навіть якщо вона явно не згадується в своїй цвітер-іонній формі. Терміни "цвітер-іон", "цвітер-іони", а також їх синоніми "цвітер-іонна сполука" і "цвітер-іонні сполуки" є стандартними рекомендованими IUPAC термінами, які добре відомі і входять в стандартний набір визначених наукових термінів. У зв'язку з цим в Словнику хімічних об'єктів біологічного інтересу (ChEBI) терміну "цвітер-іон" наданий унікальний ідентифікатор ChEBI:27369 (див., наприклад, онлайн-версію словника на сайті <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>). Як загалом добре відомо, цвітер-іон або цвітер-іонна сполука являє собою загалом нейтральну сполуку, що має формальні одиничні заряди протилежних знаків. Іноді до подібних сполук також застосовується термін "внутрішні солі". У інших джерелах такі сполуки називаються "дипольними іонами", хоч в деяких джерелах останній термін вважається неправильним. Як конкретний приклад, аміноетанова кислота (амінокислота гліцин) має формулу H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>COOH і в ряді середовищ (в даному випадку в нейтральному середовищі) існує у формі цвітер-іона <sup>+</sup>H<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>. Цвітер-іони, цвітер-іонні сполуки, внутрішні солі і дипольні іони у відомих і добре обґрунтованих значеннях перерахованих термінів входять в сферу дії даного винаходу, як без великих зусиль визначать фахівці. Оскільки немає необхідності називати кожний окремий варіант здійснення даного винаходу, який може

визначити фахівець, в даній заявці не наводяться явно структури цвітер-іонних сполук, родинних сполукам, що складають предмет даного винаходу. Проте, всі такі структури є частиною варіантів здійснення даного винаходу. У даній заявці не наводиться подальших прикладів в зв'язку з цим, оскільки можливі взаємодії і перебудови в кожному конкретному середовищі, що приводять до різних форм кожної конкретної сполуки, добре відомі фахівцям.

Кожна з наведених в даній заявці формул також представляє як немічені, так і ізотопно-мічені форми відповідних сполук. Ізотопно-мічені сполуки мають структури, відповідні представленим в даній заявці формулам, за винятком того, що один або більше атомів в них замінені атомом, що має визначену атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, які можуть бути введені в сполуки даного винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, хлору і йоду, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  і  $^{125}\text{I}$ , відповідно. Подібні ізотопно-мічені сполуки корисні при вивченні метаболізму (переважно з використанням  $^{14}\text{C}$ ), кінетики реакцій (наприклад, з використанням  $^2\text{H}$  або  $^3\text{H}$ ), для способів детектування або одержання зображень [таких як позитронно-емісійна томографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT)], включаючи аналіз розподілу ліків або субстрату по тканинах, або при радіотерапії пацієнтів. Зокрема, сполуки, мічені  $^{18}\text{F}$  або  $^{11}\text{C}$ , можуть виявитися особливо переважними для досліджень способами PET або SPECT. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто  $^2\text{H}$ ), може надати певні терапевтичні переваги як наслідок більшої метаболічної стабільності сполук, наприклад підвищений період напіввиведення in vivo або зниження необхідного дозування. Ізотопно-мічені сполуки даного винаходу і їх проліки можуть бути, як правило, приготовані шляхом здійснення процедур згідно зі схемами або прикладами і способами приготування, описаними нижче, шляхом заміни реагенту, що не містить мічених атомів, на легкодоступний реагент з міченими атомами.

При обговоренні будь-якої наведеної в даній заявці формули вибір конкретного фрагмента зі списку можливих варіантів для конкретної хімічної змінної не означає фіксування такого вибору фрагмента для даної змінної в інших формулах. Іншими словами, якщо деяка хімічна змінна присутня в формулі більше ніж в одному місці, вибір варіанта для неї зі списку можливих в одному місці не залежить від вибору варіанта для тієї ж змінної в іншому місці формули, якщо не вказане інше.

Як перший приклад по використуваній для позначення замісників термінології, якщо замісник  $S^1_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_1$  і  $S_2$ , і замісник  $S^2_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_3$  і  $S_4$ , то вказані варіанти позначення замісників включають варіанти здійснення даного винаходу згідно з наступними наборами:  $S^1_{\text{приклад}}$  являє собою  $S_1$  і  $S^2_{\text{приклад}}$  являє собою  $S_3$ ;  $S^1_{\text{приклад}}$  являє собою  $S_1$  і  $S^2_{\text{приклад}}$  являє собою  $S_4$ ;  $S^1_{\text{приклад}}$  являє собою  $S_2$  і  $S^2_{\text{приклад}}$  являє собою  $S_3$ ;  $S^1_{\text{приклад}}$  являє собою  $S_2$  і  $S^2_{\text{приклад}}$  являє собою  $S_4$ ; а також еквіваленти будь-якого з перерахованих наборів замісників. Тому для скорочення викладу без обмеження спільності в даній заявці використовується скорочена термінологія: " $S^1_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_1$  і  $S_2$ , а  $S^2_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_3$  і  $S_4$ ". Наведений вище перший приклад по використуваній для позначення замісників термінології, наданий в загальних термінах, ілюструє різні варіанти позначення замісників, описані в даній заявці. Описані вище умовні позначення поширюються, якщо застосовно, на такі групи, як  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $A$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  і  $R^e$ , а також на будь-які інші загальні позначення замісників, використувані в даній заявці.

Крім того, якщо для будь-якого учасника сполуки або замісника наводиться більше ніж один варіант, варіанти здійснення даного винаходу включають різні поєднання варіантів зі списків можливих замісників, а також їх еквіваленти. Як другий приклад по використуваній для позначення замісників термінології, якщо в даній заявці вказано, що замісник  $S_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_1$ ,  $S_2$  і  $S_3$ , даний перелік включає варіанти здійснення даного винаходу, в яких  $S_{\text{приклад}}$  являє собою  $S_1$ ;  $S_{\text{приклад}}$  являє собою  $S_2$ ;  $S_{\text{приклад}}$  являє собою  $S_3$ ;  $S_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_1$  і  $S_2$ ;  $S_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_1$  і  $S_3$ ;  $S_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_2$  і  $S_3$ ;  $S_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_1$ ,  $S_2$  і  $S_3$ ; і  $S_{\text{приклад}}$  являє собою будь-який еквівалент будь-якого з перерахованих варіантів. Тому для скорочення викладу без обмеження спільності в даній заявці використовується скорочена термінологія: " $S_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_1$ ,  $S_2$  і  $S_3$ ". Наведений вище другий приклад по використуваній для позначення замісників термінології, наданий в загальних термінах, ілюструє різні варіанти позначення замісників, описані в даній заявці. Описані вище умовні позначення поширюються, якщо застосовно, на такі групи, як  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $A$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  і  $R^e$ , а також на будь-які інші загальні позначення замісників, використувані в даній заявці.

Номенклатура " $C_{i-j}$ ", де  $j > i$ , використувана в даній заявці для позначення класу замісників, включає варіанти здійснення даного винаходу, для яких індивідуально реалізоване кожна і всі

можливі кількості атомів вуглецю, від  $i$  до  $j$ , включаючи  $i$  і  $j$ . Як приклад, термін  $C_{1-3}$  стосується незалежно варіантів здійснення, в яких є один атом вуглецю ( $C_1$ ), варіантів здійснення, в яких є два атоми вуглецю ( $C_2$ ), і варіантів здійснення, в яких є три атоми вуглецю ( $C_3$ ).

Використовуваний в даній заявці термін  $C_{n-m}$  алкіл стосується лінійного або розгалуженого аліфатичного ланцюга з повною кількістю  $N$  вуглеців в ланцюгу, що задовольняє умову  $n \leq N \leq m$ , де  $m > n$ .

Будь-яке згадування в даній заявці дивалентного замісника включає різні варіанти приєднання вказаного замісника, якщо є більше однієї такої можливості. Наприклад, згадування дивалентного замісника -A-B-, де  $A \neq B$ , в даній заявці стосується таких дивалентних замісників -A-B-, де A приєднується до першого заміщуваного центра і B приєднується до другого заміщуваного центра, а також таких дивалентних замісників -A-B-, де A приєднується до другого заміщуваного центра і B приєднується до першого заміщуваного центра.

Відповідно до наведених вище міркувань по позначенню замісників і використовуваний номенклатурі мається на увазі, що в даній заявці явне згадування деякого набору можливостей означає, при наявності хімічного значення і якщо не указано інше, незалежне відсилання до всіх можливих варіантів здійснення з даного набору, а також відсилання до всіх і до кожного можливого варіанта здійснення підмножин явно вказаного набору можливих варіантів.

У ряді варіантів здійснення Формули (I)  $X^4$  являє собою атом N, а кожний з  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$  являє собою  $CR^a$ , де  $R^a$  незалежно вибраний для  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$ , де  $R^a$  являє собою H, метил, хлор або фтор. У інших варіантах здійснення  $X^5$  являє собою атом N, а кожний з  $X^4$ ,  $X^6$  і  $X^7$  являє собою CH. У інших варіантах здійснення кожний з  $X^4$ ,  $X^5$  і  $X^7$  являє собою CH, а  $X^6$  являє собою атом N. В інших варіантах здійснення кожний з  $X^4$  і  $X^7$  являє собою атом N, а кожний з  $X^5$  і  $X^6$  являє собою CH. У деяких варіантах здійснення  $R^a$  являє собою H.

У деяких варіантах здійснення кожний з  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибраний з H, циклопропілу, метилу, етилу, пропілу, гідроксietiлу, циклопропілметилу, бензилу, 1-фенілетилу або 2-піперидин-1-ілетиламіно. У інших варіантах здійснення  $R^1$  і  $R^2$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідін, піперидин, морфолін, піперазин, дигідроізоіндол, тетрагідрохінолін і тетрагідроізохінолін, незаміщені або заміщені одним або двома  $R^d$ . У деяких варіантах здійснення кожний з  $R^d$  незалежно вибраний з гідрокси, метилу, трифторметилу, гідроксиметилу, 1-гідрокси-1-метилетилу, фтору, етоксикарбонілу, карбокси, карбамоїлу, фенілу, 3-трифторметилфенілу, 2-метоксифенілу, 4-хлорфенілу, бензилу, піридин-4-ілу, піридин-2-ілу, піримідин-2-ілокси, піридин-3-ілокси, фенокси, фенілсульфанілу, 4-хлорфенілсульфанілу, піридин-2-ілокси, піридин-4-ілокси або піролідін-2-онілу.

У деяких варіантах здійснення  $R^1$  і  $R^2$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил, гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил або 3-аміно-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил, кожний заміщений  $R^e$ . У деяких варіантах здійснення  $R^e$  являє собою ацетил або карбамоїл.

У деяких варіантах здійснення A являє собою групу  $-CH_2-$ . У інших варіантах здійснення A являє собою групу  $-CH_2CH_2-$ . У інших варіантах здійснення A являє собою групу  $-OCH_2CH_2-$ .

У деяких варіантах здійснення сполуки, які складають предмет даного винаходу, вибираються з групи, що включає:

Приклад	Хімічна назва
1	2-(4-{2-[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
2	2-{4-[2-(1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
3	2-(4-{2-[4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
4	2-(4-{2-[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
5	4-піридин-2-іл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол
6	2-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
7	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідрохінолін
8	2-{4-[2-(4-феноксіпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин

Приклад	Хімічна назва
9	2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феноксиг]1,3тіазоло[4,5-b]піридин
10	2-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)феноксиг]1,3тіазоло[4,5-b]піридин
11	2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феноксиг]1,3тіазоло[4,5-b]піридин
12	2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}феноксиг)1,3тіазоло[4,5-b]піридин
13	2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}феноксиг)1,3тіазоло[4,5-b]піридин
14	2-(4-{2-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}феноксиг)1,3тіазоло[4,5-b]піридин
15	(1S, 4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксигетил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід
16	мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксигетил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід
17	мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксигетил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід
18	2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси]феноксиг]1,3тіазоло[4,5-b]піридин
19	5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксигетил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід
27	4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксигетил]піперидин-4-ол
28	2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]феноксиг]1,3тіазоло[4,5-b]піридин
29	2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси]феноксиг]1,3тіазоло[4,5-b]піридин
30	4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксигетил]піперидин-4-ол
31	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксигетил]піперидин-4-карбоксамід
32	1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксигетил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он
33	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксигетил]-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол
34	2-[4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]феноксиг]1,3тіазоло[4,5-b]піридин
36	N-бензил-N-метил-2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксигетанамін
45	(1S, 4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід
46	1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил]піперидин-4-іл)піролідин-2-он
47	4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил]піперидин-4-ол
48	2-[4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етил]феноксиг]1,3тіазоло[4,5-b]піридин
49	мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід

Приклад	Хімічна назва
50	мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]карбамід
54	мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід
55	мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
56	2-(етил{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}аміно)етанол
57	N-(циклопропілметил)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін
58	(1R)-N-метил-1-феніл-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}етанамін
59	2-[4-(2-морфолін-4-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
60	2-[4-(2-піперидин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
61	2-[4-(2-піролідін-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
62	4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол
63	2-[4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етил]фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
64	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол
65	2-[4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
66	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід
73	2-[4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етил]фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
74	5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід
75	2-(4-{2-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
76	мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід
77	мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]карбамід
79	2-(4-{2-[(1R, 4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
80	(1R, 4R)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід
81	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбонова кислота
82	{4-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]морфолін-2-іл}метанол
83	1-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідін-2-он

Приклад	Хімічна назва
84	2-[4-(піролідін-1-ілметил)феноксид][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
85	2-[4-(піперидин-1-ілметил)феноксид][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
86	2-[4-(морфолін-4-ілметил)феноксид][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
87	2-(4-{{(3R)-3-фторпіролідін-1-іл}метил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
88	2-(4-{{(3S)-3-метилморфолін-4-іл}метил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
89	2-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]піперидин-4-іл}пропан-2-ол
90	2-(4-{{(2S)-2-метилпіперидин-1-іл}метил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
91	2-піперидин-1-іл-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]етанамін
92	2-(4-{{4-(трифторметил)піперидин-1-іл}метил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
93	2-{4-[(3,3-дифторпіролідін-1-іл)метил]феноксид}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
94	(3R)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]піролідін-3-ол
95	{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]піперидин-4-іл}метанол
96	2-{4-[(4-фторпіперидин-1-іл)метил]феноксид}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
97	2-{4-[(4-метилпіперидин-1-іл)метил]феноксид}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
98	2-(4-{{4-(піридин-3-ілоксид)піперидин-1-іл}метил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
99	2-(4-{{4-(піримідин-2-ілоксид)піперидин-1-іл}метил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
100	1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]піперидин-4-карбоксамід
101	4-піридин-2-іл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]піперидин-4-ол
102	2-{4-[(4-бензилпіперидин-1-іл)метил]феноксид}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
103	1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол
104	4-(4-хлорфеніл)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]піперидин-4-ол
105	4-феніл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]піперидин-4-ол
106	(1S, 4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід
107	мезо-2-(4-{{3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-іл}метил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
108	{{(2S)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]піролідін-2-іл}метанол
109	мезо-N-{{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл}ацетамід
110	мезо-1-{{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл}карбамід

Приклад	Хімічна назва
111	N-етил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін
116	мезо-N-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамід
117	мезо-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід
121	2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси)-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
122	2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси)-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
125	2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
126	2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси)-5-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
127	1-((1S, 4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)етанон
128	2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси)-6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
129	6-фтор-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
130	етил-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксилат
131	1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонова кислота
135	2-(4-{2-[4-(2-метоксибеніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
136	2-[4-(2-{4-[(4-хлорбеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
137	1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол
138	7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
139	N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}циклопропанамін
140	2-метил-N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феноксі]етил)піперидин-4-іл]пропанамід
141	мезо-2-[4-{2-(3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)етокси}фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
142	мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]карбамід
143	7-метил-2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
145	6-метил-2-(4-{2-[4-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
146	2-(4-{2-[5-(циклобутилкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-c]пірол-2(1H)-іл]етокси}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин

Приклад	Хімічна назва
147	6-хлор-2-(4-{2-[4-(фуран-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
149	мезо-3-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід
154	N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі]етил)піперидин-4-іл]ацетамід
155	1-{3-[(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі]етил)(метил)аміно]пропіл}піролідін-2-он
158	1-(2-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі]етил)-4-піридин-2-ілпіперидин-4-ол
159	мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін
160	N-метил-2-(метилокси)-N-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}оксі)етил]етанамін
162	мезо-2-{[4-({2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}окси)феніл]оксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
163	N-[1-(2-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]оксі]етил)піперидин-4-іл]метансульфонамід
165	N-метил-1-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}оксі)етил]піперидин-4-карбоксамід
166	мезо-N-{(3-ендо)-8-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}оксі)етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}гліцинамід
171	мезо-3-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід
172	N, N-диметил-1-({4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)піперидин-4-карбоксамід
178	N-етил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)бутан-1-амін
181	мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-({4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін
182	мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід
183	2-({4-[(4-циклобутилпіперазин-1-іл)метил]феніл}оксі)-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
185	мезо-2-{[4-({8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метил}феніл)оксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
187	6-хлор-2-{[4-([4-(2-тієнілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил)феніл]оксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
188	6-хлор-2-{[4-({5-(метилсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]метил}феніл)оксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
189	6-хлор-2-{[4-(тіоморфолін-4-ілметил)феніл]оксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
191	(1R, 4R)-5-({4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-

Приклад	Хімічна назва
	іл)окси]феніл}метил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід
193	(1S, 4S)-5-({4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід
197	6-хлор-2-[(4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл]етил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
198	6-метил-2-[(4-{2-[4-(піролідін-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
203	мезо-3-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід
205	мезо-7-метил-2-(4-{3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил}метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
206	N-(1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)піридин-4-карбоксамід
209	мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
210	мезо-3-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід
211	мезо-8-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід
212	мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
213	мезо-2-(4-{2-[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
214	мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін
215	мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін
216	2-метокси-N-(1-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)ацетамід
218	2-{4-[(4-трет-бутилпіперидин-1-іл)метил]фенокси}-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
220	N-(1-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
223	1'-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-1,4'-біпіперидин
225	3-(4-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперазин-1-іл)пропанова кислота
229	6-метил-2-(4-{[4-(піперазин-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
230	мезо-3-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід
233	мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін

Приклад	Хімічна назва
234	мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін
235	N <sup>2</sup> -(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі}етил)-N <sup>2</sup> -метилгліцинамід
238	мезо-8-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонова кислота
239	6-хлор-2-(4-{2-[5-(1-метилетил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
241	N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі}етил)-бета-аланін
243	N-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-N, 1-диметилпіперидин-4-амін
245	6-метил-2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етил]феноксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
247	1-(1-ацетилазетидин-3-іл)-N-(4-{(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси}бензил)-N-метилметанамін
254	мезо-(3-екзо)-3-{[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід
255	2-[4-(2-{4-[(4-метилфеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл}етокси)феноксі][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
256	1'-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4'-біпіперидин
257	2-{4-[(4-морфолін-4-ілпіперидин-1-іл)метил]феноксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
258	N, N-диметил-2-{1-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-2-іл}етанамін
259	N, N-диметил-1-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-амін
260	2-{4-[(4-феноксіпіперидин-1-іл)метил]феноксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
261	2-(4-{[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
262	2-(4-{[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]метил}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
263	2-(4-{[4-(піридин-2-ілсульфаніл)піперидин-1-іл]метил}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
264	2-(4-{[4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл]метил}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
265	2-(4-{[(1R, 4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
266	(1R, 4R)-5-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід
267	2-(4-{2-[(1R, 4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
268	(1R, 4R)-5-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід
269	(4R)-4-гідрокси-1-{1-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он
270	(4R)-4-гідрокси-1-(1-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феноксі]етил}піперидин-4-

Приклад	Хімічна назва
	іл)піролідін-2-он;
271	N-метил-2-піперидин-1-іл-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін
272	N-(3-метоксипропіл)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}циклопропанамін
273	етил-N-бензил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцинат
274	N-бензил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцин
275	N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-бета-аланін
276	2-{4-[(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил]феноксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
277	5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід
278	мезо-1-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}карбамід
279	6-хлор-2-(4-піперидин-1-ілметилфеноксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
282	1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід
283	1-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід
284	1-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід
287	мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід
288	мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід
289	мезо-ендо-N-[8-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід
290	2-(4-{[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]метил}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
291	мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід
292	2-(4-{[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}бензил)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин
293	мезо-N-{(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід
294	2-(4-{2-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}бензил)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин

і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, сольвати і активні метаболіти.

В інших варіантах здійснення сполуки, які складають предмет даного винаходу, вибираються з групи, що включає:

Приклад	Хімічна назва
133	2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокс][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин
134	мезо-N-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамід
161	N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1-(2-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]окс}етил)піперидин-4-карбоксамід
164	2-{[4-({2-[4-(трифторметил)піперидин-1-іл]етил]окс)феніл]окс}[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин
186	N-(циклопропілметил)-N-([4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]метил)пропан-1-амін
190	2-({4-[(4-піридин-4-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл]окс)[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин
192	N-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)циклопропанкарбоксамід
195	(4-хлорфеніл)(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)метанон
196	N-пропіл-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін
202	мезо-3-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід
221	2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)фенокс][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин
224	1-метил-4-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]піперазин-2-он
231	мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін
232	мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)фенокс]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід
240	N-(циклопропілметил)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)фенокс]етил}-бета-аланін
244	мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етокс}фенокс)[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин
253	N-етил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін

і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, сольвати і активні метаболіти.

В деяких варіантах здійснення сполуки, які складають предмет даного винаходу, вибираються з групи, що включає:

Приклад	Хімічна назва
114	2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокс][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин
115	мезо-N-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамід
144	1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)фенокс]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он
151	2-(4-{2-[(1R, 4R)-5-(метилсульфоніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокс)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин
156	3-[(циклопропілметил){2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)фенокс]етил}аміно]пропан-1-ол
175	N-метил-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін
176	2-{4-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етил]фенокс}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин
200	мезо-1-((3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)карбамід
204	N-(циклопропілметил)-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]пропан-1,3-діамін
208	3-(циклопропіл{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)фенокс]етил}аміно)пропан-1-ол
217	2-(4-{[4-(піридин-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}фенокс)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин
226	2-{4-[4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл]метил}фенокс)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин
227	2-[4-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]піперидин-1-іл}метил)фенокс][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин
236	2-[4-(2-азетидин-1-ілетокси)фенокс][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин
246	5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід
248	2-(4-{[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокс)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин
249	мезо-N-((3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)метансульфонамід
250	N-[(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)фенокс]етил}піперидин-4-іл)метил]ацетамід

і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, сольвати і активні метаболіти.

В інших варіантах здійснення сполуки, які складають предмет даного винаходу, вибираються з групи, що включає:

Приклад	Хімічна назва
20	2-(4-{2-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин
21	(1S, 4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід
35	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід
37	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол
38	2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин
39	4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол
40	4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол
41	2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин
42	2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин
43	1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідін-2-он
44	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбонова кислота
51	2-(4-{2-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин
52	мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід
53	мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин
67	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід
68	1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідін-2-он

Приклад	Хімічна назва
69	2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин
70	5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід
71	мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід
72	мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]карбамід
78	(1S, 4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід
112	1-{1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он
113	1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід
118	2-(4-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-5-метил[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин
119	мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід
123	2-(4-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-фтор[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин
124	2-(4-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин
132	1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонова кислота
152	2-{4-[2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин
153	мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід
157	2-[(циклопропілметил){2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно]етанол
168	7-метил-2-({4-[(4-піридин-4-іл)метил]феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-б]піридин
169	мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-б]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін

Приклад	Хімічна назва
170	мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін
174	N-етил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}циклопропанамін
194	мезо-N-{(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід
201	мезо-(3-екзо)-3-{[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід
207	4-метил-1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4-діазепан-5-он
219	N-{1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}пропанамід
222	2-(4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]етил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин
228	мезо-N-метил-N-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід
242	2-(циклопропіл{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}аміно)етанол
251	2-{4-[(4-піридин-2-іл)піперазин-1-іл]метил}феноксид[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин
252	2-(4-{2-[(1R, 4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин
280	7-метил-2-[4-(піперидин-1-іл)метил]феноксид[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин
281	2-(4-{[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}феноксид)-7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин
286	1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід

і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, сольвати і активні метаболіти.

В інших варіантах здійснення сполуки, які складають предмет даного винаходу, вибираються з групи, що включає:

5

Приклад	Хімічна назва
22	4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-ол

Приклад	Хімічна назва
23	2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин
24	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол
25	4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол
26	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід
120	2-(4-{[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин
148	мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід
150	2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин
167	2-({4-[(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин
173	2-[(4-{[4-(2-тієнілацетил)піперазин-1-іл]метил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин
177	1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феніл]етил}-1,4-діазепан-5-он
179	2-([4-(2-азепан-1-ілетил)феніл]окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин
180	2-({4-[2-(4-фторпіперидин-1-іл)етил]феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин
184	2-[(4-{[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин
199	мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}карбамід
237	2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин
285	1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід

і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, сольвати і активні метаболіти.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, представлених Формулою (I), переважно сполук, описаних вище, і також конкретних сполук, які перераховані в даній заявці, а також способи з використанням вказаних солей.

5 Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль вільної кислоти або основи сполуки, представленої Формулою (I), яка є нетоксичною, біологічно переносимою або іншим чином

біологічно прийнятною для призначення пацієнту. Для загальної інформації див. роботу Berge S.M. et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 і довідник *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHC, Zurich, 2002. Переважними фармацевтично прийнятними солями є фармакологічно ефективні солі, які можуть контактувати з тканинами пацієнта, не викликаючи неприйнятної токсичності, подразнення або алергічної реакції. Сполука формули (I) може мати в достатній мірі кислотну групу, в достатній мірі основну групу або обидва типи функціональних груп і відповідним чином реагувати з рядом неорганічних або органічних основ, а також неорганічних або органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрофосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, формиати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксibenзоати, метоксibenзоати, фталати, сульфонати, ксиленсульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати,  $\gamma$ -гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати, нафталін-2-сульфонати і манделати.

Якщо сполука формули (I) містить основний атом азоту, то бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути приготована за будь-якою відповідною відомою фахівцям методикою, наприклад, обробкою вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, азотна кислота, борна кислота, фосфорна кислота і ним подібні, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фенілоцтова кислота, пропіонова кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, ізетіонова кислота, янтарна кислота, валеріанова кислота, фумарова кислота, малінова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, олеїнова кислота, пальмітинова кислота, лауринова кислота, піранозидильна кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-гідроксикислота, така як мигдалева кислота, лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глутамініва кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота, 2-ацетоксibenзойна кислота, нафтоїна кислота або корична кислота, сульфонова кислота, така як лаурилсульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, будь-яка сумісна суміш кислот, таких як наведені в прикладах даного документа, і будь-яка інша кислота або суміш кислот, які розглядаються як еквівалентні або прийнятні замітники з урахуванням звичайного рівня технології. Варіанти здійснення солей відповідно до даного винаходу одержують додаванням відповідної кислоти до основної форми сполук, що складають предмет даного винаходу. Типові приклади солей, приготованих в рамках варіантів здійснення даного винаходу, включають ацетати, формиати, фумарати, цитрати, гідрохлориди, тартрати, сульфати, фосфати, малати, малонати, бензоати і сукцинати. Варіанти здійснення солей відповідно до даного винаходу були приготовані за допомогою додавання відповідної кислоти до основної форми сполук, що складають предмет даного винаходу. Деякі варіанти здійснення солей відповідно до даного винаходу були описані як такі, що мають мольне співвідношення основи і кислоти 1:1.

Якщо сполука формули (I) є кислотою, такою як карбонова кислота або сульфонова кислота, то бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути приготована за будь-якою відповідною методикою, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужного металу, гідроксид лужноземельного металу, будь-яка сумісна суміш основ, таких як наведені в прикладах цього документа, і будь-яка інша основа і суміші основ, які розглядаються як еквівалентні або прийнятні замітники з урахуванням звичайного рівня технології. Типові приклади відповідних солей включають органічні солі - похідні амінокислот, таких як гліцин і аргінін, амонієві солі, карбонати, бікарбонати, первинні, вторинні і третинні аміни, циклічні аміни, такі як бензиламіни, піролідини, піперидин, морфолін і піперазин, і неорганічні солі - похідні натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію і літію.

У ряді варіантів здійснення фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) являли собою наступні солі: гідрохлориди, фосфати, сульфати, ацетати, цитрати, L-тартрати або сукцинати. У інших варіантах здійснення сполуки формули (I) були одержані у вигляді гідрохлоридних, фосфатних, сукцинатних або сульфатних солей. У інших варіантах здійснення гідрохлоридні або сукцинатні солі сполук формули (I) були одержані в кристалічній формі.

Даний винахід також стосується фармацевтично прийнятних проліків сполук формули (I) і способів з використанням подібних фармацевтично прийнятних проліків. Термін "проліки" означає попередник необхідної сполуки, який після введення пацієнту дає таку сполуку *in vivo* за допомогою хімічного або фізіологічного процесу, такого як сольволіз або ферментативне розщеплення, або при впливі фізіологічних умов (наприклад, проліки при приведенні до фізіологічного значення pH перетворюються в сполуку формули (I)). "Фармацевтично прийнятні проліки" являють собою нетоксичні, біологічно переносимі і за іншими параметрами біологічно прийнятні для введення пацієнту проліки. Типові процедури вибору і одержання відповідних похідних-проліків описані, наприклад, в книзі *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Приклади проліків включають сполуки, що мають амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюжок з двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків, ковалентно зв'язаних через амідний або ефірний зв'язок з вільною аміногрупою, гідроксигрупою або карбоксильною групою сполуки формули (I). Приклади амінокислотних залишків включають двадцять існуючих в природі амінокислот, які звичайно позначаються трьома буквами, а також 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляна кислота, цитрулін гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон.

Додаткові типи проліків можуть бути одержані, наприклад, при використанні вільних карбоксильних груп структур формули (I) для одержання амідних або алкілефірних похідних. Приклади амідів включають похідні амонію, первинних C<sub>1-6</sub>алкіламінів і вторинних ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)амінів. Вторинні аміни включають 5- або 6-членні циклічні гетероциклоалкільні або гетероарильні фрагменти. Приклади амідів включають похідні амонію, первинних C<sub>1-3</sub>алкіламінів і ді(C<sub>1-2</sub>алкіл)амінів. Приклади ефірів для цілей даного винаходу включають C<sub>1-7</sub>алкіл, C<sub>5-7</sub>циклоалкіл, феніл і феніл(C<sub>1-6</sub>алкіл) ефіри. Переважні ефіри включають метилові ефіри. Проліки також можуть бути приготовані при використанні вільних гідроксигруп для одержання похідних з використанням груп, що включають гемісукцинати, фосфатні ефіри, диметиламіноацетати і фосфорилоксиметилоксикарбоніли, відповідно до процедур, описаних в роботі *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115. Для одержання проліків можуть також використовуватися карбаматні похідні гідроксильних і аміногруп. Карбонатні похідні, сульфонатні ефіри і сульфатні ефіри гідроксигруп можуть також давати проліки. Також для одержання проліків можливе використання гідроксигруп, таких як (ацилокси)метил- і (ацилокси)етилефіри, де ацильна група може бути алкілефіром, необов'язково заміщеним одним або декількома ефірними, аміно або карбоксильними функціональними групами, або де вказана ацильна група являє собою ефір амінокислоти, як описано вище. Проліки цього типу можна приготувати відповідно до процедури, описаної в *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Вільні аміни також можуть бути хімічно трансформовані в аміди, сульфонаміди або фосфонаміди. Всі перераховані фрагменти проліків можуть мати в своїй структурі додаткові функціональні групи, такі як ефірні, аміно і карбоксильні групи.

Даний винахід також стосується фармацевтично активних метаболітів сполук формули (I) і можливостей використання подібних метаболітів в способах, що складають предмет даного винаходу. "Фармацевтично активний метаболіт" означає фармакологічно активний продукт метаболізму сполуки формули (I) або її солі в організмі. Проліки і активні метаболіти сполуки можуть бути визначені за допомогою звичайних способів, відомих і доступних фахівцям. Див. наприклад, роботи 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) і Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні проліки і фармацевтично активні метаболіти (що збірно іменуються "активні агенти"), які складають предмет даного винаходу, корисні як модулятори LTA4H в способах даного винаходу. Подібні способи модуляції активності LTA4H включають вплив на LTA4H ефективною кількістю щонайменше однієї із сполук, вибраних із сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активних метаболітів. Варіанти здійснення даного винаходу інгібують активність LTA4H.

У ряді варіантів здійснення даного винаходу вказаний LTA4H присутній у пацієнта із захворюванням, розладом або медичним станом, який опосередковується активністю LTA4H, такими, як описані в даній заявці. Симптоми або хворобливі стани також охоплюються термінами "медичні стани, розлади або захворювання".

Відповідно даний винахід стосується способів застосування активних описуваних в даній заявці агентів для лікування пацієнтів, які страждають від або мають захворювання, розлади або медичні стани, опосередковувані активністю LTA4H, такі як запалення. Таким чином, активні агенти відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися як протизапальні агенти.

У ряді варіантів здійснення активний агент відповідно до даного винаходу вводиться для лікування запалення. Запалення може бути пов'язане з різними захворюваннями, розладами і станами, такими як запальні розлади, алергічні розлади, дерматологічні розлади, аутоімунні захворювання, лімфатичні розлади і імунodefіцитні розлади, включаючи більш конкретні стани і захворювання, перераховані нижче. Що стосується виникнення і розвитку запалення, до запальних або опосередковуваних запаленням захворювань або станів належать, крім іншого, гостре запалення, алергічне запалення і хронічне запалення.

Типові приклади запалень, для лікування яких може застосовуватися модулюючий LTA4H агент, включають запалення, пов'язані з одним або декількома з таких станів, як алергія, аневризма черевної аорти, астма, носові поліпи, алергічний риніт, носовий свербіж, запалення очей (наприклад, постхірургічне запалення очей), кон'юнктивіт, увеїт, синдром сухого ока, псоріаз, прурит, короста, шкірний свербіж, atopічний дерматит, кропивниця, контактний дерматит, склеродермія, опіки шкіри, вугровий висип, запальні захворювання кишечника (включаючи коліт, хворобу Крона і виразковий коліт), хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), атеросклероз, артрит (включаючи ревматоїдний артрит), розсіяний склероз, інфаркт міокарда, інсульт, больовий синдром, гінгівіт, бронхіт, кістозний фіброз, рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, сепсис, аутоімунні тироїдні захворювання і імунно-опосередковувані (також відомий як 1 типу) цукровий діабет і вовчак, які характеризуються надмірним або затягнутим у часі запаленням на одній зі стадій захворювання. Інші аутоімунні захворювання, що ведуть до запалення, включають такі захворювання, як важка псевдопаралітична міастенія, аутоімунні нейропатії, такі як синдром Гійєна-Барре, аутоімунний увеїт, аутоімунна гемолітична анемія, злоякісна анемія, аутоімунна тромбоцитопенія, скроневий артеріїт, антифосфоліпідний синдром, васкуліти, такі як гранулематоз Вегенера, хвороба Бехчета, герпетичний дерматит, пухирчатка звичайна, вітіліго, первинний біліарний цироз, аутоімунний гепатит, аутоімунний оофорит і орхіт, аутоімунне захворювання надниркових залоз, поліміозит, дерматоміозит, спондилоартропатії, такі як анкілозуючий спондилоартрит, синдром Шегрена і синдром Шегрена-Ларссона.

Свербіж, для лікування якого відповідно до даного винаходу може застосовуватися модулюючий LTA4H агент, включає свербіж, який є симптомом алергічних шкірних захворювань (таких як atopічний дерматит і кропивниця) і інших порушень обміну речовин (таких як хронічна ниркова недостатність, застій жовчі і цукровий діабет).

У інших варіантах здійснення активний агент відповідно до даного винаходу вводиться для лікування таких захворювань, як алергія, аневризма аорти, астма, аутоімунні захворювання, свербіж, запальне захворювання кишечника, виразковий коліт або серцево-судинні захворювання, включаючи атеросклероз і профілактику інфаркту міокарда. У інших варіантах здійснення активний агент відповідно до даного винаходу, окремо або в поєднанні з іншими агентами, вводиться для лікування аневризми аорти, збільшуючи час до або виключаючи необхідність хірургічного втручання для усунення аневризми аорти, сповільнюючи розвиток аневризми аорти або усуваючи ризик або сповільнюючи розвиток аневризми до стадії розриву аорти. У деяких варіантах здійснення активний агент відповідно до даного винаходу, окремо або в поєднанні з іншими агентами, вводиться для будь-якої з вказаних терапевтичних цілей, коли вказана аневризма аорти являє собою аневризму черевної аорти. Прикладами варіантів здійснення подібного іншого агента можуть служити антагоністи рецептора CysLT і інгібітори LTC<sub>4</sub> синтази.

Таким чином, вказані активні агенти можуть застосовуватися для лікування пацієнтів, які страждають від або мають захворювання, розлади або медичні стани, опосередковувані активністю LTA4H. Використовуваний в даній заявці термін "лікувати" або "лікування" стосується призначення активного агента або сполуки відповідно до даного винаходу пацієнту для одержання бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту за допомогою модуляції активності LTA4H. Лікування включає обернення перебігу, поліпшення, полегшення, сповільнення прогресування, зменшення чутливості або запобігання захворюванню, розладу або стану, або одному або більше симптомам такого захворювання, розладу або стану, зумовленого активністю LTA4H. Використовуваний в даній заявці термін "пацієнт" стосується представника ссавців, потребуючого обговорюваного лікування, наприклад, людини. "Модулятори" включають одночасно і інгібітори, і активатори, де термін "інгібітори" стосується сполук, які знижують, блокують, інактивують, знижують чутливість або знижують рівень експресії

LTA4H або її активність, а "активатори" являють собою сполуки, які підвищують, активують, полегшують, підвищують чутливість або підвищують рівень експресії LTA4H або її активність. Варіанти здійснення сполук відповідно до даного винаходу являють собою модулюючі LTA4H сполуки.

У способах лікування відповідно до даного винаходу пацієнтам, які страждають від або мають подібні захворювання, розлади або медичні стани, вводиться ефективна кількість щонайменше одного активного агента відповідно до даного винаходу. "Ефективна кількість" означає кількість або дозування, достатні для досягнення загалом бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту для пацієнта, потребуючого такого лікування при вказаному захворюванні, розладі або стані. У контексті модуляції цільового рецептора "ефективна кількість" означає кількість, достатню щонайменше для впливу на активність подібного рецептора. Вимірювання активності цільового рецептора може бути виконане стандартними аналітичними способами. Модуляція цільового рецептора може бути корисна в ряді обставин, включаючи проведення аналізів і лікування станів, модульованих активністю LTA4H.

Крім того, ефективні кількості або дозування активних агентів відповідно до даного винаходу можуть бути визначені стандартними способами, такими як моделювання, дослідження із збільшенням дози або клінічні випробування, а також шляхом взяття до уваги стандартних факторів, таких як спосіб або шлях введення або доставки ліків, фармакокінетика агента, ступінь тяжкості і характер перебігу хвороби, розладу або стану, поточна або попередня терапія пацієнта, стан здоров'я і реакція на ліки пацієнта, а також здоровий глузд лікуючого фахівця. Стандартна доза може знаходитися в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 200 мг активного агента на кг ваги пацієнта на день, переважно від приблизно 0,05 до приблизно 100 мг/кг/день, від приблизно 0,5 до приблизно 35 мг/кг/день, від приблизно 0,5 до приблизно 20 мг/кг/день або від приблизно 0,1 до приблизно 10 мг/кг/день у вигляді однократного дозування або дробового введення (наприклад, два, три або чотири рази на день). Для пацієнта вагою 70 кг типовий діапазон відповідного дозування складає від приблизно 0,02 до приблизно 7 г/день або від приблизно 0,2 до приблизно 2,5 г/день. Пропонується дозування від приблизно 20 мг/день до приблизно 60 мг/день. У деяких варіантах здійснення подібне дозування вводиться за один прийом на день. Прикладами варіантів здійснення даного винаходу служать таблетки, що містять від приблизно 0,005 моль вільної основи на таблетку до приблизно 0,5 моль вільної основи на таблетку. Іншими варіантами здійснення є таблетки, що містять від приблизно 0,005 моль вільної основи на таблетку до приблизно 0,01 моль вільної основи на таблетку. Додатковими варіантами здійснення є таблетки, що містять від приблизно 0,03 моль вільної основи на таблетку до приблизно 0,06 моль вільної основи на таблетку. Іншими варіантами здійснення є таблетки, що містять від приблизно 0,3 моль вільної основи на таблетку до приблизно 0,6 моль вільної основи на таблетку. Деякі варіанти здійснення даного винаходу були приготовані із вмістом приблизно 0,0095 моль вільної основи на таблетку. Інші варіанти здійснення даного винаходу були приготовані із вмістом приблизно 0,047 моль вільної основи на таблетку. Інші варіанти здійснення даного винаходу були приготовані із вмістом приблизно 0,47 моль вільної основи на таблетку.

Після поліпшення стану пацієнта, полегшення симптомів захворювання або розладу дозування може бути скоректоване для профілактичного або підтримуючого лікування. Наприклад, дозування, частота введення або і те, і інше можуть бути знижені залежно від симптомів до рівня, при якому підтримується бажаний терапевтичний або профілактичний ефект від прийому препарату. Зрозуміло, якщо симптоми полегшені до прийнятного рівня, лікування можна припинити. Пацієнту, однак, може бути потрібне довготривале періодичне лікування при наявності рецидивів симптомів.

Крім того, активні агенти відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися в поєднанні з додатковими активними компонентами або з іншими активними компонентами для лікування перерахованих вище станів. Прикладами подібних додаткових активних компонентів можуть служити солі монтелукасту, такі як монтелукаст натрію. Варіанти здійснення даного винаходу, такі як активні агенти відповідно до даного винаходу, можуть застосовуватися для лікування опосередковуваних активністю LTA4H станів, таких як астма, самостійно або в поєднанні з іншими активними компонентами, такими як солі монтелукасту. Вказані додаткові активні компоненти можуть вводитися пацієнту окремо від активного агента формули (I), або вони можуть міститися одночасно з подібним агентом в фармацевтичній композиції згідно з даним винаходом. У одному з прикладів варіантів здійснення вказані додаткові активні компоненти являють собою компоненти, для яких відома або виявлена ефективність в лікуванні станів, розладів або захворювань, опосередковуваних активністю LTA4H, такі як інший модулятор LTA4H або сполука з активністю проти іншої мішені, пов'язаної з даним конкретним

станом, розладом або захворюванням. Вказане поєднання компонентів може служити для підвищення ефективності (наприклад, шляхом додавання до даної комбінації сполуки, що підвищує ефективність або активність агента відповідно до даного винаходу), ослаблення одного або декількох побічних ефектів або зниження необхідного дозування активного агента відповідно до даного винаходу.

Інші варіанти здійснення даного винаходу також включають введення щонайменше одного антагоніста рецептора CysLT (наприклад, монтелукасту/Singulair®) і (або) щонайменше одного інгібітору LTC<sub>4</sub> синтази. У деяких варіантах здійснення даного винаходу такий модулятор LTA<sub>4</sub>H, такий антагоніст рецептора CysLT і (або) такий інгібітор LTC<sub>4</sub> синтази вводяться пацієнту одночасно. Прикладами антагоніста рецептора CysLT є антагоністи CysLT<sub>1</sub> CysLT<sub>2</sub>.

Активні агенти даного винаходу використовуються, самостійно або в поєднанні з одним або більше додатковими активними компонентами, для приготування фармацевтичних композицій, відповідних цілям даного винаходу. Відповідна цілям даного винаходу фармацевтична композиція містить ефективну кількість активного агента відповідно до даного винаходу. Такі композиції можуть додатково містити фармацевтично прийнятний наповнювач.

Термін "фармацевтично прийнятний наповнювач" стосується нетоксичної, біологічно переносимої і за іншими параметрами біологічно прийнятною для введення пацієнту речовини, такої як інертна речовина, що додається в фармакологічну композицію або іншим чином використовується як засіб доставки, носія або розріджувача для полегшення введення агента і сумісна з останнім. Приклади наповнювачів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри і типи крохмалів, похідні целюлозу, желатин, рослинні олії і поліетиленгліколи. Відповідні наповнювачі можуть також включати антиоксиданти. Такі антиоксиданти можуть використовуватися в складі фармацевтичної композиції або середовища для зберігання для підвищення збережуваності фармацевтичного препарату.

Форми доставки фармацевтичних композицій, що містять одну або більше одиниць дозування активних агентів, можуть бути приготовані з використанням відповідних фармацевтичних наповнювачів і способів приготування, відомих сьогодні або доступних в майбутньому фахівцям. Описувані композиції можуть відповідно до цілей даного винаходу вводитися будь-яким відповідним шляхом, наприклад перорально, парентерально, ректально, місцево, в очі або через інгалятор.

Композиція може бути приготована у формі таблеток, капсул, саше, драже, порошоків, гранул, пастилок, порошоків для відновлення, рідких препаратів або супозиторіїв. Переважно композиції готуються для внутрішньовенного вливання, місцевого або перорального застосування. У інших переважних варіантах здійснення сполуки відповідно до цілей даного винаходу являють собою активні при пероральному введенні інгібітори LTA<sub>4</sub>H. Деякі варіанти здійснення даного винаходу були приготовані у вигляді круглих таблеток, інші варіанти здійснення були приготовані у вигляді таблеток овальної форми. Крім того, варіанти здійснення у вигляді таблеток були приготовані з масою приблизно 100 мг, 500 мг і 1000 мг.

Для перорального введення активні агенти відповідно до даного винаходу можуть бути приготовані у формі таблеток або капсул, а також у формі розчину, емульсії або суспензій. Для приготування композицій для перорального введення активні агенти можуть вводитися в композиції в кількостях, що забезпечують дозування, наприклад, від приблизно 0,05 до приблизно 50 мг/кг/день, від приблизно 0,05 до приблизно 20 мг/кг/день, від приблизно 0,1 до приблизно 10 мг/кг/день або від приблизно 0,2 до приблизно 1 мг/кг/день.

Таблетки для перорального введення можуть включати активні компоненти, змішані з сумісними фармацевтично прийнятними наповнювачами, такими як розріджувачі, речовини для поліпшення розпадання таблеток, зв'язуючі агенти, мастильні речовини, підсолоджувачі, смакові добавки, барвники і консерванти. Відповідні інертні наповнювачі включають карбонати натрію і кальцію, фосфати натрію і кальцію, лактозу, крохмаль, цукор, глюкозу, метилцелюлозу, стеарат магнію, манітол, сорбітол і т. д. Типові приклади рідких наповнювачів для перорального введення включають етанол, гліцерин, воду і т. д. Типові речовини для поліпшення розпадання таблеток включають крохмаль, полівінілпіролідон (PVP), крохмалю натрію гліколят, мікрокристалічну целюлозу і альгінову кислоту. Зв'язуючі агенти можуть включати крохмаль і желатин. Функції мастильного агента, якщо він присутній, може виконувати стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. При необхідності таблетки можуть бути покриті матеріалом, таким як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, для уповільнення всмоктування в шлунково-кишковому тракті, або можуть мати ентросолюбільну оболонку. Одним з прикладів наповнювача, використововуваного при приготуванні варіантів здійснення даного винаходу, є Lactose Fast Flo № 316. Іншим прикладом використововуваного при приготуванні варіантів

здійснення даного винаходу наповнювача є Avicel PH102. Прикладом речовини для поліпшення розпадання таблеток, використовуюваного при приготуванні варіантів здійснення даного винаходу, є Polyplasdone XL-10. Прикладом використовуюваної при приготуванні варіантів здійснення даного винаходу мастильної речовини є стеарат магнію. Прикладом використовуюваного при приготуванні варіантів здійснення даного винаходу пігменту є жовтий окисел заліза. Типовими прикладами внутрішньогранульних наповнювачів, використовуваних при приготуванні варіантів здійснення даного винаходу, є наповнювачі, речовини для підвищення розпадання, мастильні речовини і пігменти, такі як lactose fast flow № 316, avicel PH102, polyplasdone XL-10, жовтий окисел заліза і стеарат магнію. Типовими прикладами міжгранульних наповнювачів, використовуваних при приготуванні варіантів здійснення даного винаходу, є мастильні речовини і речовини для поліпшення розпадання таблеток, такі як стеарат магнію і polyplasdone XL-10.

Капсули для перорального застосування включають тверді і м'які желатинові капсули. Для приготування твердих желатинових капсул активні компоненти можуть бути змішані з твердим, напіврідким або рідким розріджувачем. М'які желатинові капсули можуть бути приготовані шляхом змішування активного компонента з водою, олією, такою як арахісова або оливкова олія, вазеліновим маслом, сумішшю моно- і дигліцеридів коротколанцюжкових жирних кислот, поліетиленгліколем 400 або пропіленгліколем.

Варіанти здійснення даного винаходу виконуються у вигляді таблеток із вмістом активного компонента, відповідним від приблизно 1 % до приблизно 30 % вільної основи. Інші варіанти здійснення містять активний компонент в кількості, відповідній від приблизно 5 % до приблизно 25 % вільної основи. Інші варіанти здійснення містять активний компонент в кількості, відповідній від приблизно 1 % до приблизно 10 % вільної основи. Інші варіанти здійснення містять активний компонент в кількості, відповідній від приблизно 20 % до приблизно 30 % вільної основи. Додаткові варіанти здійснення містять активний компонент в кількості, відповідній від приблизно 10 % до приблизно 20 % вільної основи. Варіанти здійснення даного винаходу у вигляді таблеток з дозуванням від приблизно 5 мг на таблетку до приблизно 25 мг на таблетку були приготовані у формі композицій, що містять активний компонент в кількості, відповідній приблизно 5 % вільної основи. Варіанти здійснення даного винаходу у вигляді таблеток з дозуванням приблизно 250 мг на таблетку були приготовані у формі композицій, що містять активний компонент в кількості, відповідній приблизно 25 % вільної основи. Фактична кількість використовуюваного активного компонента залежала від вибору солі. У деяких варіантах здійснення даного винаходу як коректуючий наповнювач для відповідного об'ємного коректування залежно від конкретної використовуюваної сольової форми може застосовуватися лактоза. У інших варіантах здійснення як коректуючий наповнювач для відповідного об'ємного коректування залежно від конкретної використовуюваної сольової форми може застосовуватися авіцел. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять від приблизно 70 % до приблизно 95 % неактивних внутрішньогранульних наповнювачів і від приблизно 0,2 % до приблизно 4 % неактивних міжгранульних наповнювачів. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять від приблизно 90 % до приблизно 95 % неактивних внутрішньогранульних наповнювачів і від приблизно 0,2 % до приблизно 0,3 % неактивних міжгранульних наповнювачів. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять від приблизно 70 % до приблизно 75 % неактивних внутрішньогранульних наповнювачів і від приблизно 3 % до приблизно 4 % неактивних міжгранульних наповнювачів. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять від приблизно 65 % до приблизно 95 % внутрішньогранульного наповнювача. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять від приблизно 90 % до приблизно 95 % внутрішньогранульного наповнювача. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять від приблизно 65 % до приблизно 70 % внутрішньогранульного наповнювача. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять від приблизно 2,5 % до приблизно 3,5 % внутрішньогранульної речовини для поліпшення розпадання таблетки. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять від приблизно 0,2 % до приблизно 0,4 % внутрішньогранульного пігменту. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять від приблизно 0,1 % до приблизно 1,0 % внутрішньогранульної мастильної речовини. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять від приблизно 0,1 % до приблизно 1,0 % міжгранульної мастильної речовини. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять від приблизно 2,5 % до приблизно 3,5 % міжгранульної речовини для поліпшення розпадання таблетки. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять приблизно 91,2 % внутрішньогранульного наповнювача, приблизно 3,0 % внутрішньогранульної речовини для поліпшення розпадання таблетки, приблизно 0,30 % внутрішньогранульного пігменту і приблизно 0,25 %

внутрішньогранульної мастильної речовини. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять приблизно 0,25 % міжгранульної мастильної речовини. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять приблизно 67,7 % внутрішньогранульного наповнювача, приблизно 3,0 % внутрішньогранульної речовини для поліпшення розпадання таблетки, приблизно 0,30 % внутрішньогранульного пігменту і приблизно 0,75 % внутрішньогранульної мастильної речовини. Варіанти здійснення даного винаходу у формі таблеток містять приблизно 0,25 % міжгранульної мастильної речовини і приблизно 3,0 % міжгранульної речовини для поліпшення розпадання таблетки.

Для приготування деяких варіантів здійснення даного винаходу використовувалося стандартне для цієї сфери таблетувальне обладнання, включаючи сито № 60 і ваги для зважування, лабораторний роликовий прес компанії TFC для ущільнення суміші, лабораторний гранулятор компанії TFC для гранулювання, бункерний змішувач компанії Bohle для змішування і прес компанії Pisco для пресування таблеток з різними наборами матриця/пуансон залежно від вибраної форми таблетки.

Для приготування варіантів здійснення даного винаходу використовувався процес таблетування, який складається з етапів змішування наповнювачів з малими зсувовими зусиллями, змішування одержаної суміші з мастильною речовиною з малими зсувовими зусиллями, розтирання і формування таблеток. У деяких варіантах здійснення описуваного процесу також використовувалося геометричне змішування.

Можливі рідини для перорального застосування включають суспензії, розчини, емульсії або сиропи, або можуть бути ліофілізовані і постачатися в сухому вигляді для відновлення водою або іншим відповідним носієм перед використанням. Подібні рідкі композиції можуть містити наступні компоненти: фармацевтично прийнятні наповнювачі, такі як суспендувальні агенти (наприклад, сорбітол, метилцелюлоза, альгінат натрію, желатин, гідроксietилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гелеподібний стеарат алюмінію і т. д.); неводні носії, наприклад олії (наприклад, мигдалева олія або фракціонована кокосова олія), пропіленгліколь, етиловий спирт або вода; консерванти (наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоат або сорбінова кислота); змочувальні агенти, такі як лецитин; а також, при необхідності, ароматизатори або барвники.

Активні агенти, що складають предмет даного винаходу, можуть також вводитися пацієнту непероральними шляхами. Наприклад, композиції можуть бути приготовані у вигляді супозиторіїв для ректального застосування. У випадку композицій для парентерального введення, включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньоочеревинне або підшкірне введення, агенти відповідно до даного винаходу можуть бути приготовані у формі стерильних водних розчинів або суспензій, з додаванням відповідних розчинів до одержання необхідних значень рН і ізотонічності, або у вигляді парентерально прийнятного масла. Відповідні рідкі носії включають розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Подібні лікарські форми можуть бути приготовані у вигляді однодозової форми, такої як ампула або однодозове пристосування для ін'єкцій, у вигляді багатодозової форми, такої як флакони, з яких може бути відібрана необхідна кількість препарату, або в твердій формі, або у формі первинного концентрату, який може бути використаний для приготування складів для ін'єкцій. Типові дози для ін'єкцій знаходяться в діапазоні від приблизно 1 до 1000 мкг/кг/хв. агента у вигляді суміші з фармацевтичним носієм протягом проміжку часу від декількох хвилин до декількох днів.

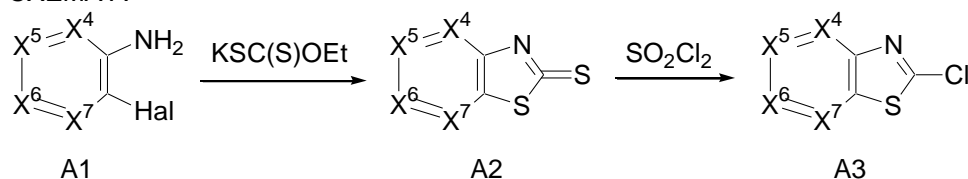
Для місцевого застосування агенти можуть бути змішані з фармацевтичним носієм в концентрації від приблизно 0,1 % до приблизно 10 % препарату в носії. Інший спосіб введення агентів, що складають предмет даного винаходу, може використовувати пластири для трансдермальної доставки препарату.

Альтернативно з метою даного винаходу активні агенти можуть вводитися шляхом інгаляції, через ніс або рот, наприклад, у вигляді спрею, що містить також відповідний носій.

Далі типові сполуки, які можуть застосовуватися в способах, що складають предмет даного винаходу, будуть описані з посиланням на наведені нижче типові синтетичні схеми для їх загального одержання і представлені далі конкретні приклади. Як визначають фахівці, для одержання різних сполук, що розкриваються в даній заявці, можуть бути відповідним чином вибрані вихідні матеріали так, щоб необхідні в кінцевій сполуці замісники могли бути проведені через схему реакції при наявності або за відсутності захисту, залежно від ситуації, з утворенням бажаного продукту. Як альтернатива може бути необхідно або бажано вводити на місце бажаного замісника відповідну групу, яка може бути проведена через схему реакції і потім замінена відповідним чином на необхідний замісник. Крім того, фахівці визначають, що описані нижче етапи синтезу можуть бути проведені в порядку, відмінному від наведеного на схемах нижче. Якщо не вказане інше, всі змінні в формулах визначаються згідно з представленим вище

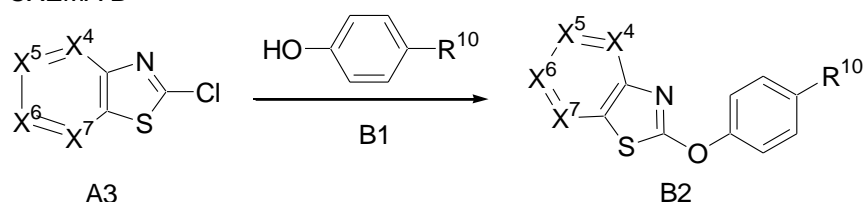
описом Формули (I).

## СХЕМА А



Проміжні продукти формули A3 виробляються серійно або їх одержують згідно зі Схемою А (див. Intl. Pat. Appl. Publ. WO 2007/146066; Intl. Pat. Appl. No. WO 2006/04475; i Zhu L. et al. J. Heterocyclic Chem. 2005, 42, 727-730.). Сполуки A1, де Hal являє собою атом бром або хлору, взаємодіють з алкілксантатом калію, переважно етилксантатом калію, в полярному розчиннику, такому як N, N-диметилформамід (DMF) або N-метилпіролідінон (NMP), при температурі в діапазоні від приблизно 100 °C до приблизно 150 °C з утворенням сполуки A2. Подальша обробка сульфурилхлоридом в дихлорметані або оксалілхлоридом в DMF дає сполуки A3. Сполуки A3 можуть також бути переведені у відповідні гідрохлоридні солі для зберігання.

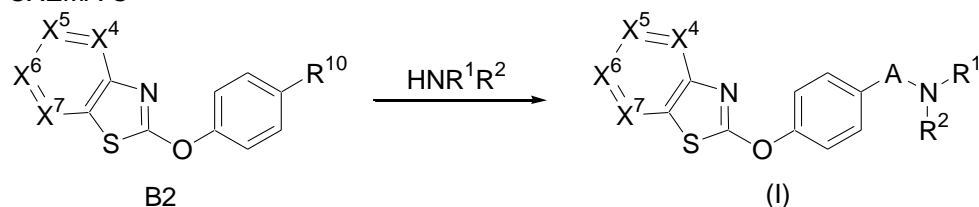
## СХЕМА В



Проміжні продукти формули B2 одержують згідно зі Схемою В. Хлортіазольні аналоги A3 взаємодіють з фенолами B1, де R<sup>10</sup> являє собою -CHO (можливо з додатковим захистом у вигляді бісульфітного комплексу), -CH<sub>2</sub>CHO, -A-OH, -A-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> або -A-LG (де LG являє собою відповідну відхідну групу, таку як хлор-, бром-, йод-, п-толуолсульфоніл або метансульфоніл), в присутності відповідної основи, такої як K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> або K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, в полярному розчиннику, такому як DMF, ацетонітрил, метанол (MeOH), етанол (EtOH), ізопропанол або трет-бутанол, з утворенням сполук B2. У інших способах сполуки B1 перед реакцією із сполуками A3 спочатку перетворюють у відповідні натрієві або калієві солі в такому розчиннику, як DMF, тетрагідрофуран (THF) або діетиловий ефір. Якщо замісник R<sup>10</sup> являє собою -A-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, сполуки B2 є сполуками формули (I). Ті сполуки B2, де R<sup>10</sup> являє собою -A-OH, далі перетворюють в сполуки B2 з R<sup>10</sup> = -CHO, використовуючи відомі в даній галузі способи окислення.

Як альтернатива сполуки B2, в яких R<sup>10</sup> являє собою ефірну групу, можуть бути відновлені до відповідних альдегідів, в яких R<sup>10</sup> являє собою -CHO або -CH<sub>2</sub>CHO. Подібні альдегіди можуть бути перетворені у відповідні бісульфітні аддукти для очищення і (або) зберігання. Як альтернатива сполуки B2, в яких R<sup>10</sup> являє собою -A-OH, перетворюють в сполуки B2, де R<sup>10</sup> = -A-LG, використовуючи відомі в даній галузі стандартні способи галогенування або сульфонування. У переважних способах подібні спирти взаємодіють з ангідридом метансульфонової кислоти і третинною аміною основою в такому розчиннику як дихлорметан або дихлоретан, або з тіонілхлоридом, оксалілхлоридом або POCl<sub>3</sub>, чистим або в такому розчиннику як дихлорметан, 1,2-дихлоретан (DCE), толуол або ацетонітрил.

## СХЕМА С

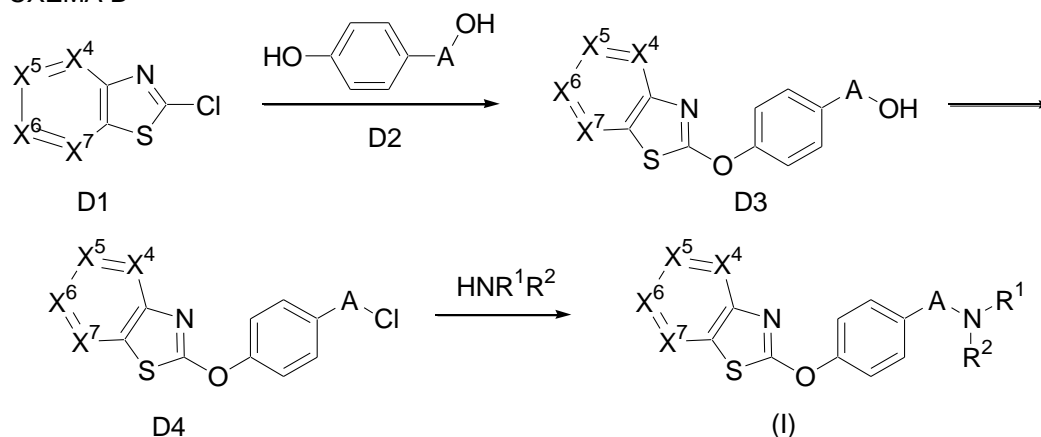


Як альтернатива сполуки формули (I) можуть бути приготовані згідно зі Схемою С. Сполуки B2, де R<sup>10</sup> являє собою -A-LG, а LG являє собою відповідну відхідну групу, таку як хлор-, бром-, йод-, п-толуолсульфоніл або метансульфоніл, взаємодіють з амінами HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, які виробляються серійно або готуються відповідно до способів, описаних в наступних публікаціях: Eur. Pat. EP 0266576; US Provisional Pat. Appl. No. 60/984,126; US 4,432,983; Intl. Pat. Appl. No. WO 2007/077508; Eur. J. Med. Chem. 1984, 19(2), 105-110, i Mapes et al., Org. Process Res Dev., 2007, 11, 482-486. У деяких варіантах здійснення аміни HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> використовуються у формі вільних основ, а в інших варіантах здійснення аміни HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> використовуються у вигляді

відповідної солі (такої як гідрохлоридна сіль). Фахівець визначить, що аміни  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ , що мають додаткову аміногрупу, можуть бути захищені по цій групі за допомогою відповідної захисної групи для азоту. Реакції переважно проводять в присутності відповідної основи (такої як  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ , піридин,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  або  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) в полярному розчиннику (такому як ацетонітрил, DMF, MeOH, EtOH, ізопропанол, трет-бутанол або трет-аміловий спирт) з одержанням сполук формули (I).

Як альтернатива сполуки формули одержують із сполук B2, де  $\text{R}^{10}$  являє собою  $-\text{CHO}$  або  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ . Альдегіди B2 можуть використовуватися або очищатися в захищеній формі, такий як форма бісульфітного комплексу. Реакція альдегідів B2 з амінами  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  (що використовуються у вигляді вільних амінів або відповідних солей) в присутності відповідного відновника (такого як  $\text{NaCNBH}_3$  або  $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ ) в такому розчиннику як DCE,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH або EtOH, і необов'язково з кислотним каталізатором (таким як оцтова кислота або  $\text{ZnCl}_2$ ) дає сполуки формули (I). У деяких варіантах здійснення в реакції з відповідними солями  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  може використовуватися основа, така як  $\text{Et}_3\text{N}$ , для одержання відповідного вільного аміну in situ.

#### СХЕМА D

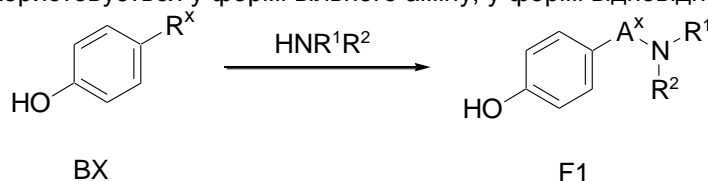


У переважних варіантах здійснення сполуки формули (I) одержують, як показано на Схемі D. Сполуки D1 взаємодіють з фенолами D2 з утворенням сполук D3. У деяких варіантах здійснення реакції проводять в присутності відповідної основи, такої як  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  або  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , в полярному розчиннику, такому як DMF, ацетонітрил, MeOH, EtOH, ізопропанол або трет-бутанол. У інших варіантах здійснення реакції проводять в присутності  $\text{K}_2\text{CO}_3$  або  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в DMF або ацетонітрилі. Потім сполуки D3 перетворюють в хлориди D4 способами хлорування. У переважних варіантах здійснення реакції проводять, використовуючи тіонілхлорид, оксалілхлорид або  $\text{POCl}_3$ , чистий або в такому розчиннику як дихлорметан, дихлоретан, толуолі або ацетонітрил. У деяких варіантах здійснення реакції проводять з використанням тіонілхлориду в дихлорметані. Сполуки D4 потім взаємодіють з амінами  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  для одержання сполук формули (I). У деяких варіантах здійснення реакції проводять в присутності відповідної основи, такої як  $\text{Et}_3\text{N}$ , піридин,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  або  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , в полярному розчиннику, такому як ацетонітрил, DMF, MeOH, EtOH, ізопропанол або трет-бутанол. У інших варіантах здійснення реакції проводять в присутності  $\text{K}_2\text{CO}_3$  або  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в ацетонітрилі.

#### СХЕМА F

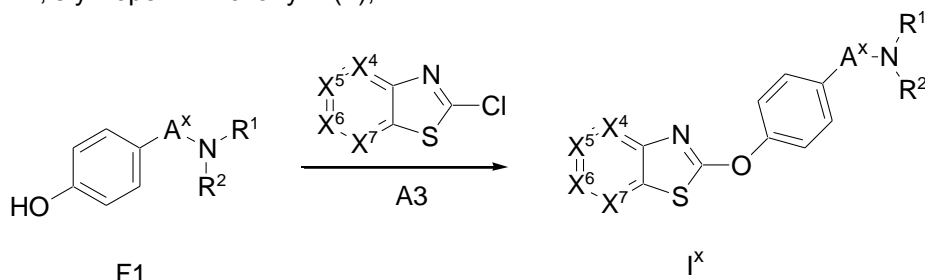
Варіанти здійснення деяких сполук формули (I) як альтернатива одержують, як показано на Схемі F.

Сполуки BX в присутності відповідного відновника, такого як  $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ ,  $\text{NaCNBH}_3$  і їх хімічно сумісні суміші, в розчиннику, такому як MeOH, EtOH, 2-пропанол, ацетонітрил, DCE,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і їх хімічно сумісні суміші, необов'язково в присутності кислотного каталізатора, такого як оцтова кислота, взаємодіють із сполукою  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  з утворенням сполуки F1, де  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  використовується у формі вільного аміну, у формі відповідної солі або у формі їх суміші.



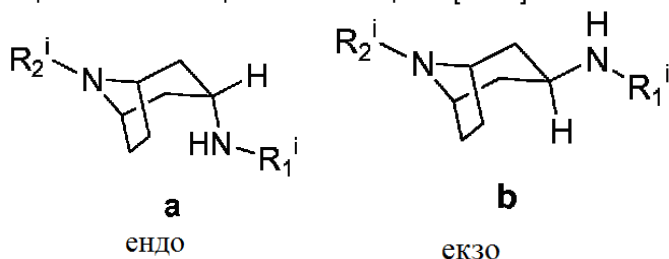
$\text{R}^x$  являє собою один з  $-\text{CHO}$  і  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ , а  $\text{A}^x$  являє собою один з  $-\text{CH}_2-$  і  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Сполука F1 потім взаємодіє із сполукою A3 в присутності відповідної основи, такої як  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,

$\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  і їх хімічно сумісні суміші, в полярному розчиннику, такому як DMF, ацетонітрил, метанол (MeOH), етанол (EtOH), ізопропанол, трет-бутанол і їх хімічно сумісні суміші, з утворенням сполуки ( $\text{I}^x$ ),



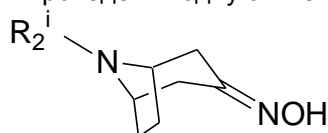
- 5 У синтезі по Схемі F не використовуються галоїдовані розчинники і тіонілхлорид, не утворюються галогензаміщені проміжні продукти, схема синтезу виявляється коротшою, ніж інші синтетичні процеси, і знижується ризик протікання побічних реакцій і утворення побічних продуктів.

Біциклічний заміщений 8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-иламін в ендо-а і екзо-б формах



10

є невід'ємним проміжним продуктом, використовуваним в синтезі різних ліків. Див., наприклад, публікацію WO 2005/101989, US patent 4,432,983 і Hael M.G. et al., Organic Process Research & Development, 1997, 1, 198-210. Розроблено декілька способів синтезу ендо- і (або) екзо-заміщених 8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-иламінів а і b, однак потреба у високоселективному способі синтезу ендоформи залишається. Подібний високоселективний спосіб синтезу ендоформи був розроблений в контексті даного винаходу. Варіанти здійснення такого синтезу були проведені в одну синтетичну стадію з відповідного оксиму:



20

Очікується, що описаний синтез ендоформи може бути використаний для синтезу схожих заміщених ендопохідних а, де  $\text{R}_2^i$  являють собою нечутливі до кислот захисні групи, а  $\text{R}_1^i$  являють собою ациловані функціональні групи, одержані в реакції з ангідридами заміщених кислот. Прикладом варіанта здійснення такого синтезу може служити описаний в даній заявці процес синтезу, де  $\text{R}_1^i$  являє собою один з H,  $\text{C}_{1-6}$ алкілC(O)-, арилC(O)- і EstOC(O)-, де "Est" означає, що в ряді варіантів здійснення карбоксигрупа знаходиться у формі ефіру. У деяких варіантах здійснення фрагменти  $\text{C}_{1-6}$ алкіл (лінійний або розгалужений) і арил в  $\text{R}_1^i$  необов'язково несуть щонайменше один замісник, такий як атом галогену і лінійний або розгалужений  $\text{C}_{1-6}$ алкіл. Додатковим прикладом варіантів здійснення такого синтезу може служити описаний в даній заявці процес синтезу, де  $\text{R}_2^i$  являє собою один з H,  $\text{C}_{1-10}$ алкіл (лінійний або розгалужений),  $-\text{CH}_2$ арил,  $-\text{S}(\text{O})_2$ арил і  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ алкіл. У деяких варіантах здійснення фрагменти лінійний або розгалужений  $\text{C}_{1-10}$ алкіл і арил в  $\text{R}_2^i$  необов'язково несуть щонайменше один замісник, такий як атом галогену і  $\text{C}_{1-6}$ алкілу.

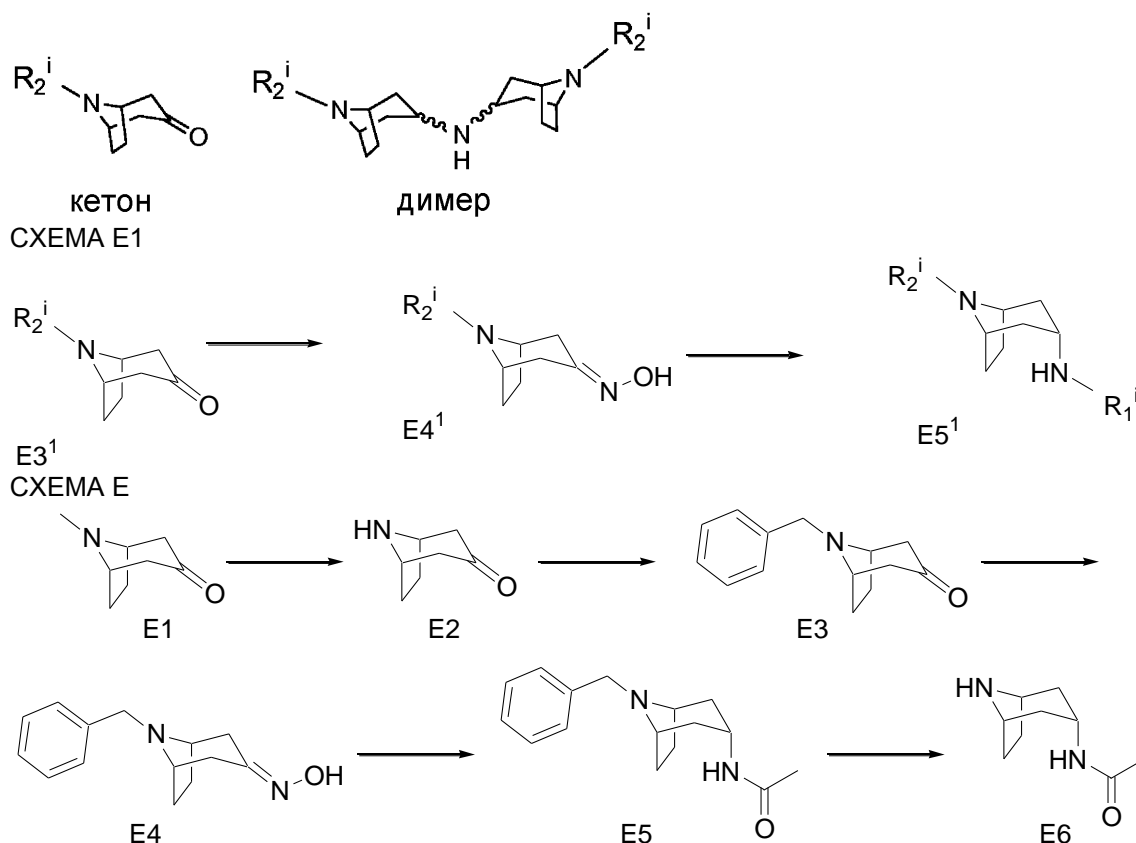
25

30

У традиційних синтетичних способологіях описаний синтез являє собою двостадійний процес, який включає відновлення заміщеного біциклічного оксиму до первинного аміну шляхом гідрювання, трансферного гідрювання, використання алюміній-нікелевого сплаву або металевого натрію, з подальшим ацетилюванням до відповідного біциклічного ацетаміду. Відомо, що в умовах кислотного або основного гідрювання деякі біциклічні стереохімічні структури ендо можуть бути більш переважними, ніж екзо, хоч часто одержуються суміші двох структур. У контексті даного винаходу було виявлено, що реалізація стандартних синтетичних умов приводить до незадовільної ендо-селективності і (або) суміші ендоформ з іншими сполуками, такими як кетони і (або) димери наступної будови:

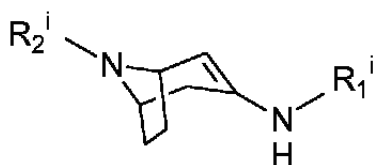
35

40



У деяких способах даного винаходу сполуку E5<sup>1</sup> одержують згідно зі схемою E1 шляхом ацетилювання і відновлення оксиму E4<sup>1</sup>. Якщо E5<sup>1</sup> в кінцевій формі бажано одержати у вигляді вторинного аміну (R<sub>2</sub><sup>i</sup> тоді являє собою H), можна застосовувати відповідний захист даної групи, наприклад, вибираючи іншу прийнятну форму замісника R<sub>2</sub><sup>i</sup>, як описано в даній заявці. Наприклад, можна захистити R<sub>2</sub><sup>i</sup>-заміщений азот, використовуючи R<sub>2</sub><sup>i</sup>, де R<sub>2</sub><sup>i</sup> являє собою один з R<sub>2</sub><sup>i</sup>, за винятком H. Таким чином, згідно зі схемами A-D доступні деякі варіанти здійснення Формули (I) з використанням сполуки E5<sup>1</sup> як аміну HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>. Сполуку E5<sup>1</sup> одержують відновленням оксиму E4<sup>1</sup>, який випускається серійно або він може бути стандартним чином приготований з тропіону. Варіанти здійснення синтетичних способологій відповідно до даного винаходу дають сполуку E5<sup>1</sup> із сполук E4<sup>1</sup> за одну реакційну стадію, з високою селективністю і більш простими процедурами виділення продуктів. У деяких варіантах здійснення сполуки E4<sup>1</sup> взаємодіють з англідами карбонових кислот і воднем в присутності відповідного каталізатора гідрування в хімічно сумісному розчиннику.

У деяких варіантах здійснення проміжний продукт HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> являє собою сполуку N-[(3-ендо)-8-азабікло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід (E6). У деяких способах відповідно до даного винаходу сполуку E6 одержують, як показано на Схемі E. Таким чином, згідно зі схемами A-D доступні деякі варіанти здійснення Формули (I) з використанням сполуки E6 як аміну HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>. Сполуку E6 одержують шляхом дебензилювання сполуки E5. Сполуку E5 одержують шляхом відновлення сполуки E4, яка випускається серійно (див. також U.S. Pat. 4,432,983) і загалом може бути одержана з тропіону (E1) відомими в даній галузі способами. Сполуки E5 і E6 були описані раніше (див. Eur. J. Med. Chem. 1984, 19(2), 105-110; Eur. Pat. EP 0159174). Однак способи даного винаходу дозволяють одержати сполуку E5 із сполуки E4 за одну реакційну стадію, з високою селективністю і більш простими процедурами виділення продуктів. Хоч селективне ендо-відновлення оксиму E4 і його аналогів було описано раніше (див. 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), описані процедури дають відповідні вільні аміни, а не функціоналізовані продукти, такі як ацетамід в E6. Сполуки у формі вільного аміну складні для виділення і, як правило, вимагають утворення відповідної солі. У даному винаході необхідний функціоналізований амін одержується за одну стадію з високою ендо-селективністю відносно відповідного енаміну:



енамін

У деяких варіантах здійснення сполука E4 взаємодіє з воднем в присутності оцтового ангідриду з одержанням сполуки E5 за одну стадію. У інших варіантах здійснення реакції проводять шляхом взаємодії сполуки E4 з ангідридами карбонових кислот (таких як ангідриди оцтової, пропіонової, етилмасляної, масляної, ізомасляної, валеріанової, ізовалеріанової, триметилоцтової і трифтороцтової кислот) і воднем в присутності відповідного каталізатора (такого як Pt/C, нікель Ренея, Rh/C або їх суміші), в такому розчиннику як етилацетат, оцтова кислота, MeOH, EtOH, ізопропанол або їх суміші. У деяких варіантах здійснення реакцію сполуки E4 з оцтовим ангідридом і воднем проводять в етилацетаті, з Pt/C як каталізатором і з додаванням оцтової кислоти. У інших варіантах здійснення використовували апарат для гідрування в безперервному потоці H-Cube Midi™ і Pt/C каталізатор для проведення реакції E4 з етилацетатом, оцтовим ангідридом і оцтовою кислотою, реакції, яка давала ендо-E5. У деяких варіантах здійснення для одержання ендо/енамін-селективності приблизно 95/5 концентрація суміші етилацетату, оцтового ангідриду і оцтової кислоти становила приблизно 0,1 М. Методи даного винаходу також включають взаємодію сполуки E5 з утворенням N-[(3-ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетаміду (сполука E6), як описано в даній заявці.

Варіанти здійснення даного винаходу включають реакції, проведені з 10 % Pt/C каталізатором, кількість якого знаходилася в діапазоні від приблизно 0,015 г до приблизно 0,15 г, використовуючи приблизно 10 екв. оцтового ангідриду в розчинниках на основі EtOAc в присутності різних кількостей AcOH. Інші варіанти здійснення включають реакції, проведені з 5 % Pt/C каталізатором, кількість якого знаходилася в діапазоні від приблизно 0,025 г до приблизно 0,25 г, використовуючи від приблизно 10 екв. до приблизно 40 екв. оцтового ангідриду в розчинниках на основі EtOAc в присутності різних кількостей AcOH. Інші варіанти здійснення включають реакції, проведені з нікелем Ренея як каталізатором, використовуючи від приблизно 2 екв. до приблизно 10 екв. оцтового ангідриду в таких розчинниках, як EtOAc, оцтова кислота і розчинники на основі EtOAc, в присутності різних кількостей AcOH. Варіанти здійснення даного винаходу, в яких застосовувалося гідрування в безперервному потоці, використовували широкий спектр умов проведення реакції, таких як концентрації суміші етилацетату, оцтового ангідриду і оцтової кислоти в діапазоні від приблизно 0,01 М до приблизно 0,6 М, застосування 10 % Pt/C каталізатора, швидкість плину розчину приблизно 3 мл/хв., витрата водню приблизно 45 мл/хв., при тиску приблизно 8 МПа (80 атм) і температурі приблизно 60 °C.

Викладені в даній заявці синтетичні способології дозволяють синтезувати варіанти здійснення сполук, що складають предмет даного винаходу, за бажанням в мезо-, ендо- або екзоформах. У тих випадках, коли конкретні варіанти здійснення показані тільки в одній з таких форм або в декількох таких формах, мається на увазі, що всі різні мезо-, ендо- і екзоформи знаходяться в сфері дії даного винаходу. У тих випадках, коли відповідно до наведених вище Схем сполуки формули (I) одержуються в захищеній формі, наприклад, коли амін виявляється захищеним відповідною захисною групою (такою як трет-бутилкарбамоільна група), подібні проміжні продукти перетворюються в сполуки формули (I), використовуючи загальновідомі способи. Наприклад, якщо захисна група являє собою Вос, зняття захисту проводиться з використанням кислоти, такої як HCl або трифтороцтова кислота (TFA), в розчиннику, такому як діетиловий ефір, діоксан або CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Додаткові замісники на групі -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> потім вводяться шляхом використання процедур ацилювання або карбамоїлування, використовуючи відомі в даній галузі способи.

Додаткові синтетичні способи описані в U.S. Patent Appl. Nos. US 2005/0043378 і US 2005/0043379.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні солі з використанням відомих в даній галузі способів. Наприклад, амін формули (I) обробляють TFA, HCl або лимонною кислотою в розчиннику, такому як діетиловий ефір, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, MeOH або ізопропанол, з одержанням відповідної солі.

Сполуки, приготовані відповідно до описаних вище схем, можуть бути одержані у вигляді індивідуальних енантіомерів, діастереомерів або регіоізомерів шляхом енантіо-, діастерео- або регіоспецифічного синтезу або шляхом розділення. Сполуки, приготовані відповідно до описаних вище схем, як альтернатива можуть бути одержані у вигляді рацемічних (1:1) або

нерацемічних (не 1:1) сумішей або сумішей діастереомерів або регіоізомерів. При одержанні рацемічних і нерацемічних сумішей енантіомерів, індивідуальні енантіомери можуть бути виділені за допомогою відомих фахівцям традиційних способів розділення, таких як хіральна хроматографія, перекристалізація, утворення діастереомерної солі, перетворення в

5 діастереомерні аддукти, біотрансформація або ферментативна трансформація. При одержанні сумішей регіоізомерів або діастереомерів індивідуальні ізомери можуть бути виділені з використанням традиційних способів, таких як хроматографія або кристалізація.

Наступні специфічні приклади наведені для ілюстрації даного винаходу і його численних переважних варіантів здійснення.

10 Приклади

Хімічні методи:

Якщо не вказане інше, для одержання описаних в наведених нижче прикладах сполук і відповідних аналітичних даних використовувалися наступні експериментальні і аналітичні процедури.

15 Якщо не вказане інше, реакційні суміші перемішували на магнітній мішалці при кімнатній температурі (к.т.). Якщо розчини були "осушені", то, як правило, для цього використовували осушувальний агент, такий як  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  або  $\text{MgSO}_4$ . Якщо суміші, розчини і екстракти були "концентровані", то звичайно їх концентрували на роторному випарнику при зниженому тиску. Колонкову хроматографію звичайно проводили на одноразових колонках з силікагелем для

20 флеш-хроматографії (Teledyne Isco, Inc.). Реакції під мікрохвильовим опроміненням проводили в мікрохвильовому реакторі CEM Discover.

Аналітичну високоефективну рідинну хроматографію (HPLC) з оберненими фазами проводили на аналізаторі Agilent серії 1100 з використанням одного з наступних градієнтів: від 1 до 99 % ацетонітрил/вода (0,05 % трифтороцтової кислоти) протягом 5,0 хв. або 7,0 хв. при швидкості потоку 1 мл/хв. (колонка Waters XTerra MS C18 (5 мкм, 4,6×100 мм) або колонка Phenomenex Synergi max-RP (4 мкм, 4,6×150 мм)) або від 1 до 99 % ацетонітрил/вода (20 мМ  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) протягом 5,0 хв. або 7,0 хв. при швидкості потоку 1,5 мл/хв. (колонка Phenomenex Gemini C18 (5 мкм, 3,0×150 мм)). Аналітичну рідинну хроматографію з оберненими фазами в поєднанні з мас-спектрометрією (LC/MS) проводили на аналізаторі Agilent серії 1100 з

25 використанням від 5 до 99 % ацетонітрил/вода (0,05 % трифтороцтової кислоти) протягом 5,0 хв. або 7,0 хв. при швидкості потоку 0,6 мл/хв. (колонка Waters XTerra RP18 (5 мкм, 3,0×100 мм)) або на аналізаторі Waters 2790 з використанням від 5 до 99 % ацетонітрил/вода (0,1 % мурашиної кислоти) протягом 5,0 хв. при швидкості потоку 0,6 мл/хв. (колонка Waters XTerra RP18 (5 мкм, 3,0×100 мм)).

35 Препаративну високоефективну рідинну хроматографію з оберненими фазами проводили на системі Dionex APS2000 LC/MS або HPLC з колонкою Phenomenex Gemini C18 (5 мкм, 30×100 мм) або колонкою Waters XBridge C18 (5 мкм, 30×100 мм) і варійовним градієнтом ацетонітрил/вода (20 мМ  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) при швидкості потоку 30 мл/хв. Як альтернатива очищення проводили на колонці Phenomenex Gemini C18 (5 мкм, 50×100 мм) або колонці Waters XBridge C18 (5 мкм, 50×100 мм) при варійовному градієнті ацетонітрил/вода (20 мМ  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) і швидкості потоку 80 мл/хв. Форматні солі цільових сполук одержували при проведенні очищення на колонці Inertsil ODS-3 C18 (3 мкм, 30×100 мм) при температурі 46 °C, варійовному градієнті ацетонітрил/вода (0,1 % мурашиної кислоти) і швидкості потоку 90 мл/хв.

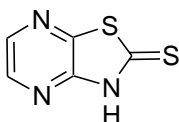
40 Якщо не вказане інше, мас-спектри (МС) одержували на аналізаторі Agilent серії 1100 MSD при іонізації методом електророзпилення (ІЕР) в позитивному режимі. Розрахована маса відповідає точно масі сполуки.

Спектри ЯМР одержували на спектрометрах Bruker DRX. Нижче наведений формат представлення даних  $^1\text{H}$ -ЯМР: хімічний зсув в мільйонних частках у бік слабого поля від сигналу, використовуюваного як стандарт тетраметилсилану (мультиплетність, константа спин-спінової взаємодії J в Гц, інтеграл). Аналіз спектрів ЯМР проводили з використанням програмних пакетів MestReC або MestReNova для визначення хімічних зсувів і мультиплетності. У тих випадках, коли в спектрі спостерігалися два сусідніх піки однакової або неоднакової висоти, такі піки позначалися або як мультиплети, або як дублети. У випадку дублета використовуване програмне забезпечення дозволяє визначити константу спин-спінової

50 взаємодії. У будь-якому окремому прикладі один або більше протонів можуть бути не описані через накладення на їх лінії піків води і/або розчинника.

Хімічні назви звичайно генерували за допомогою програмного пакета ACD/Name версії 9 (Advanced Chemistry Development, Торонто, Онтаріо, Канада).

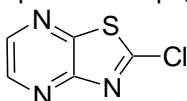
Проміжний продукт 1: [1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2(3H)-тіон



До суміші 2-аміно-3-хлорпіразину (5,0 г, 38,6 ммоль) і етилксантату калію (9,28 г, 57,9 ммоль) додавали 1-метил-2-піролідинон (68 мл). Одержаний розчин перемішували і нагрівали до 150 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури в розчин додавали льодяну оцтову кислоту (10 мл) і воду (1500 мл). Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували. Одержану тверду речовину суспендували в суміші 1:1 EtOH/вода (500 мл) і обробляли ультразвуком. Тверду речовину знову відфільтровували, промивали водою і висушували над CaSO<sub>4</sub> in vacuo протягом 16 годин, одержуючи шуканий продукт (4,36 г, 67 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 14,69 (широкий синглет, 1H); 8,42 (дублет, J=2,8, 1H); 8,39 (дублет, J=2,8, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 168,98; одержано m/z: 170,00 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 2: 2-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин

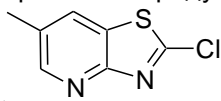


Суміш [1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2(3H)-тіону (4,36 г, 25,8 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл) обробляли ультразвуком протягом 5 хвилин. Потім при перемішуванні додавали сульфурилхлорид (60 мл), одержаний розчин нагрівали до 40 °С протягом 16 годин. Після остигання до кімнатної температури розчин поміщали на льодяну баню. У розчин повільно додавали воду (250 мл), а потім 4 Н NaOH (550 мл). Одержану водну суміш екстрагували етилацетатом (EtOAc, 2×1800 мл), висушували і концентрували, одержуючи шуканий продукт (2,63 г, 53 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,84 (дублет, J=2,5, 1H); 8,75 (дублет, J=2,5, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>ClN<sub>3</sub>S: 170,97; одержано m/z: 172,10 [M+H]<sup>+</sup>.

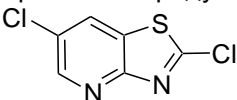
Проміжні продукти 3-9 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 2.

Проміжний продукт 3: 2-хлор-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



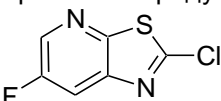
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,55 (синглет, 1H); 8,40 (синглет, 1H); 2,44 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>S: 183,99; одержано m/z: 185,00 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 4: 2-хлор-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



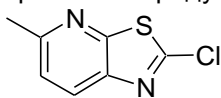
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,78 (синглет, 1H); 8,75 (синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S: 203,93; одержано m/z: 204,90 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 5: 2-хлор-6-фтор[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин



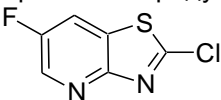
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,77 (синглет, 1H); 8,55-8,46 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>ClFN<sub>2</sub>S: 187,96; одержано m/z: 189,00 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 6: 2-хлор-5-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин



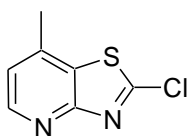
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,32 (дублет, J=8,4, 1H); 7,56 (дублет, J=8,5, 1H); 2,67 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>S: 183,99; одержано m/z: 185,00 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 7: 2-хлор-6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



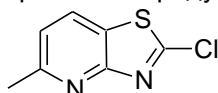
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,75 (подвійний дублет, J=2,8; 0,9, 1H); 8,58 (подвійний дублет, J=8,2; 2,9, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>ClFN<sub>2</sub>S: 187,96; одержано m/z: 189,00 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 8: 2-хлор-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



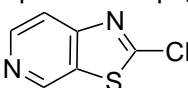
$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ ): 8,61 (дублет,  $J=4,9$ , 1H); 7,41 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 0,6, 1H); 2,58 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$ : 183,99; одержано  $m/z$ : 185,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 9: 2-хлор-5-метил[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ): 8,46 (дублет,  $J=8,3$ , 1H); 7,42 (дублет,  $J=8,3$ , 1H); 2,61 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$ : 183,99; одержано  $m/z$ : 185,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

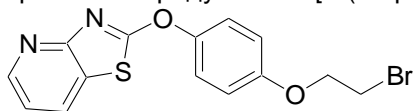
Проміжний продукт 10: 2-хлор[1,3]тіазоло[5,4-*c*]піридин



До охолодженої на льоду суміші диметилформаміду (DMF, 1,1 мл) і DCE (8 мл) по краплях додавали розчин оксалілхлориду (1,73 мл) в DCE (4 мл), при цьому випав білий осад. Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Потім в одержаний розчин частинами додавали [1,3]тіазоло[5,4-*c*]піридин-2(1H)-тіон (1 г, 6 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при нагріванні із зворотним холодильником. Після остигання до кімнатної температури реакційну суміш обробляли водою (20 мл) і насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), а потім екстрагували етилацетатом ( $\text{EtOAc}$ ) ( $2 \times 100$  мл). Об'єднані органічні фази висушували, відфільтровували і концентрували, одержуючи цільовий продукт у вигляді твердої речовини коричневого кольору (1 г, 87 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,11 (дублет,  $J=0,8$ , 1H); 8,68 (дублет,  $J=5,6$ , 1H); 7,85 (подвійний дублет,  $J=5,6$ ; 0,8, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClN}_2\text{S}$ : 169,97; одержано  $m/z$ : 171,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 11: 2-[4-(2-брометокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



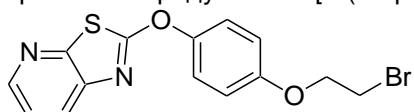
Суміш гідрохлориду 2-хлор[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридину (863 мг, 4,17 ммоль), 4-(2-брометокси)-фенолу (905 мг, 4,17 ммоль) і  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5,88 г, 16,67 ммоль) перемішували в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (42 мл) протягом 16 годин. Після фільтрації через діатомову землю одержаний органічний фільтрат розділяли 1 М  $\text{NaOH}$  ( $3 \times 10$  мл) і насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$  ( $1 \times 10$  мл). Відділену органічну фазу висушували і концентрували, одержуючи масло червоного кольору. Після додаткового осушення під глибоким вакуумом в червоному маслі утворилася тверда речовина коричневого кольору. Після додавання до суміші діетилового ефіру її обробляли ультразвуком протягом 20 хвилин до одержання однорідної суспензії. Рожеву тверду речовину, що утворилася, відфільтровували і забирали, а ефірний розчин, що залишився, концентрували, одержуючи шукану сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,28 г, 87 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,58 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,02 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,67 1H); 7,38-7,34 (мультиплет, 2H); 7,21 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 7,01-6,97 (мультиплет, 2H); 4,33 (т,  $J=6,2$ , 2H); 3,68 (триплет,  $J=6,2$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ : 349,97; одержано  $m/z$ : 351,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжні продукти 12-13 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для

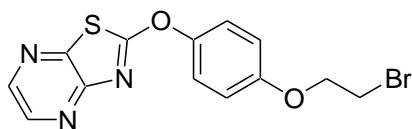
Проміжного продукту 11.

Проміжний продукт 12: 2-[4-(2-брометокси)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин



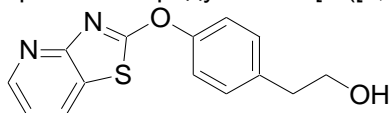
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,42 (подвійний дублет,  $J=4,6$ ; 1,3, 1H); 7,95 (потрійний дублет,  $J=8,0$ ; 2,2, 1H); 7,35 (подвійний дублет,  $J=8,2$ ; 4,8, 1H); 7,32-7,29 (мультиплет, 2H); 7,08-6,99 (мультиплет, 2H); 4,34 (триплет,  $J=6,2$ , 2H); 3,68 (триплет,  $J=6,2$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ , 349,97; одержано  $m/z$ : 351,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 13: 2-[4-(2-брометокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піразин



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (дублет, J=2,7, 1H); 8,34 (дублет, J=2,6, 1H); 7,36-7,30 (мультиплет, 2H); 7,05-6,95 (мультиплет, 2H); 4,33 (триплет, J=6,2, 2H); 3,67 (триплет, J=6,2, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 351,0; одержано m/z: 351,9 [M+H]<sup>+</sup>.

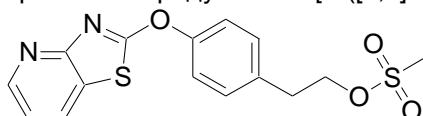
5 Проміжний продукт 14: 2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етанол



До розчину 4-гідроксифенілетилового спирту (1,16 г, 8,4 ммоль, 1,2 екв.) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,94 г, 14,06 ммоль, 2 екв.) в CH<sub>3</sub>CN (12 мл) додавали 2-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин (1,2 г, 7,03 ммоль, 1 екв.). Одержану реакційну суміш нагрівали до 80 °C і перемішували протягом 16 годин.

10 Після додавання в суміш насиченого водного розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл) її екстрагували ізопропілацетатом (2×30 мл). Об'єднані органічні фази висушували, відфільтровували і концентрували. Сирий матеріал очищали методом колонкової хроматографії (50 % EtOAc/гексани-100 % EtOAc), одержуючи шукану сполуку у вигляді масла ясно-оранжевого кольору (74 %). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 272,32; одержано m/z: 273,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,03 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,37-7,29 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,88 (подвійний дублет, J=12,5; 6,5, 2H); 2,91 (триплет, J=6,6, 2H); 2,03 (триплет, J=5,9, 1H).

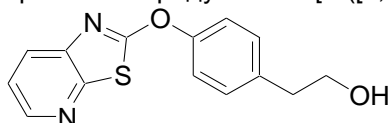
Проміжний продукт 15: 2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етилметансульфонат



20 До розчину 2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етанолу (1,21 г, 4,46 ммоль, 1 екв.) і 4-диметиламінопіридину (54 мг, 0,44 ммоль, 0,1 екв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (0,93 мл, 5,36 ммоль, 1,2 екв.). При перемішуванні розчину, що знаходиться на холодній водяній бані, в нього додавали метансульфоновий ангідрид (934 мг, 5,36 ммоль, 1,2 екв.). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин.

25 Потім суміш послідовно промивали насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (2×20 мл) і насиченим водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3×20 мл). Відділену органічну фазу висушували, відфільтровували і концентрували, одержуючи тверду речовину жовто-оранжевого кольору (91 %). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 350,41; одержано m/z: 351,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,05 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,44-7,31 (мультиплет, 4H); 7,23 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,46 (триплет, J=6,8, 2H); 3,12 (триплет, J=6,8, 2H); 2,94 (синглет 3H).

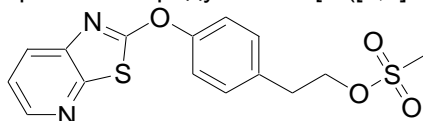
Проміжний продукт 16: 2-[4-((1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етанол



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 14.

35 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,38 (подвійний дублет, J=4,8; 1,5, 1H); 7,91 (подвійний дублет, J=8,1; 1,6, 1H); 7,35-7,26 (мультиплет, 5H); 3,88 (подвійний дублет, J=12,3; 6,5, 2H); 2,90 (триплет, J=6,6, 2H); 2,13 (триплет, J=5,7, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 272,06; одержано m/z: 273,1 [M+H]<sup>+</sup>.

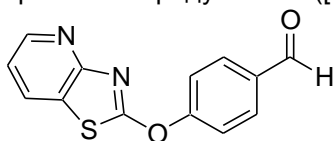
40 Проміжний продукт 17: 2-[4-((1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етилметансульфонат



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 15.

45 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (подвійний дублет, J=4,8; 1,5, 1H); 7,92 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,36-7,31 (мультиплет, 5H); 4,45 (триплет, J=6,8, 2H); 3,11 (триплет, J=6,8, 2H);

2,92 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{15}H_{14}N_2O_4S_2$ : 350,04; одержано  $m/z$ : 351,0  $[M+H]^+$ .  
Проміжний продукт 18: 4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензальдегід



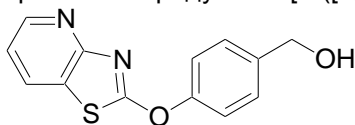
До розчину 2-хлор[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридину (25 г, 147 ммоль) в  $CH_3CN$  (500 мл) додавали 4-гідроксиметилфенол (19,8 г, 147 ммоль, 1 екв.) і  $K_2CO_3$  (22,3 г, 147 ммоль, 1 екв.). Одержану гетерогенну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 72 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Для очищення використовували один з наступних методів.

Метод А. До реакційної суміші додавали воду, продукт екстрагували  $CH_2Cl_2$  і промивали 1 М NaOH. В органічну фазу додавали активоване вугілля і одержану суміш перемішували протягом 2 годин. Після сушіння і фільтрації через діатомову землю одержаний розчин концентрували, одержуючи шуканий продукт.

Метод Б. Тверді частинки відділяли фільтрацією і промивали  $CH_3CN$  (100 мл). До фільтрату додавали водний розчин  $NaHSO_3$  (22 г, 147 ммоль, 54 мл води). Після перемішування протягом 3,5 годин суміш відфільтровували і вологий осад з фільтра висушували під вакуумом протягом ночі, одержуючи бісульфітний комплекс у вигляді білого порошку (57,2 г). До розчину одержаного бісульфітного комплексу (57,2 г) в  $CH_2Cl_2$  (520 мл) додавали водний розчин NaOH (8 г в 540 мл води, 1,25 екв.). Одержану суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Продукт екстрагували  $CH_2Cl_2$  (200 мл), промивали насиченим водним розчином NaCl (200 мл) і висушували. Після фільтрації і концентрування одержували шуканий альдегід у вигляді твердої речовини білого кольору (24,6 г, 65 % для двох стадій).

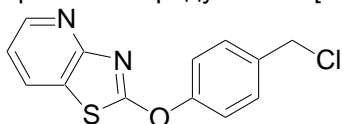
$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ): 10,02 (синглет, 1H); 8,59 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,6, 1H); 8,10 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,6, 1H); 7,97 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 7,66 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 7,28-7,25 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{13}H_8N_2O_2S$ : 256,04; одержано  $m/z$ : 257,2  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 19: [4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]метанол



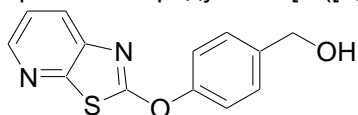
До суспензії гідрохлориду 2-хлор[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридину (1,0 екв.) в  $CH_3CN$  (0,25 М) додавали  $K_2CO_3$  (порошок, крупність 325; 2,1 екв.). Одержану суміш перемішували при температурі 50 °С в атмосфері  $N_2$  протягом 3 годин, а потім додавали в неї 4-гідроксиметилфенол (1,0 екв.). Одержану реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 3 годин, після чого давали охолонути до кімнатної температури. Частина продукту випала в осад і була розчинена зворотно шляхом додавання  $CH_2Cl_2$ . Нерозчинну неорганічну сіль потім відфільтровували і промивали  $CH_2Cl_2$ . Після фільтрування розчин концентрували, одержуючи шукану сполуку (99 %), яку використовували без подальшого очищення. МС (ІЕР): розраховано для  $C_{13}H_{10}N_2O_2S$ : 258,1; одержано  $m/z$ : 258,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (дублет подвійних дублетів,  $J=4,9$ ; 1,7; 0,4, 1H); 8,02 (дублет подвійних дублетів,  $J=7,9$ ; 1,7; 0,4, 1H); 7,48-7,38 (мультиплет, 4H); 7,21 (дублет подвійних дублетів,  $J=7,9$ ; 4,8; 0,4, 1H); 4,74 (синглет, 2H).

Проміжний продукт 20: 2-[4-(хлорметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



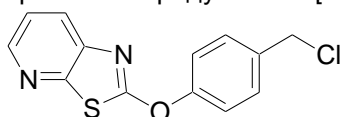
До розчину [4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]метанолу (1,0 екв.) в  $CH_2Cl_2$  (0,3 М) при кімнатній температурі протягом однієї години повільно додавали  $SOCl_2$  (1,2 екв.). У ряді варіантів здійснення даного винаходу використовували надлишок тіонілхлориду, який потім відганяли перед переходом до наступної стадії. Після перемішування при кімнатній температурі протягом додаткових 30 хвилин тверду речовину, що випала в осад, збирали фільтрацією і промивали  $CH_2Cl_2$ , одержуючи шукану сполуку (100 %), яку використовували без подальшого очищення. МС (ІЕР): розраховано для  $C_{13}H_9ClN_2OS$ : 276,0; одержано  $m/z$ : 277,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ): 8,55 (подвійний дублет,  $J=4,9$ ; 1,7, 1H); 8,47 (подвійний дублет,  $J=8,0$ ; 1,7, 1H); 7,62 (подвійний триплет,  $J=8,7$ ; 2,1, 2H); 7,52 (подвійний триплет,  $J=8,7$ ; 2,1, 2H); 7,39 (подвійний дублет,  $J=8,0$ ; 4,9, 1H); 6,42 (широкий синглет, 1H); 4,84 (синглет, 2H).

Проміжний продукт 21: [4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]метанол



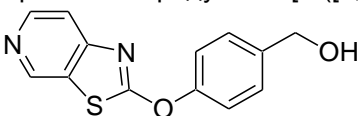
До розчину 2-хлор[1,3]тіазоло[5,4-b]піридину (103 мг, 0,604 ммоль) в DMF (2,0 мл) додавали 4-гідроксиметилфенол (75 мг, 0,604 ммоль, 1,0 екв.) і  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (221 мг, 0,628 ммоль, 1,04 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували через діатомову землю, розбавляли EtOAc (15 мл), промивали водою (4×50 мл) і висушували. Після фільтрації і концентрування одержували шуканий продукт у вигляді твердої речовини кремового кольору (140 мг, 90 %). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 258,1; одержано  $m/z$ : 259,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,46-8,44 (мультиплет, 1H); 8,11-8,08 (мультиплет, 1H); 7,51 (подвійний дублет,  $J=8,2$ ; 4,7, 1H); 7,48-7,42 (мультиплет, 4H); 5,32 (триплет,  $J=5,8$ , 1H); 4,55 (дублет,  $J=5,8$ , 2H).

Проміжний продукт 22: 2-[4-(хлорметил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-b]піридин



До розчину [4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]метанолу (140 мг, 0,542 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,6 мл) додавали  $\text{SOCl}_2$  (43 мкл, 0,596 ммоль, 1,1 екв.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 4 годин. Потім реакційну суміш концентрували, одержуючи шуканий продукт у вигляді твердої речовини кремового кольору (157 мг, 92 %). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$ : 276,0; одержано  $m/z$ : 277,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,47 (подвійний дублет,  $J=4,4$ ; 1,5, 1H); 8,11 (подвійний дублет,  $J=8,2$ ; 1,5, 1H); 7,65-7,57 (мультиплет, 2H); 7,56-7,47 (мультиплет, 3H); 4,85 (синглет, 2H).

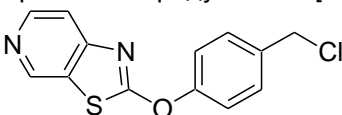
Проміжний продукт 23: [4-([1,3]тіазоло[5,4-c]піридин-2-ілокси)феніл]метанол



Шукану речовину одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 21.

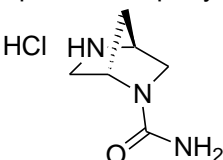
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,82 (дублет,  $J=1,2$ , 1H); 8,53 (дублет,  $J=5,6$ , 1H); 7,61 (подвійний дублет,  $J=5,6$ ; 0,8, 1H); 7,51-7,49 (мультиплет, 2H); 7,37-7,33 (мультиплет, 2H); 4,76 (синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 258,05; одержано  $m/z$ : 259,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 24: 2-[4-(хлорметил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-c]піридину гідрохлорид



Шукану речовину одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 22. Цю речовину безпосередньо використовували на наступній стадії. МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$ : 276,01; одержано  $m/z$ : 277,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 25: (1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксаміду гідрохлорид



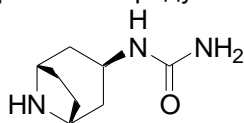
До розчину трет-бутил-(S, S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (35,6 г, 179 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600 мл) додавали триметилсилілізоціанат (82,5 г, 716 ммоль, 4 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після концентрування одержану білу тверду речовину розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл) і обробляли розчином HCl (4 M в діоксані, 135 мл, 3 екв.). Одержаний розчин швидко ставав неоднорідним. Одержану суспензію потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрування виділяли шуканий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (33 г, 104 %), яку безпосередньо використовували на наступній стадії. [Примітка: розрахований баланс маси виявився рівним 104 %, причина полягає в наявності додаткового HCl, який не міг

бути видалений стандартним випарюванням у вакуумі].

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 4,77 (синглет, 1H); 4,55 (синглет 1H); 3,69 і 3,64 (AB, J<sub>AB</sub>=12,1, 2H); 3,47 і 3,40 (AB, J<sub>AB</sub>=11,3, 2H); 2,22 і 2,15 (AB, J<sub>AB</sub>=11,5, 2H).

Проміжні продукти 26-29 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 25.

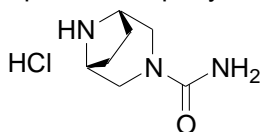
Проміжний продукт 26: мезо-1-[(3-ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовини гідрохлорид



HCl

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 4,16-4,07 (мультиплет, 1H); 4,06-3,99 (мультиплет, 1H); 3,95-3,88 (мультиплет, 0,5H); 3,75-3,60 (мультиплет, 0,5H); 2,60 (дублет подвійних дублетів, J=16,4; 7,3; 4,7, 1H); 2,40-2,23 (мультиплет, 3H); 2,23-2,12 (мультиплет, 2H); 2,12-1,98 (мультиплет, 2H).

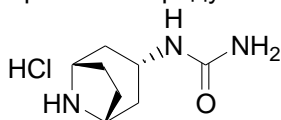
Проміжний продукт 27: мезо-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксаміду гідрохлорид



HCl

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 4,41-4,24 (мультиплет, 1H); 4,17-4,07 (мультиплет, 2H); 4,02-3,87 (мультиплет, 2H); 3,71-3,60 (мультиплет, 1H); 3,56-3,49 (мультиплет, 1H); 3,41-3,33 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: 155,11; одержано m/z: 156,1 [M+H]<sup>+</sup>.

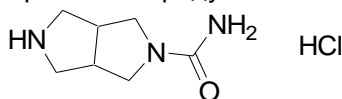
Проміжний продукт 28: мезо-1-[(3-екзо)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовини гідрохлорид



HCl

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 4,09 (синглет, 2H); 4,07-3,99 (мультиплет, 1H); 2,20-2,06 (мультиплет, 6H); 1,81 (триплет, J=12,3, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: 169,12; одержано m/z: 170,10 [M+H]<sup>+</sup>.

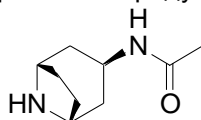
Проміжний продукт 29: гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксаміду гідрохлорид



HCl

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,84 (синглет, 1H); 3,75 (синглет, 6H); 3,48-3,17 (мультиплет, 4H); 3,04-2,89 (мультиплет, 2H).

Проміжний продукт 30: мезо-N-[(3-ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетаміду гідрохлорид



HCl

До розчину трет-бутил-(3-ендо)-3-аміно-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (3,4 г, 15 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) додавали оцтовий ангідрид (1,2 мл, 16,5 ммоль, 1,1 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після концентрування одержану білу тверду речовину розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) і обробляли розчином HCl (4 М в діоксані, 15 мл, 4 екв.). Одержаний розчин швидко ставав неоднорідним. Одержану суспензію потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрування виділяли шуканий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (3,35 г, 109 %). [Примітка: розрахований баланс маси виявився рівним 109 %, причина полягає в наявності додаткового HCl, який не міг бути видалений стандартним випарюванням при зниженому тиску].

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 4,05-3,99 (мультиплет, 2H); 3,99-3,94 (мультиплет, 1H); 2,40-2,24 (мультиплет, 4H); 2,21-2,07 (мультиплет, 4H); 2,04 (синглет, 3H).

Альтернативний синтез Проміжного продукту 30:

Стадія 1: мезо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону гідрохлорид

Розчин тропіону (1,0 екв.) в толуолі (1,2 М) обробляли 1-хлоретилхлорформатом (1,5 екв.). Одержану реакційну суміш протягом ночі (18 годин) нагрівали із зворотним холодильником, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували, одержуючи коричневе масло. До одержаного масла при інтенсивному перемішуванні протягом 10 хвилин повільно додавали

MeOH (1,2 М відносно вихідної речовини). Одержану реакційну суміш протягом 3 годин нагрівали із зворотним холодильником, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували, одержуючи темне масло. У одержане масло при інтенсивному перемішуванні додавали  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4,8 М відносно вихідної речовини), що приводило до випадіння осаду. До одержаної суміші додавали EtOAc (1,2 М відносно вихідної речовини). Одержану суміш перемішували протягом ночі і відфільтровували, виділяючи частину шуканої сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Фільтрат концентрували, а потім додавали в нього суміш  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$  (1:4). Речовину, що випала в осад, відфільтровували, виділяючи другу частину шуканого продукту і доводячи його сумарний вихід до 78 %.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1,96-2,00 (квартет,  $J=7,0$ ; 15,5, 2H); 2,24-2,27 (мультиплет, 2H); 2,55 (дублет,  $J=17,3$ , 2H); 2,95 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 17,7, 2H); 4,33-4,35 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$ : 125,08; одержано  $m/z$ : 126,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 2: мезо-8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-он

Суміш гідрохлориду мезо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону (1,0 екв.), бензилброміду (1,0 екв.) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,5 екв.) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,8 М) протягом 2 годин нагрівали із зворотним холодильником, а потім концентрували до половини вихідного об'єму. Одержану суміш гасили водою (1,2 М відносно вихідної речовини) і трет-бутилметиловим ефіром (1,2 М відносно вихідної речовини), а потім при інтенсивному перемішуванні повільно підкисляли до рН 1-2, додаючи концентровану  $\text{HCl}$ . Відділений водний шар гранулами  $\text{NaOH}$  доводили до рН 13-14 і екстрагували трет-бутилметиловим ефіром. Об'єднані органічні фази висушували, відфільтровували і концентрували, одержуючи шукану сполуку (75 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,62-1,64 (дублет,  $J=7,9$ , 2H); 2,11-2,13 (мультиплет, 2H); 2,21 (подвійний дублет,  $J=1,5$ ; 17,1, 2H); 2,69 (подвійний дублет,  $J=4,4$ ; 16,1, 2H); 3,49-3,5 (мультиплет, 2H); 3,75 (синглет, 2H); 7,28 (дублет,  $J=7,3$ , 1H); 7,35 (триплет,  $J=7,5$ , 2H); 7,42 (дублет,  $J=7,5$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ : 215,13; одержано  $m/z$ : 216,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 3: мезо-8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону оксим

До розчину мезо-8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону (1,0 екв.) в EtOH (0,78 М) і воді (0,78 М) додавали гідрохлорид гідроксиламіну (2,0 екв.), що приводило до помірного розігрівання реакційної суміші. При інтенсивному перемішуванні протягом 15 хвилин шістьма частинами повільно додавали  $\text{NaHCO}_3$  для зведення до мінімуму газовиділення. Реакційну суміш нагрівали протягом 1 години до температури 50 °С, в результаті чого вона спочатку помутніла, а потім з неї випав осад. Після перемішування протягом 48 годин при кімнатній температурі одержану білу суміш відфільтровували і промивали сумішшю 9:1 вода /EtOH (0,25 М відносно вихідної речовини). Одержану білу тверду речовину висушували, одержуючи шукану сполуку (93 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,47-1,68 (мультиплет, 2H); 1,97-2,09 (мультиплет, 2H); 2,13 (дублет,  $J=14,7$ , 1H); 2,23 (подвійний дублет,  $J=3,9$ ; 15,5, 1H); 2,59 (подвійний дублет,  $J=3,5$ ; 14,7, 1H); 2,96-3,0 (дублет,  $J=15,5$ , 1H); 3,33-3,36 (мультиплет, 2H); 3,65 (синглет, 2H); 7,24-7,27 (мультиплет, 1H); 7,31-7,35 (мультиплет, 2H); 7,39-7,41 (мультиплет, 2H); 8,22 (синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ : 230,14; одержано  $m/z$ : 231,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія 4: мезо-N-[(3-ендо)-8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід

До розчину оксиму мезо-8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону (1,0 екв.) в EtOAc (1,6 М) додавали оцтовий ангідрид (1,05 М), оцтову кислоту (15 ваг. %) і 10 % Pt/C (41 ваг. %). Одержану суміш протягом ночі перемішували в атмосфері водню під тиском 379 кПа (55 psi)  $\text{H}_2$  при кімнатній температурі. Після завершення реакції каталізатор відфільтровували і промивали EtOAc. Зібраний фільтрат гасили водою, а потім обережно доводили рН розчину до 10-11, використовуючи холодну баню і надлишок гранульованого  $\text{NaOH}$ . Процес вимагав великої обережності, оскільки розігрівання внаслідок значної екзотермічності могло привести до часткового деацильовання і гідролізу аміну з утворенням мезо-8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону. Водну фазу екстрагували EtOAc (6×). Об'єднані органічні фази висушували, відфільтровували і концентрували в сирий твердий продукт. Одержаний сирий продукт протягом ночі суспендували в суміші 1:1 трет-бутилметилового ефіру і гексанів (0,6 М відносно вихідної речовини) і відфільтровували, виділяючи шукану речовину з виходом приблизно 75 %, причому принаймні 95 % з неї являло собою ендотому.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,58 (дублет,  $J=14,8$ , 2H); 1,73-1,77 (мультиплет, 2H); 1,96 (синглет, 3H); 2,13-2,17 (мультиплет, 2H); 2,19-2,24 (мультиплет, 2H); 3,19 (синглет, 2H); 3,52 (синглет, 2H); 4,11 (квартет,  $J=7,1$ ; 14,3, 1H); 5,82 (синглет, 1H); 7,24 (триплет,  $J=7,2$ , 1H); 7,31 (триплет,  $J=7,7$ , 2H); 7,36 (дублет,  $J=6,9$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ : 258,17; одержано  $m/z$ : 259,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

У інших варіантах здійснення до розчину оксиму мезо-8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-

ону (1,0 екв.) в EtOAc (0,1 М) додавали AcOH (0,5 екв.) і оцтовий ангідрид (10 екв.), одержуючи приблизно 0,1 М розчину етилацетату, оцтового ангідриду і оцтової кислоти. Приготовану суміш гідрували в апараті для гідрування в безперервному потоці H-Cube Midi™, використовуючи 10 % Pt/C як катализатор, при швидкості потоку 3 мл/хв., тиску 8 МПа (80 атм) і температурі 60 °С.

5 Проведений після завершення процесу гідрування аналіз методом газової хроматографії-масової спектрометрії показав 95/5 ізомерне співвідношення ендорми і енаміну. Реакційну суміш з апарату для гідрування в безперервному потоці концентрували до масла, а потім промивали 1 Н NaOH і EtOAc. Відділений органічний шар екстрагували, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували і концентрували, виділяючи шукану сполуку (80 %).

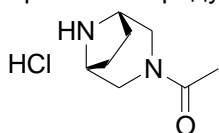
10 Стадія 5: мезо-N-[(3-ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід

До розчину мезо-N-[(3-ендо)-8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетаміду (1,0 екв.) в EtOH (0,5 М) додавали 20 % Pd(OH)<sub>2</sub> (16 ваг. %). Одержану суміш протягом ночі перемішували в атмосфері водню під тиском 379 кПа (55 psi) H<sub>2</sub> при кімнатній температурі. Після завершення реакції катализатор відфільтровували і промивали EtOAc (1,2 М відносно вихідної речовини). Зібраний фільтрат концентрували до білої твердої речовини, а потім висушували протягом ночі, одержуючи шукану сполуку (100 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1,68 (подвійний дублет, J=1,4; 14,8, 2H); 1,84-1,94 (мультиплет, 4H); 1,97 (синглет, 3H); 2,07-2,12 (мультиплет, 2H); 3,54 (синглет, 2H); 4,11 (квартет, J=6,9; 14,0, 1H); 5,84 (синглет, 1H). <sup>13</sup>C-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 169,01; 53,31; 41,97; 37,34; 29,08; 23,55. MS (IEP): розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: 168,13; одержано m/z: 169,1 [M+H]<sup>+</sup>.

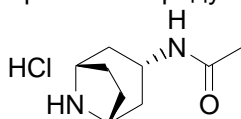
20 Проміжні продукти 31-34 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 30.

Проміжний продукт 31: мезо-3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октану гідрохлорид



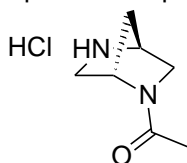
25 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 4,45-4,36 (мультиплет, 1H); 4,35-4,29 (мультиплет, 2H); 4,15-4,08 (мультиплет, 2H); 3,97-3,86 (мультиплет, 1H); 3,71-3,58 (мультиплет, 2H); 3,57-3,47 (мультиплет, 2H); 2,15 (синглет, 3H). MS (IEP): розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: 154,14; одержано m/z: 155,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 32: мезо-N-[(3-екзо)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетаміду гідрохлорид



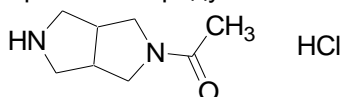
30 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 4,20 (потрійний триплет, J=11,6; 5,6, 1H); 4,09 (синглет, 2H); 2,19-2,03 (мультиплет, 6H); 1,96 (дублет, J=3,0, 3H); 1,85-1,76 (мультиплет, 2H). MS (IEP): розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: 168,13; одержано m/z: 169,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 33: (1S, 4S)-2-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану гідрохлорид



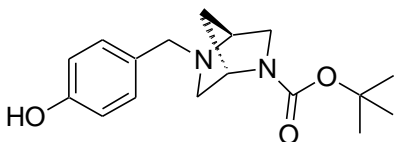
35 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 4,98-4,78 (мультиплет, 1H); 4,52 (дублет, J=17,2, 1H); 3,79-3,66 (мультиплет, 1H); 3,63-3,52 (мультиплет, 1H); 3,43 (квартет, J=11,6, 1H); 3,36 (синглет, 1H); 2,23 (дублет, J=11,5, 0,6 H); 2,20-2,13 (мультиплет, 2H); 2,12-2,03 (мультиплет, 2H); 2,01 (дублет, J=11,5, 0,4 H). MS (IEP): розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: 140,09; одержано m/z: 141,10 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Проміжний продукт 34: 2-ацетилоктагідропіроло[3,4-с]піролу гідрохлорид



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,59 (синглет, 1H); 3,86 (синглет, 8H); 3,50-3,42 (мультиплет, 1H); 3,38-3,29 (мультиплет, 2H); 3,09-2,90 (мультиплет, 2H).

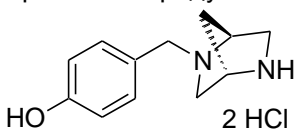
45 Проміжний продукт 35: трет-бутил-(1S, 4S)-5-(4-гідроксибензил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



До розчину 4-гідроксибензальдегіду (20 г, 0,163 моль, 1 екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (340 мл) додавали трет-бутил-(1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (35,7 г, 0,18 моль, 1,1 екв.), оцтову кислоту (2,8 мл, 0,05 моль, 0,3 екв.) і триацетоксиборгідрид натрію (41,4 г, 0,195 моль, 1,2 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім реакційну суміш гасили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (3×150 мл) і 1 М  $\text{NaOH}$  (1×100 мл). Об'єднані водні фази знов підкисляли 1 М  $\text{HCl}$  і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×300 мл). Відділені органічні фази висушували, відфільтровували і концентрували. Очищенням методом колонкової хроматографії (5 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) виділяли шуканий продукт у вигляді порошкоподібної речовини білого кольору (24,4 г, 50 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,16 (дублет,  $J=8,5$ , 2H); 6,74 (дублет,  $J=8,5$ , 2H); 4,37 (синглет, 0,5H); 4,25 (синглет, 0,5H); 3,65 (синглет, 2,5H); 3,52 (синглет, 0,5H); 3,47 (синглет, 1H); 3,16 (дублет,  $J=10,3$ , 1H); 2,92 (синглет, 0,5H); 2,82 (синглет, 0,5H); 2,72 (синглет, 0,5H); 2,57 (дублет,  $J=9,6$ , 0,5H); 1,85 (синглет, 1H); 1,74-1,62 (мультиплет, 1H); 1,47 (синглет, 9H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ : 304,38; одержано  $m/z$ : 305,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

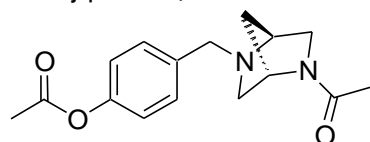
Проміжний продукт 36: 4-[(1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-илметил]фенолу гідрохлорид



До розчину трет-бутил-(1S, 4S)-5-(4-гідроксибензил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (3,47 г, 0,0114 моль, 1 екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (42 мл) додавали  $\text{HCl}$  (4 М в діоксані, 22,5 мл, 0,114 моль, 10 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім суміш концентрували, одержуючи тверду речовину білого кольору (100 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 11,60-11,28 (мультиплет, 1H); 10,38-9,95 (мультиплет, 1H); 9,93-9,56 (мультиплет, 2H); 7,49 (синглет, 2H); 6,81 (синглет, 2H); 4,39 (мультиплет, 4H); 3,88 (синглет, 1H); 3,67 (синглет, 1H); 2,72-2,52 (мультиплет, 0,5H); 2,45-2,30 (мультиплет, 0,5H); 2,08 (синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : 204,27; одержано  $m/z$ : 205,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

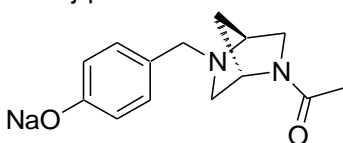
Проміжний продукт 37: 4-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]фенілацетат



До розчину 4-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]фенілацетату (3,3 г, 13,73 ммоль, 1 екв.) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (8,42 мл, 60,4 ммоль, 4,4 екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (44 мл) додавали оцтовий ангідрид (2,85 мл, 30,21 ммоль, 2,2 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім реакційну суміш промивали водою (1×75 мл) і насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1×75 мл). Відділені органічні фази висушували, відфільтровували і концентрували. Очищенням методом колонкової хроматографії (5 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) виділяли шуканий продукт у вигляді прозорого масла жовтого кольору (2,33 г, 59 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,34 (мультиплет, 2H); 7,03 (мультиплет, 2H); 4,75 (синглет, 0,5H); 4,22 (синглет, 0,5H); 3,73 (синглет, 1H); 3,70 (синглет, 1H); 3,57-3,53 (мультиплет, 2H); 3,29 (подвійний дублет,  $J=9,8$ ; 2,6, 0,5H); 3,24 (подвійний дублет,  $J=11,4$ ; 2,1, 0,5H); 2,98 (подвійний дублет,  $J=9,9$ ; 2,2, 0,5H); 2,82 (подвійний дублет,  $J=9,8$ ; 2,2, 0,5H); 2,75 (дублет,  $J=10,5$ , 0,5H); 2,55 (дублет,  $J=9,8$ , 0,5H); 2,27 (синглет, 3H); 2,06 (синглет, 1H); 1,98 (синглет, 2H); 1,96 (дублет,  $J=9,9$ , 0,5H); 1,88 (дублет,  $J=9,9$ , 0,5H); 1,77 (дублет,  $J=9,9$ , 0,5H); 1,64 (дублет,  $J=10,5$ , 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : 288,34; одержано  $m/z$ : 289,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 38: натрію 4-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]фенолят

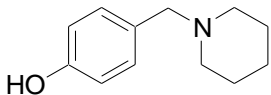


До розчину 4-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]фенілацетату (2,33

г, 8,08 ммоль, 1 екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12,1 мл) і MeOH (8,1 мл) додавали розчин NaOH (0,323 г, 8,08 ммоль, 1 екв.) у воді (4,1 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім реакційну суміш концентрували, одержуючи шуканий продукт у вигляді твердої речовини сірувато-білого кольору (100 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,01 (подвійний дублет, J=8,8; 2,7, 2H); 6,61 (дублет, J=8,2, 2H); 4,63 (синглет, 0,5H); 4,41 (синглет, 0,5H); 3,63-3,53 (мультиплет, 4H); 3,35 (синглет, 3H); 3,28 (мультиплет, 0,5H); 3,19 (дублет, J=11,5, 0,5H); 2,91 (подвійний дублет, J=10,3; 2,1, 0,5H); 2,82 (подвійний дублет, J=10,2; 2,2, 0,5H); 2,67 (мультиплет, 1H); 1,94 (мультиплет, 1H); 1,76 (дублет, J=9,9, 0,5H); 1,66 (дублет, J=9,9, 0,5H).

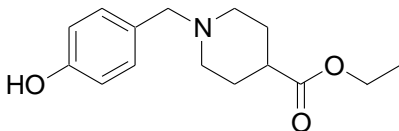
Проміжний продукт 39: 4-(піперидин-1-ілметил)фенол



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 35, із заміною  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  на DCE.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,14-7,03 (мультиплет, 2H); 6,75 (широкий синглет, 1H); 6,62-6,53 (мультиплет, 2H); 3,41 (синглет, 2H); 2,49 (синглет, 4H); 1,66-1,59 (мультиплет, 4H); 1,50-1,42 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ : 191,13; одержано m/z: 192,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

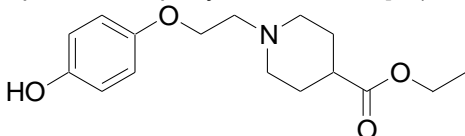
Проміжний продукт 40: етил-1-(4-гідроксibenзил)піперидин-4-карбоксилат



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 35.

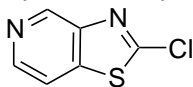
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,23-7,13 (мультиплет, 2H); 6,82-6,73 (мультиплет, 2H); 4,13 (квартет, J=7,1, 2H); 3,76 (синглет, 2H); 3,13-3,01 (мультиплет, 2H); 2,58-2,37 (мультиплет, 3H); 2,04-1,97 (мультиплет, 2H); 1,88-1,71 (мультиплет, 2H); 1,24 (триплет, J=7,1, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : 263,15; одержано m/z: 264,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 41: етил-1-[2-(4-гідроксифеноксі)етил]піперидин-4-карбоксилат



До перемішуваної суспензії 4-(2-брометокси)-фенолу (600 мг, 2,77 ммоль) і етилізоніпекотату (470 мкл, 3,06 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12 мл) додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (768 мкл, 5,54 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували, одержуючи шукану сполуку, яку безпосередньо використовували на наступній стадії. МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : 293,16; одержано m/z: 294,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

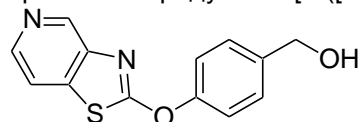
Проміжний продукт 42: 2-хлор[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 10.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,26 (синглет, 1H); 8,59 (дублет, J=6,1, 1H); 7,77 (подвійний дублет, J=5,5; 0,9, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClN}_2\text{S}$ : 169,97; одержано m/z: 171,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

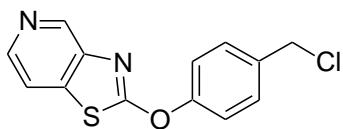
Проміжний продукт 43: [4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]метанол



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 21.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,99 (синглет, 1H); 8,45 (дублет, J=5,3, 1H); 7,67 (подвійний дублет, J=5,3; 0,8, 1H); 7,39-7,38 (мультиплет, 2H); 7,28-7,25 (мультиплет, 2H); 4,78 (синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 258,05; одержано m/z: 259,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

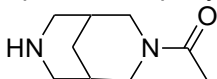
Проміжний продукт 44: 2-[4-(хлорметил)фенокс][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 22.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 9,02 (синглет, 1H); 8,65 (дублет, J=5,0, 1H); 8,32 (дублет, J=5,0, 1H); 7,54-7,52 (мультиплет, 2H); 7,38-7,36 (мультиплет, 2H); 4,62 (синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS: 276,01; одержано m/z: 277,00 [M+H]<sup>+</sup>.

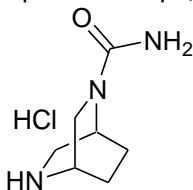
Проміжний продукт 45: мезо-1-(3,7-діазабіцикло[3.3.1]нон-3-іл)етанон



До розчину мезо-3-бензил-3,7-діазабіцикло[3.3.1]нон-3-ілу (1,1 г, 5,08 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (51 мл) додавали оцтовий ангідрид (0,55 мл, 5,83 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (2,13 мл, 15,3 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 16 годин, потім розбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) і промивали водою (3×50 мл) і розсоллом (1×50 мл). Відділений органічний шар висушували і концентрували, одержуючи 1-(7-бензил-3,7-діазабіцикло[3.3.1]нон-3-іл)-етанон (1,32 г, 100 %). Одержаний проміжний продукт (1,22 г, 4,72 ммоль) розчиняли в етанолі (12 мл) і додавали до суміші 20 % гідроксиду паладію (150 мг) і етанолу (10 мл). Одержану суміш протягом 48 годин перемішували в атмосфері водню з камери, потім відфільтровували через целіт і концентрували, одержуючи шуканий продукт (794 мг, 100 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 4,58 (дублет, J=13,8, 1H); 3,87 (дублет, J=12,5, 1H); 3,48-3,39 (мультиплет, 1H); 3,15-3,01 (мультиплет, 3H); 2,97 (подвійний дублет, J=13,3; 2,9, 2H); 2,13 (синглет, 3H); 1,96-1,90 (мультиплет, 1H); 1,86-1,80 (мультиплет, 1H); 1,79-1,69 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: 168,13; одержано m/z: 169,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 46: (1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду гідрохлорид

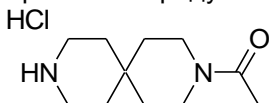


Цей Проміжний продукт одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 25.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 4,36 (синглет, 1H); 3,89-3,78 (мультиплет, 2H); 3,66 (синглет, 2H); 3,65-3,59 (мультиплет, 1H); 3,53-3,39 (мультиплет, 2H); 2,24-2,04 (мультиплет, 2H); 2,03-1,88 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: 155,11; одержано m/z: 156,15 [M+H]<sup>+</sup>.

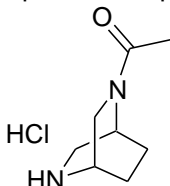
Проміжні продукти 47-48 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 30.

Проміжний продукт 47: 1-(3,9-діазаспіро[5.5]ундец-3-іл)етанону гідрохлорид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 3,63-3,51 (мультиплет, 4H); 3,23-3,16 (мультиплет, 4H); 2,13 (синглет, 3H); 1,81-1,73 (мультиплет, 4H); 1,68-1,52 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: 196,16; одержано m/z: 197,10 [M+H]<sup>+</sup>.

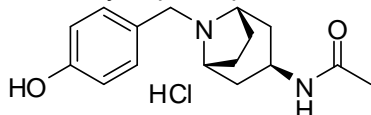
Проміжний продукт 48: 1-[(1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-іл]етанону гідрохлорид



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 4,72-4,67 (мультиплет, 0,5H); 4,26-4,20 (мультиплет, 0,5H); 3,92 (подвійний триплет, J=12,0; 2,6, 0,5H); 3,87-3,80 (мультиплет, 1H); 3,80-3,56 (мультиплет, 1,5H); 3,55-3,39 (мультиплет, 2H); 2,76 (широкий синглет, 1H); 2,22-1,87 (мультиплет, 6H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: 154,11; одержано m/z: 155,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 49: мезо-N-[(3-ендо)-8-(4-гідроксибензил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-

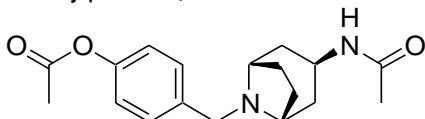
ил]ацетаміду гідрохлорид



Мезо-N-[(3-ендо-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетаміду гідрохлорид (1,552 кг, 7,58 моль) додавали до суспензії карбонату калію (2,068 кг, 15,0 моль) в ацетонітрилі (19,40 кг) при кімнатній температурі. Одержану суміш нагрівали до температури 60 °C протягом 2 годин, а потім фільтруванням видаляли солі. Осад, що залишився на фільтрі, промивали ацетонітрилом (9,312 кг) при температурі 60 °C протягом 30 хвилин, а потім ще раз відфільтровували солі. Одержані ацетонітрильні розчини об'єднували і перегонкою відігнали приблизно 50 % розчинника. До суміші, що залишилася, при кімнатній температурі додавали 4-гідроксибензальдегід (1,107 кг, 9,06 моль) і потім оцтову кислоту (0,449 кг, 7,48 моль). До одержаного коричневого розчину додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,836 кг, 8,66 моль), при цьому температура розчину підвищилася на 5 °C. Одержану реакційну суміш нагрівали до температури 70 °C до завершення реакції (приблизно 5 годин, контроль по HPLC). Потім реакційній суміші давали охолонути до 20 °C і протягом 40 хвилин додавали в неї ізопропанол (12,882 кг). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім відігнали 13,90 кг розчинника. Після додавання в одержану суміш ізопропанолу (12,882 кг) відігнали ще 10,26 кг розчинника. Одержану в результаті густу суспензію відфільтровували, осад, що залишився на фільтрі, промивали ізопропанолом (5,0 кг). Червонувато-оранжевий фільтрат нагрівали до температури 45 °C і протягом 20 хвилин по краплях додавали соляну кислоту (HCl 37 % водна) (0,817 кг, 8,28 моль) (до одержання pH 2-3), що приводило до кристалізації продукту. Одержану суміш витримували при температурі 40-45 °C протягом 1 години, а потім додавали в неї ацетон (6,0 кг). Після охолодження до 0 °C шуканий продукт виділяли фільтруванням, промивали сумішшю ацетону (1,5 кг) і ізопропанолу (1,5 кг) і висушували під вакуумом при температурі 70 °C. Вихід: 2,35 кг твердої речовини жовтуватого кольору (96 %).

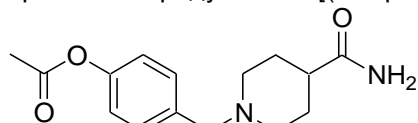
Проміжні продукти 50-51 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 35, із заміною 4-гідроксибензальдегіду на 4-ацетоксибензальдегід.

Проміжний продукт 50: мезо-4-[(3-ендо)-3-(ацетиламіно)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил]фенілацетат



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,37 (дублет, J=8,6, 2H); 7,05-6,99 (мультиплет, 2H); 5,83-5,72 (мультиплет, 1H); 4,11 (квартет, J=7,1, 1H); 3,48 (синглет, 2H); 3,24-3,15 (мультиплет, 2H); 2,29 (синглет, 3H); 2,25-2,07 (мультиплет, 5H); 1,95 (синглет, 3H); 1,80-1,69 (мультиплет, 2H); 1,59 (синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 316,18; одержано m/z: 317,20 [M+H]<sup>+</sup>.

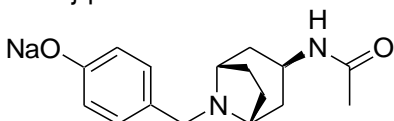
Проміжний продукт 51: 4-[(4-карбамоїлпіперидин-1-іл)метил]фенілацетат



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,33 (дублет, J=8,5, 2H); 7,06-7,02 (мультиплет, 2H); 5,58-5,20 (мультиплет, 2H); 3,50 (дублет, J=7,9, 2H); 2,98-2,90 (мультиплет, 2H); 2,31 (синглет, 3H); 2,22-2,10 (мультиплет, 1H); 2,01 (потрійний дублет, J=11,6; 2,4, 2H); 1,88 (дублет, J=12,8, 2H); 1,76 (дублет подвійних дублетів, J=15,5; 12,3; 3,6, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 276,15; одержано m/z: 277,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжні продукти 52-53 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Проміжного продукту 38.

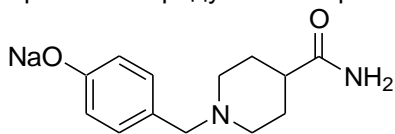
Проміжний продукт 52: натрію мезо-4-[(3-ендо)-3-(ацетиламіно)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил]фенолят



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 7,10-7,06 (мультиплет, 2H); 6,68-6,63 (мультиплет, 2H); 3,85 (триплет, J=7,1, 1H); 3,39 (синглет, 2H); 3,19-3,14 (мультиплет, 2H); 2,16-2,05 (мультиплет, 5H);

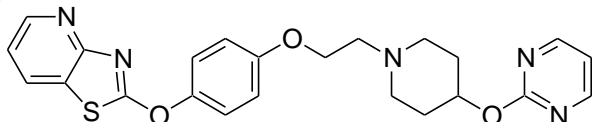
1,94-1,87 (мультиплет, 4H); 1,66 (дублет,  $J=13,8$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{16}H_{22}N_2O_2$  (фенол): 274,17; одержано  $m/z$ : 275,10  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 53: натрію 4-[(4-карбамоїлпіперидин-1-іл)метил]фенолят



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ): 7,05-7,01 (мультиплет, 2H); 6,68-6,63 (мультиплет, 2H); 3,40 (синглет, 2H); 2,98-2,91 (мультиплет, 2H); 2,24-2,15 (мультиплет, 1H); 2,02 (потрійний дублет,  $J=11,8$ ; 2,7, 2H); 1,83-1,67 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{13}H_{18}N_2O_2$  (фенол): 234,14; одержано  $m/z$ : 235,10  $[M+H]^+$ .

Приклад 1: 2-(4-{2-[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин

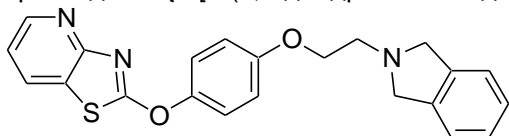


До розчину 2-[4-(2-брометокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридину (131 мг, 0,37 ммоль) і 2-(піперидин-4-ілокси)піримідину (80 мг, 0,45 ммоль, 1,2 екв.) в  $CH_3CN$  (1,9 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (97 мкл, 0,56 ммоль, 1,5 екв.). Одержаний розчин перемішували при температурі 70 °С протягом 18 годин. Одержаний розчин потім охолоджували до кімнатної температури, відфільтровували і очищали, використовуючи препаративну високоефективну рідинну хроматографію з оберненими фазами, одержуючи шукану сполуку у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору (64 мг, 38 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,58-8,54 (мультиплет, 1H); 8,52-8,48 (мультиплет, 2H); 8,01-7,96 (мультиплет, 1H); 7,34-7,30 (мультиплет, 2H); 7,18 (подвійний дублет,  $J=6,7$ ; 4,8, 1H); 6,96 (дублет,  $J=8,1$ , 2H); 6,92-6,87 (мультиплет, 1H); 5,14-5,04 (мультиплет, 1H); 4,14 (триплет,  $J=5,6$ , 2H); 2,96-2,88 (мультиплет, 2H); 2,86 (т,  $J=5,5$ , 2H); 2,56-2,46 (мультиплет, 2H); 2,16-2,04 (мультиплет, 2H); 2,01-1,90 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{23}H_{23}N_5O_3S$ : 449,15; одержано  $m/z$ : 450,1  $[M+H]^+$ .

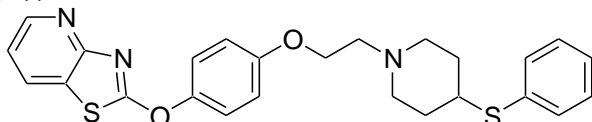
Приклади 2-13 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 1.

Приклад 2: 2-(4-{2-(1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



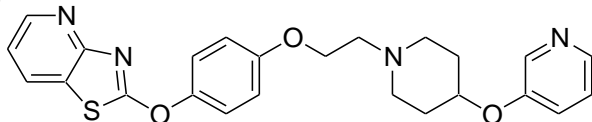
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,6, 1H); 7,99 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,6, 1H); 7,36-7,30 (мультиплет, 2H); 7,24-7,16 (мультиплет, 5H); 7,02-6,98 (мультиплет, 2H); 4,21 (триплет,  $J=5,7$ , 2H); 4,08 (синглет, 4H); 3,20 (триплет,  $J=5,7$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{19}N_3O_2S$ : 389,12; одержано  $m/z$ : 390,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 3: 2-(4-{2-[4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,58 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,01 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,47-7,41 (мультиплет, 2H); 7,34-7,29 (мультиплет, 4H); 7,27-7,24 (мультиплет, 1H); 7,21 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 6,98-6,93 (мультиплет, 2H); 4,12 (триплет,  $J=5,6$ , 2H); 3,18-3,08 (мультиплет, 1H); 3,03-2,94 (мультиплет, 2H); 2,83 (триплет,  $J=5,9$ , 2H); 2,32-2,22 (мультиплет, 2H); 2,06-1,96 (мультиплет, 2H); 1,79-1,67 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{25}H_{25}N_3O_2S_2$ : 463,14; одержано  $m/z$ : 464,1  $[M+H]^+$ .

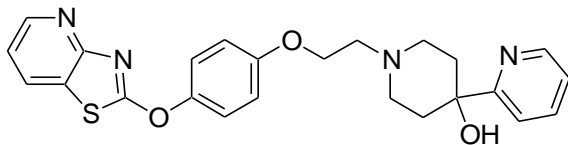
Приклад 4: 2-(4-{2-[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,6, 1H); 8,34-8,30 (мультиплет,

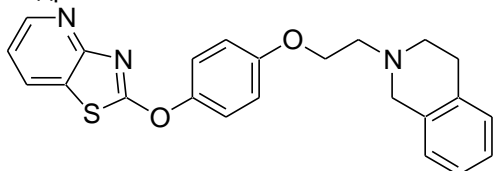
1H); 8,23-8,18 (мультиплет, 1H); 7,99 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,35-7,29 (мультиплет, 2H); 7,22-7,16 (мультиплет, 3H); 6,99-6,93 (мультиплет, 2H); 4,43-4,33 (мультиплет, 1H); 4,14 (триплет, J=5,8, 2H); 2,91-2,82 (мультиплет, 4H); 2,54-2,44 (мультиплет, 2H); 2,09-1,98 (мультиплет, 2H); 1,93-1,83 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 448,16; одержано m/z: 449,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 5: 4-піридин-2-іл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол



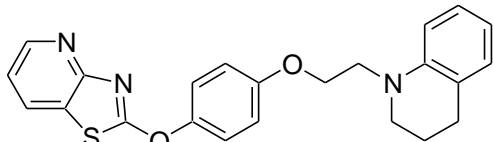
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,54-8,52 (мультиплет, 1H); 7,99 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,76-7,68 (мультиплет, 1H); 7,41 (дублет, J=8,0, 1H); 7,35-7,30 (мультиплет, 2H); 7,24-7,16 (мультиплет, 2H); 7,02-6,96 (мультиплет, 2H); 5,26 (синглет, 1H); 4,19 (триплет, J=5,9, 2H); 3,02-2,89 (мультиплет, 4H); 2,77-2,68 (мультиплет, 2H); 2,19-2,09 (мультиплет, 2H); 1,72-1,62 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 448,16; одержано m/z: 449,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 6: 2-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін



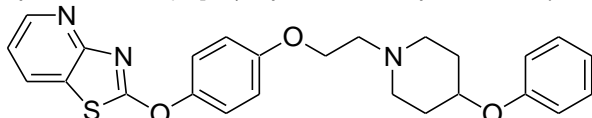
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 7,99 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,34-7,31 (мультиплет, 2H); 7,18 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 7,14-7,09 (мультиплет, 3H); 7,05-7,02 (мультиплет, 1H); 7,00-6,96 (мультиплет, 2H); 4,22 (триплет, J=5,9, 2H); 3,79 (синглет, 2H); 3,00 (триплет, J=5,9, 2H); 2,96-2,92 (мультиплет, 2H); 2,92-2,88 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 403,14; одержано m/z: 404,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 7: 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін



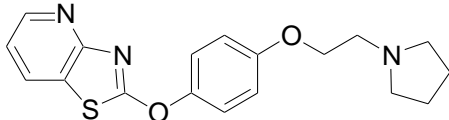
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 7,99 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,32-7,29 (мультиплет, 2H); 7,18 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 7,08-7,04 (мультиплет, 1H); 6,97-6,91 (мультиплет, 3H); 6,64 (дублет, J=8,0, 1H); 6,59 (подвійний дублет, J=7,7; 6,9, 1H); 4,17 (триплет, J=6,1, 2H); 3,71 (триплет, J=6,1, 2H); 3,45-3,42 (мультиплет, 2H); 2,77 (триплет, J=6,4, 2H); 2,01-1,92 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 403,14; одержано m/z: 404,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 8: 2-[4-{2-(4-феноксіпіперидин-1-іл)етоксі}феноксі][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 7,99 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,34-7,29 (мультиплет, 2H); 7,30-7,27 (мультиплет, 2H); 7,18 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,98-6,95 (мультиплет, 2H); 6,95-6,90 (мультиплет, 3H); 4,38-4,29 (мультиплет, 1H); 4,13 (триплет, J=5,8, 2H); 2,91-2,80 (мультиплет, 4H); 2,52-2,41 (мультиплет, 2H); 2,07-1,97 (мультиплет, 2H); 1,91-1,81 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 447,16; одержано m/z: 448,1 [M+H]<sup>+</sup>.

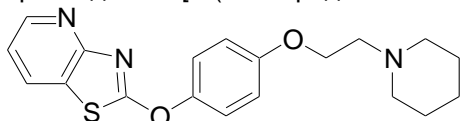
Приклад 9: 2-[4-(2-піролідин-1-ілетоксі)феноксі][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 7,99 (подвійний дублет,

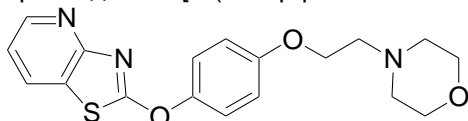
J=7,9; 1,7, 1H); 7,33-7,28 (мультиплет, 2H); 7,18 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,99-6,93 (мультиплет, 2H); 4,16-4,09 (мультиплет, 2H); 2,96-2,87 (мультиплет, 2H); 2,68-2,59 (мультиплет, 4H); 1,84-1,78 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{18}H_{19}N_3O_2S$ : 341,12; одержано m/z: 342,1  $[M+H]^+$ .

5 Приклад 10: 2-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



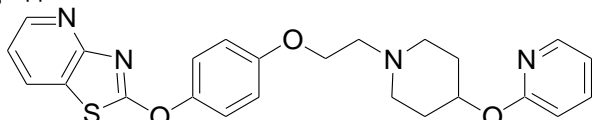
$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 7,99 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,33-7,28 (мультиплет, 2H); 7,18 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,98-6,92 (мультиплет, 2H); 4,16-4,07 (мультиплет, 2H); 2,84-2,74 (мультиплет, 2H); 2,58-2,49 (мультиплет, 4H); 1,65-1,58 (мультиплет, 4H); 1,50-1,40 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{19}H_{21}N_3O_2S$ : 355,14; одержано m/z: 356,1  $[M+H]^+$ .

10 Приклад 11: 2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



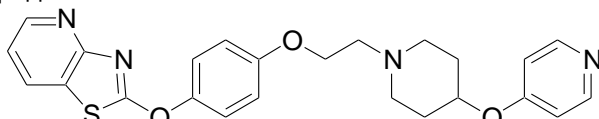
$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,55 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 7,99 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,34-7,29 (мультиплет, 2H); 7,18 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,98-6,92 (мультиплет, 2H); 4,16-4,10 (мультиплет, 2H); 3,77-3,71 (мультиплет, 4H); 2,85-2,77 (мультиплет, 2H); 2,64-2,55 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{18}H_{19}N_3O_3S$ : 357,12; одержано m/z: 358,1  $[M+H]^+$ .

20 Приклад 12: 2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,58-8,53 (мультиплет, 1H); 8,15-8,10 (мультиплет, 1H); 8,01-7,96 (мультиплет, 1H); 7,57-7,52 (мультиплет, 1H); 7,35-7,29 (мультиплет, 2H); 7,18 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,99-6,93 (мультиплет, 2H); 6,85-6,80 (мультиплет, 1H); 6,71 (дублет, J=8,3, 1H); 5,15-5,05 (мультиплет, 1H); 4,18-4,10 (мультиплет, 2H); 2,93-2,81 (мультиплет, 4H); 2,54-2,45 (мультиплет, 2H); 2,13-2,02 (мультиплет, 2H); 1,92-1,80 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{24}H_{24}N_4O_3S$ : 448,16; одержано m/z: 449,1  $[M+H]^+$ .

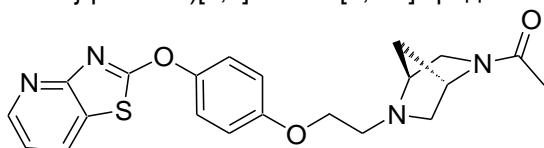
30 Приклад 13: 2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,43-8,39 (мультиплет, 2H); 7,99 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,34-7,30 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,99-6,94 (мультиплет, 2H); 6,82-6,77 (мультиплет, 2H); 4,49-4,40 (мультиплет, 1H); 4,17-4,10 (мультиплет, 2H); 2,90-2,82 (мультиплет, 4H); 2,55-2,46 (мультиплет, 2H); 2,09-1,99 (мультиплет, 2H); 1,93-1,83 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{24}H_{24}N_4O_3S$ : 448,16; одержано m/z: 449,1  $[M+H]^+$ .

35 Приклади 14-16 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 1, але використовуючи для проведення реакцій  $Cs_2CO_3$  в  $CH_3CN$  при температурі 75 °С замість N, N-діізопропілетиламіну в  $CH_3CN$  при температурі 50-70 °С.

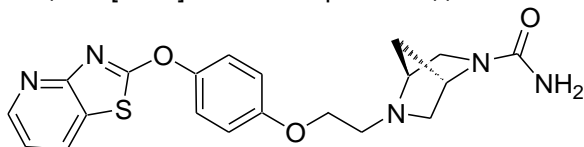
40 Приклад 14: 2-(4-{2-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,58 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,02 (дублет подвійних дублетів, J=7,9; 1,6; 0,9, 1H); 7,36-7,31 (мультиплет, 2H); 7,21 (дублет подвійних дублетів, J=7,9;

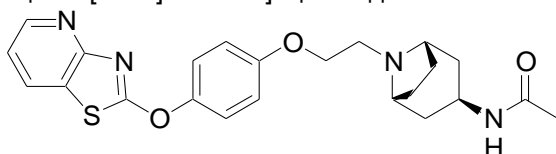
4,8; 0,9, 1H); 6,98-6,94 (мультиплет, 2H); 4,79 (синглет, 0,5H); 4,25 (синглет, 0,5H); 4,12-4,05 (мультиплет, 2H); 3,76-3,68 (мультиплет, 1,5H); 3,63 (подвійний дублет, J=9,5; 1,2, 0,5H); 3,37 (подвійний дублет, J=9,5; 2,2, 0,5H); 3,31 (подвійний дублет, J=11,5; 1,9, 0,5H); 3,22 (подвійний дублет, J=9,6; 2,2; 0,5H); 3,07-2,95 (мультиплет, 2,5H); 2,82 (подвійний дублет, J=9,7; 0,9, 0,5H); 2,67 (подвійний дублет, J=9,6; 1,3, 0,5H); 2,11 (синглет, 1,5H); 2,03-1,98 (мультиплет, 2H); 1,92 (дублет, J=10,0, 0,5H); 1,83 (дублет, J=9,7, 0,5H); 1,72 (дублет, J=9,9, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 410,14; одержано m/z: 411,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 15: (1S, 4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет, J=8,0; 1,7, 1H); 7,34-7,28 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=8,0; 4,9, 1H); 6,97-6,91 (мультиплет, 2H); 4,50-4,24 (мультиплет, 3H); 4,08 (триплет, J=5,6, 2H); 3,68 (синглет, 1H); 3,52 (дублет, J=8,6, 1H); 3,24 (подвійний дублет, J=8,9; 2,1, 1H); 3,11-2,93 (мультиплет, 3H); 2,80 (дублет, J=9,6, 1H); 1,91 (дублет, J=9,6, 1H); 1,77 (дублет, J=9,5, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 411,14; одержано m/z: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>.

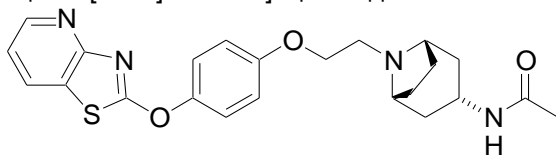
Приклад 16: мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,00 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,35-7,28 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,6, 1H); 6,98-6,92 (мультиплет, 2H); 5,81 (дублет, J=6,1, 1H); 4,15-4,05 (мультиплет, 3H); 3,33 (синглет, 2H); 2,78 (триплет, J=6,2, 2H); 2,30-2,19 (мультиплет, 2H); 2,16-2,07 (мультиплет, 2H); 1,97 (синглет, 3H); 1,82-1,73 (мультиплет, 2H); 1,71-1,62 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 438,17; одержано m/z: 439,2 [M+H]<sup>+</sup>.

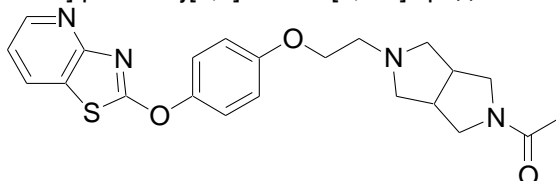
Приклади 17-21 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 1, але використовуючи для проведення реакцій DMF при температурі 50-80 °С замість CH<sub>3</sub>CN при температурі 70 °С.

Приклад 17: мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,02 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,36-7,31 (мультиплет, 2H); 7,21 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,99-6,94 (мультиплет, 2H); 5,23 (дублет, J=7,8, 1H); 4,22-4,08 (мультиплет, 3H); 3,39-3,35 (мультиплет, 2H); 2,82 (триплет, J=6,1, 2H); 2,08-1,98 (мультиплет, 2H); 1,95 (синглет, 3H); 1,88-1,82 (мультиплет, 2H); 1,79-1,73 (мультиплет, 2H); 1,53 (подвійний триплет, J=12,5; 2,2, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 438,17; одержано m/z: 439,2 [M+H]<sup>+</sup>.

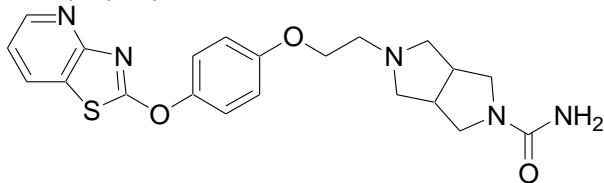
Приклад 18: 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-c]пірол-2(1H)-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,01-7,98 (мультиплет, 1H); 7,34-7,29 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,97-6,92 (мультиплет, 2H); 4,10 (триплет, J=5,7, 2H); 3,73-3,62 (мультиплет, 2H); 3,49-3,43 (мультиплет, 1H); 3,37-3,31

(мультиплет, 1H); 2,96-2,78 (мультиплет, 6H); 2,58-2,51 (мультиплет, 2H); 2,05 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{24}N_4O_3S$ : 424,16; одержано  $m/z$ : 425,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 19: 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}гексагідропіроло[3,4-*c*]пірол-2(1H)-карбоксамід

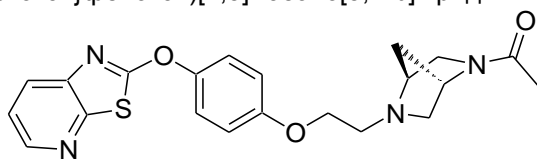


5

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,55 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,01-7,98 (мультиплет, 1H); 7,34-7,29 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,9, 1H); 6,98-6,92 (мультиплет, 2H); 4,39 (широкий синглет, 2H); 4,10 (триплет,  $J=5,7$ , 2H); 3,63-3,54 (мультиплет, 2H); 3,32-3,25 (мультиплет, 2H); 2,94-2,79 (мультиплет, 6H); 2,59-2,52 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{23}N_5O_3S$ : 425,15; одержано  $m/z$ : 426,1  $[M+H]^+$ .

10

Приклад 20: 2-(4-{2-([1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси)фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин

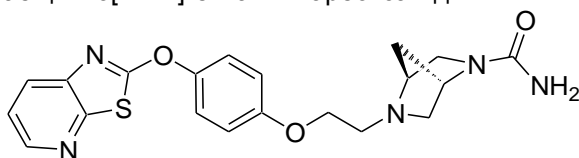


15

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,39 (подвійний дублет,  $J=4,7$ ; 1,2, 1H); 7,93 (подвійний дублет,  $J=8,2$ ; 1,5, 1H); 7,34-7,23 (мультиплет, 3H); 7,02-6,92 (мультиплет, 2H); 4,77 (синглет, 0,5H); 4,23 (синглет, 0,5H); 4,14-3,96 (мультиплет, 2H); 3,75-3,64 (мультиплет, 1,5H); 3,60 (дублет,  $J=9,5$ , 0,5H); 3,34 (подвійний дублет,  $J=9,5$ ; 2,2, 0,5H); 3,29 (подвійний дублет,  $J=11,6$ ; 2,0, 0,5H); 3,20 (подвійний дублет,  $J=9,6$ ; 2,1, 0,5H); 3,07-2,93 (мультиплет, 2,5H); 2,81 (дублет,  $J=9,7$ , 0,5H); 2,65 (дублет,  $J=9,5$ , 0,5H); 2,12-1,94 (мультиплет, 3,5H); 1,89 (дублет,  $J=10,0$ , 0,5H); 1,81 (дублет,  $J=8,6$ , 0,5H); 1,69 (дублет,  $J=10,0$ , 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{22}N_4O_3S$ : 410,14; одержано  $m/z$ : 411,1  $[M+H]^+$ .

20

Приклад 21: (1S, 4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід



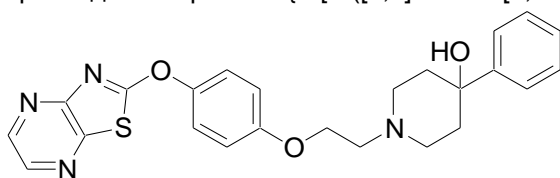
25

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,39 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,5, 1H); 7,93 (подвійний дублет,  $J=8,1$ ; 1,5, 1H); 7,32 (подвійний дублет,  $J=8,2$ ; 4,8, 1H); 7,29-7,24 (мультиплет, 2H); 6,99-6,93 (мультиплет, 2H); 4,50-4,22 (мультиплет, 3H); 4,12-4,03 (мультиплет, 2H); 3,69 (синглет, 1H); 3,54 (дублет,  $J=8,5$ , 1H); 3,25 (подвійний дублет,  $J=8,9$ ; 2,1, 1H); 3,11-2,94 (мультиплет, 3H); 2,81 (дублет,  $J=9,4$ , 1H); 1,92 (дублет,  $J=9,8$ , 1H); 1,77 (дублет,  $J=9,5$ , 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{20}H_{21}N_5O_3S$ : 411,14; одержано  $m/z$ : 412,1  $[M+H]^+$ .

30

Приклади 22-26 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 1, але використовуючи для проведення реакцій DMF при кімнатній температурі замість  $CH_3CN$  при температурі 70 °C.

Приклад 22: 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол

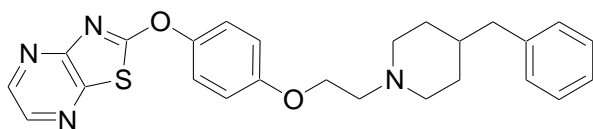


35

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,51 (дублет,  $J=2,6$ , 1H); 8,33 (дублет,  $J=2,6$ , 1H); 7,53 (дублет,  $J=7,27$ , 2H); 7,41-7,27 (мультиплет, 5H); 7,00 (дублет,  $J=9,1$ , 2H); 4,21 (триплет,  $J=5,7$ , 2H); 3,03-2,93 (мультиплет, 4H); 2,72 (триплет,  $J=11,2$ , 2H); 2,33-2,19 (мультиплет, 3H); 1,81 (дублет,  $J=11,9$ , 1H); 1,63 (синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{24}H_{24}N_4O_3S$ : 448,16; одержано  $m/z$ : 449,1  $[M+H]^+$ .

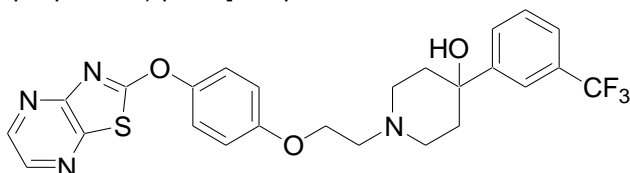
40

Приклад 23: 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піразин



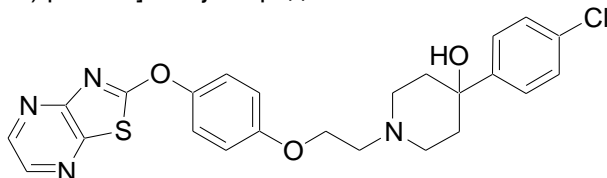
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,51 (дублет, J=2,6, 1H); 8,33 (дублет, J=2,6, 1H); 7,30-7,27 (мультиплет, 2H); 7,19 (триплет, J=7,4, 1H); 7,14 (дублет, J=7,0, 2H); 6,95 (дублет, J=9,1, 2H); 6,80 (дублет, J=9,0, 1H); 6,77 (дублет, J=9,0, 1H); 4,23 (триплет, J=6,3, 1H); 4,15 (триплет, J=5,7, 2H); 3,61 (триплет, J=6,3, 1H); 3,11-3,02 (мультиплет, 2H); 2,87 (синглет, 2H); 2,55 (дублет, J=7,2, 2H); 2,18-2,09 (мультиплет, 2H); 1,68 (дублет, J=12,9, 2H); 1,57 (синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 446,18; одержано m/z: 447,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 24: 1-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-*b*]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол



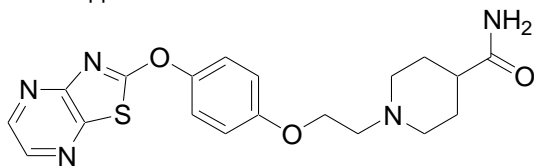
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,51 (дублет, J=2,6, 1H); 8,34 (дублет, J=2,6, 1H); 7,82 (синглет, 1H); 7,70 (дублет, J=7,9, 1H); 7,53 (дублет, J=7,6, 1H); 7,48 (триплет, J=7,8, 1H); 7,31 (дублет, J=9,0, 2H); 7,00 (дублет, J=9,0, 2H); 4,21 (триплет, J=5,6, 2H); 3,04-2,97 (мультиплет, 4H); 2,73 (триплет, J=11,5, 2H); 2,33-2,20 (мультиплет, 2H); 1,80 (дублет, J=12,2, 2H); 1,63 (синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 516,14; одержано m/z: 517,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 25: 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-*b*]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,51 (дублет, J=2,6, 1H); 8,34 (дублет, J=2,6, 1H); 7,46 (дублет, J=8,6, 2H); 7,35-7,29 (мультиплет, 4H); 6,99 (дублет, J=9,1, 2H); 4,23-4,16 (мультиплет, 2H); 3,02-2,92 (мультиплет, 4H); 2,69 (триплет, J=11,3, 2H); 2,26-2,16 (мультиплет, 2H); 1,77 (дублет, J=12,3, 2H); 1,63 (синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 482,12; одержано m/z: 483,1 [M+H]<sup>+</sup>.

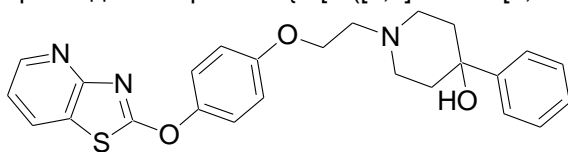
Приклад 26: 1-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-*b*]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,47 (дублет, J=2,6, 1H); 8,29 (дублет, J=2,6, 1H); 7,30 (дублет, J=9,0, 2H); 6,96 (дублет, J=9,0, 2H); 5,28 (синглет, 2H); 4,17-4,09 (мультиплет, 2H); 3,08-3,00 (мультиплет, 2H); 2,86-2,79 (мультиплет, 2H); 2,31-2,14 (мультиплет, 3H); 1,94-1,75 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 399,14; одержано m/z: 400,1 [M+H]<sup>+</sup>.

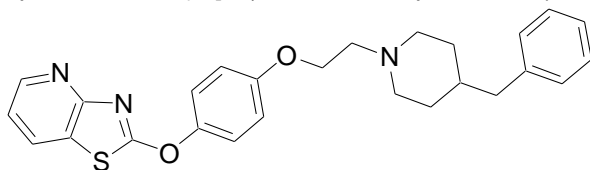
Приклади 27-42 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 1, але використовуючи для проведення реакцій DMF замість CH<sub>3</sub>CN.

Приклад 27: 4-феніл-1-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол



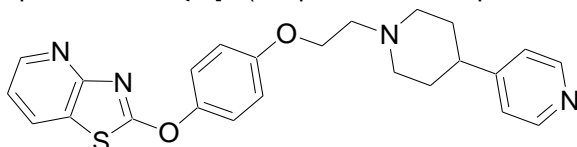
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,6; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,53 (дублет, J=7,2, 2H); 7,40-7,28 (мультиплет, 5H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,9, 1H); 6,98 (дублет, J=9,1, 2H); 4,17 (триплет, J=5,9, 2H); 2,92 (триплет, J=5,9, 4H); 2,70-2,61 (мультиплет, 2H); 2,28-2,16 (мультиплет, 2H); 1,84-1,75 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 447,16; одержано m/z: 448,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 28: 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



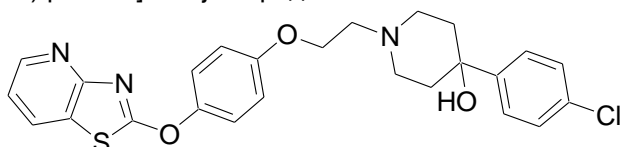
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 7,99 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,32-7,28 (мультиплет, 4H); 7,22-7,12 (мультиплет, 4H); 6,94 (дублет, J=9,1, 2H); 4,11 (триплет, J=5,9, 2H); 3,04-2,93 (мультиплет, 2H); 2,85-2,74 (мультиплет, 2H); 2,55 (дублет, J=7,0, 2H); 2,14-2,01 (мультиплет, 2H); 1,71-1,62 (мультиплет, 2H); 1,47-1,22 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 445,18; одержано m/z: 446,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 29: 2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



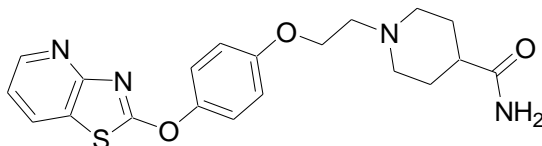
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,52 (дублет, J=6,1, 2H); 8,00 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,33 (дублет, J=9,1, 2H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,9, 1H); 7,16 (дублет, J=6,1, 2H); 6,97 (дублет, J=9,1, 2H); 4,16 (триплет, J=5,8, 2H); 3,21-3,11 (мультиплет, 2H); 2,94-2,84 (мультиплет, 2H); 2,59-2,48 (мультиплет, 1H); 2,34-2,20 (мультиплет, 2H); 1,92-1,82 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 432,16; одержано m/z: 433,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 30: 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол



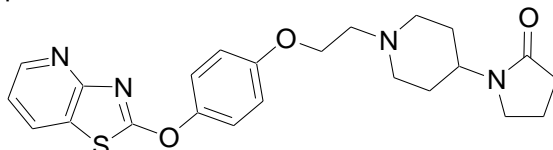
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,46 (дублет, J=8,7, 2H); 7,32 (дублет, J=8,9, 4H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,6, 1H); 6,98 (дублет, J=9,1, 2H); 4,17 (триплет, J=5,8, 2H); 2,94-2,89 (мультиплет, 4H); 2,68-2,59 (мультиплет, 2H); 2,23-2,12 (мультиплет, 2H); 1,80-1,72 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 481,12; одержано m/z: 482,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 31: 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,31 (дублет, J=9,1, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,9, 1H); 6,96 (дублет, J=9,1, 2H); 5,50 (синглет, 1H); 5,32 (синглет, 1H); 4,12 (триплет, J=5,8, 2H); 3,11-3,01 (мультиплет, 2H); 2,82 (триплет, J=5,8, 2H); 2,24-2,13 (мультиплет, 3H); 1,97-1,88 (мультиплет, 2H); 1,85-1,72 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 398,14; одержано m/z: 399,2 [M+H]<sup>+</sup>.

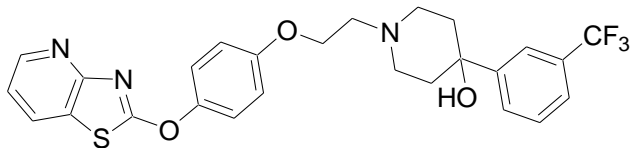
Приклад 32: 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,9; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,32 (дублет, J=9,1, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,9, 1H); 6,95 (дублет, J=9,1, 2H); 4,11 (триплет, J=5,8, 2H); 3,37 (триплет, J=7,0, 2H); 3,11-3,03 (мультиплет, 2H); 2,83 (триплет, J=5,8, 2H); 2,40 (триплет, J=8,1, 2H); 2,30-2,21 (мультиплет, 2H); 2,04 (дублет, J=7,9,

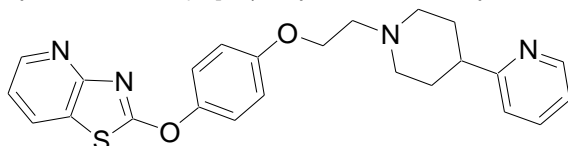
1H); 2,00 (дублет, J=7,7, 1H); 1,83-1,73 (мультиплет, 2H); 1,72-1,63 (мультиплет, 2H); 1,30-1,22 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 438,17; одержано m/z: 439,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 33: 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол



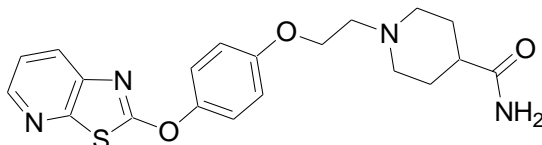
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,54 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 7,96 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,81 (синглет, 1H); 7,69 (дублет, J=7,8, 1H); 7,51 (дублет, J=7,6, 1H); 7,44 (триплет, J=7,8, 1H); 7,32 (дублет, J=9,1, 2H); 7,15 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,96 (дублет, J=9,1, 2H); 4,16 (триплет, J=5,8, 2H); 2,93-2,86 (мультиплет, 4H); 2,70-2,62 (мультиплет, 2H); 2,24-2,16 (мультиплет, 2H); 1,79-1,74 (мультиплет, 2H); 1,61 (синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 515,15; одержано m/z: 516,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 34: 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]феноксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



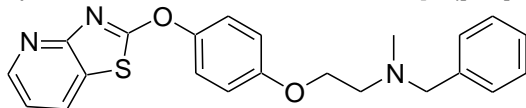
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56-8,50 (мультиплет, 2H); 7,95 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,59-7,54 (мультиплет, 1H); 7,31 (дублет, J=9,0, 2H); 7,17-7,13 (мультиплет, 2H); 7,08-7,04 (мультиплет, 1H); 6,96 (дублет, J=9,0, 2H); 4,15 (триплет, J=6,0, 2H); 3,15-3,06 (мультиплет, 2H); 2,85 (триплет, J=6,0, 2H); 2,76-2,69 (мультиплет, 1H); 2,35-2,27 (мультиплет, 2H); 1,99-1,85 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 432,16; одержано m/z: 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 35: 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід



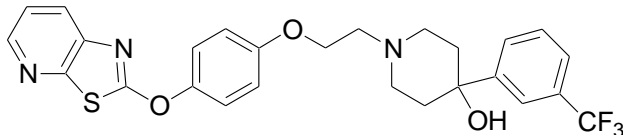
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,39 (дублет, J=3,4, 1H); 7,99 (дублет, J=6,8, 1H); 7,47 (подвійний дублет, J=8,1; 4,8, 1H); 7,33 (дублет, J=9,0, 2H); 7,07 (дублет, J=9,0, 2H); 4,22-4,16 (мультиплет, 2H); 3,15-3,07 (мультиплет, 2H); 2,88-2,81 (мультиплет, 2H); 2,31-2,17 (мультиплет, 3H); 1,87-1,75 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 398,14; одержано m/z: 399,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 36: N-бензил-N-метил-2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етанамін



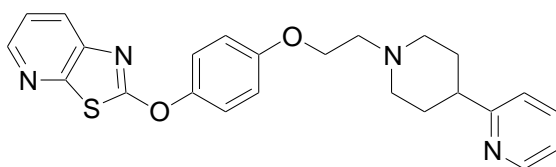
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 7,98 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,37-7,23 (мультиплет, 7H); 7,18 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,95-6,90 (мультиплет, 2H); 4,10 (триплет, J=5,9, 2H); 3,63 (синглет, 2H); 2,85 (триплет, J=5,9, 2H); 2,36 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 391,14; одержано m/z: 392,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 37: 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол



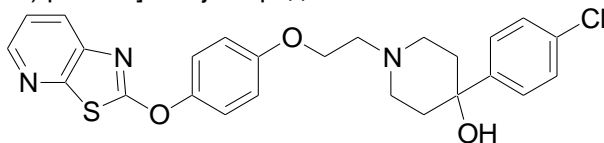
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,38 (подвійний дублет, J=4,7; 1,5, 1H); 7,92 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,82 (синглет, 1H); 7,70 (дублет, J=7,8, 1H); 7,52 (дублет, J=7,7, 1H); 7,47 (триплет, J=7,7, 1H); 7,32 (подвійний дублет, J=8,1; 4,8, 1H); 7,29-7,24 (мультиплет, 2H); 7,05-6,95 (мультиплет, 2H); 4,17 (триплет, J=5,8, 2H); 3,01-2,86 (мультиплет, 4H); 2,65 (подвійний триплет, J=12,2; 2,5, 2H); 2,21 (подвійний триплет, J=13,4; 4,6, 2H); 1,83-1,71 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 515,15; одержано m/z: 516,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 38: 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин



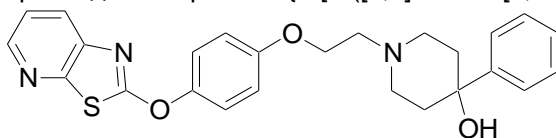
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,59-8,49 (мультиплет, 1H); 8,38 (подвійний дублет, J=4,8; 1,5, 1H); 7,92 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,61 (подвійний триплет, J=7,7; 1,8, 1H); 7,31 (подвійний дублет, J=8,1; 4,8, 1H); 7,29-7,23 (мультиплет, 2H); 7,22-7,16 (мультиплет, 1H); 7,11 (дублет подвійних дублетів, J=7,4; 4,8; 1,0, 1H); 7,02-6,96 (мультиплет, 2H); 4,16 (триплет, J=6,0, 2H); 3,19-3,08 (мультиплет, 2H); 2,87 (триплет, J=6,0, 2H); 2,74 (потрійний триплет, J=12,1; 3,8, 1H); 2,29 (подвійний триплет, J=11,8; 2,4, 2H); 2,05-1,94 (мультиплет, 2H); 1,89 (дублет подвійних дублетів, J=25,2; 12,5; 3,7, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 432,16; одержано m/z: 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 39: 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол



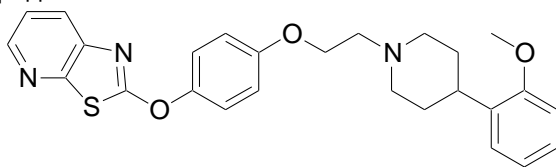
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,38 (подвійний дублет, J=4,8; 1,5, 1H); 7,98 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,54-7,47 (мультиплет, 2H); 7,45 (подвійний дублет, J=8,1; 4,8, 1H); 7,38-7,25 (мультиплет, 4H); 7,11-7,06 (мультиплет, 2H); 4,22 (триплет, J=5,5, 2H); 2,98-2,85 (мультиплет, 4H); 2,74-2,67 (мультиплет, 2H); 2,15 (подвійний триплет, J=13,5; 4,4, 2H); 1,74 (дублет, J=14,1, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SCl: 481,12; одержано m/z: 482,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 40: 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол



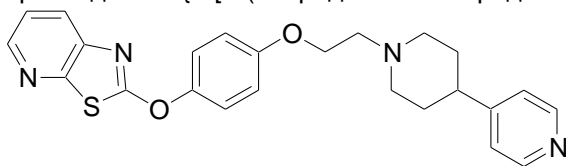
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,38 (подвійний дублет, J=4,8; 1,5, 1H); 7,92 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,56-7,48 (мультиплет, 2H); 7,39-7,34 (мультиплет, 2H); 7,31 (подвійний дублет, J=8,1; 4,8, 1H); 7,29-7,25 (мультиплет, 3H); 7,03-6,98 (мультиплет, 2H); 4,18 (триплет, J=5,9, 2H); 2,95-2,86 (мультиплет, 4H); 2,66 (подвійний триплет, J=12,1; 2,5, 2H); 2,21 (подвійний триплет, J=13,4; 4,5, 2H); 1,83-1,74 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 447,16; одержано m/z: 448,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 41: 2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперидин-1-іл]етокси}феноксі)[1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,39 (подвійний дублет, J=4,8; 1,5, 1H); 7,93 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,31 (подвійний дублет, J=8,1; 4,8, 1H); 7,29-7,24 (мультиплет, 2H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,6; 1,5, 1H); 7,19-7,15 (мультиплет, 1H); 7,02-6,97 (мультиплет, 2H); 6,95-6,91 (мультиплет, 1H); 6,87-6,84 (мультиплет, 1H); 4,17 (триплет, J=6,0, 2H); 3,83 (синглет, 3H); 3,12 (дублет, J=3,1, 2H); 3,04-2,93 (мультиплет, 1H); 2,87 (триплет, J=6,0, 2H); 2,30 (подвійний триплет, J=11,4; 3,1, 2H); 1,90-1,70 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 461,18; одержано m/z: 462,2 [M+H]<sup>+</sup>.

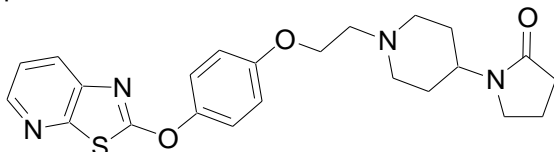
Приклад 42: 2-(4-{2-[4-(піридин-4-іл)піперидин-1-іл]етокси}феноксі)[1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,51 (подвійний дублет, J=4,5; 1,6, 2H); 8,39 (подвійний дублет, J=4,5; 1,5, 1H); 7,92 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,31 (подвійний дублет, J=8,1; 4,7, 1H);

7,29-7,25 (мультиплет, 2H); 7,15 (подвійний дублет, J=4,6; 1,5, 2H); 7,01-6,96 (мультиплет, 2H); 4,16 (триплет, J=5,8, 2H); 3,22-3,05 (мультиплет, 2H); 2,87 (триплет, J=5,8, 2H); 2,52 (потрійний триплет, J=11,7; 4,0, 1H); 2,27 (подвійний триплет, J=11,6; 2,7, 2H); 1,91-1,74 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 432,16; одержано m/z: 433,1 [M+H]<sup>+</sup>.

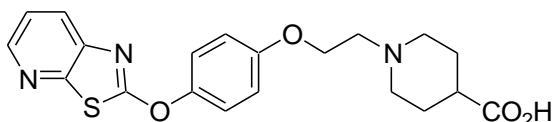
5 Приклад 43: 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 1, з додаванням йодиду натрію (1 екв.), а також одного додаткового еквівалента N, N-діізопропілетиламіну і відповідного аміну.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 7,94 (подвійний дублет, J=8,1; 1,6, 1H); 7,33 (подвійний дублет, J=8,1; 4,8, 1H); 7,29-7,27 (мультиплет, 2H); 6,98 (дублет, J=9,1, 2H); 4,12 (триплет, J=5,7, 2H); 3,36 (триплет, J=7,0, 2H); 3,11-3,05 (мультиплет, 2H); 2,96 (синглет, 1H); 2,89 (синглет, 1H); 2,84 (триплет, J=5,7, 2H); 2,40 (триплет, J=8,1, 2H); 2,30-2,22 (мультиплет, 2H); 2,03-1,97 (мультиплет, 2H); 1,84-1,73 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 438,17; одержано m/z: 439,2 [M+H]<sup>+</sup>.

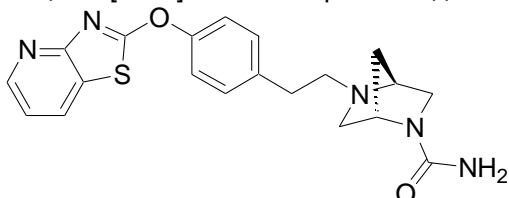
Приклад 44: 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбонова кислота



До розчину етил-1-[2-(4-гідроксифеноксі)етил]піперидин-4-карбоксилату (400 мг, 1,37 ммоль) і 2-хлор[1,3]тіазоло[5,4-b]піридину (231 мг, 1,37 ммоль) в DMF (6 мл) при перемішуванні додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (887 мг, 2,73 ммоль). Одержану темно-красно-оранжеву суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім реакційну суміш концентрували і залишок знов розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) і профільтровували. До розчину одержаного таким чином сирого матеріалу в ізопропіловому спирті додавали 1 Н розчин КОН (1 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім виливали у воду, рН піднімали до 9. Одержаний розчин екстрагували розчином 1:1 CHCl<sub>3</sub>/ізопропанол. Об'єднані органічні фази висушували, відфільтровували і концентрували, одержуючи шукану сполуку (39 % за дві стадії).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,43 (подвійний дублет, J=4,8; 1,5, 1H); 8,07 (подвійний дублет, J=8,2; 1,5, 1H); 7,50 (подвійний дублет, J=8,2; 4,8, 1H); 7,44-7,34 (мультиплет, 2H); 7,10-7,04 (мультиплет, 2H); 4,11 (триплет, J=5,8; 2H); 2,94-2,82 (мультиплет, 2H); 2,70 (триплет, J=5,8, 2H); 2,27-2,15 (мультиплет, 1H); 2,15-2,04 (мультиплет, 2H); 1,85-1,71 (мультиплет, 2H); 1,64-1,47 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 399,13; одержано m/z: 400,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 45: (1S, 4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід



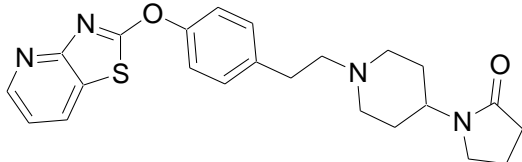
До розчину 2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]-етилметансульфонату (100 мг, 0,29 ммоль, 1,0 екв.) і (1S, 4S)-2-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану (48 мг, 0,34 ммоль, 1,2 екв.) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 мг, 0,29 ммоль, 1,0 екв.). Одержаний розчин перемішували при температурі 80 °C протягом 16 годин і потім охолоджували його до кімнатної температури. Очищенням з використанням препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненими фазами одержували тверду речовину білого кольору (16 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,03 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,36-7,28 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,32 (синглет, 2H); 3,61 (синглет, 1H); 3,23 (подвійний дублет, J=8,8; 2,1, 1H); 3,02 (подвійний дублет, J=9,5;

2,0, 1H); 3,53-3,46 (мультиплет, 1H); 2,90-2,77 (мультиплет, 4H); 2,73 (дублет, J=9,4, 1H); 1,92 (дублет, J=9,6, 1H); 1,77 (дублет, J=9,3, 1H); 1,62 (синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{20}H_{21}N_5O_2S$ : 395,14; одержано m/z: 396,1 [M+H]<sup>+</sup>.

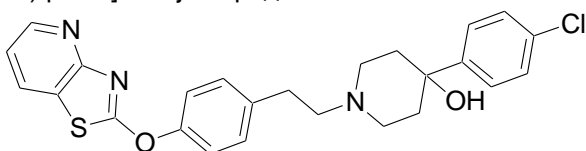
Приклади 45-65 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 45.

Приклад 46: 1-(1-(2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил)піперидин-4-іл)піролідин-2-он



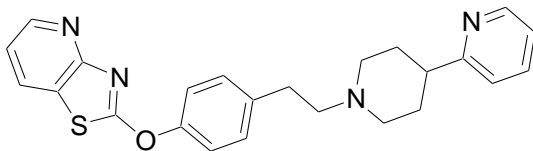
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,35-7,30 (мультиплет, 2H); 7,30-7,26 (мультиплет, 2H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,10-3,97 (мультиплет, 1H); 3,38 (триплет, J=7,0, 2H); 3,11-3,03 (мультиплет, 2H); 2,88-2,79 (мультиплет, 2H); 2,67-2,57 (мультиплет, 2H); 2,41 (триплет, J=8,1, 2H); 2,22-2,10 (мультиплет, 2H); 2,07-1,96 (мультиплет, 2H); 1,82-1,65 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{23}H_{26}N_4O_2S$ : 422,18; одержано m/z: 423,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 47: 4-(4-хлорфеніл)-1-(2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил)піперидин-4-ол



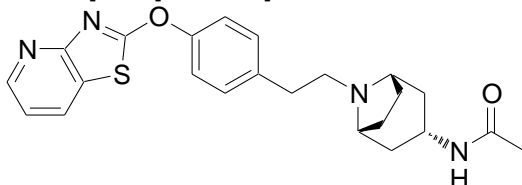
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,6; 1,6, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,50-7,44 (мультиплет, 2H); 7,37-7,28 (мультиплет, 6H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,93; 4,85, 1H); 2,98-2,83 (мультиплет, 4H); 2,74-2,66 (мультиплет, 2H); 2,60-2,47 (мультиплет, 2H); 2,24-2,09 (мультиплет, 2H); 1,84-1,71 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{25}H_{24}ClN_3O_2S$ : 465,13; одержано m/z: 466,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 48: 2-(4-[2-(4-піридин-2-іл)піперидин-1-іл]етил)фенокси[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



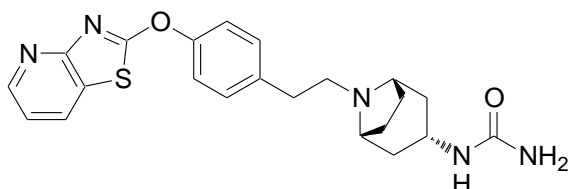
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,60-8,53 (мультиплет, 2H); 8,03 (подвійний дублет, J=7,9; 1,5, 1H); 7,68-7,62 (мультиплет, 1H); 7,37-7,30 (мультиплет, 4H); 7,25-7,19 (мультиплет, 2H); 7,16-7,12 (мультиплет, 1H); 3,23-3,14 (мультиплет, 2H); 2,95-2,86 (мультиплет, 2H); 2,82-2,72 (мультиплет, 1H); 2,71-2,64 (мультиплет, 2H); 2,26-2,16 (мультиплет, 2H); 2,07-1,99 (мультиплет, 2H); 1,95-1,84 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{24}H_{24}N_4OS$ : 416,17; одержано m/z: 417,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 49: мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]ацетамід



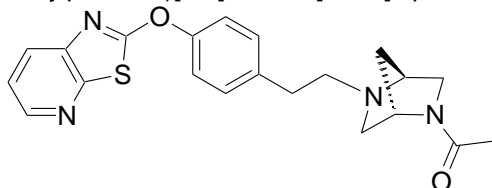
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,34-7,27 (мультиплет, 4H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 5,19 (дублет, J=8,4, 1H); 4,23-4,07 (мультиплет, 1H); 3,31 (синглет, 2H); 2,80 (подвійний дублет, J=9,3; 6,6, 2H); 2,61 (подвійний дублет, J=9,1; 6,5, 2H); 2,03-1,89 (мультиплет, 5H); 1,88-1,78 (мультиплет, 2H); 1,72 (дублет, J=7,9, 2H); 1,47 (подвійний дублет, J=12,7; 2,1, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{23}H_{26}N_4O_2S$ : 422,18; одержано m/z: 423,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 50: мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]сечовина



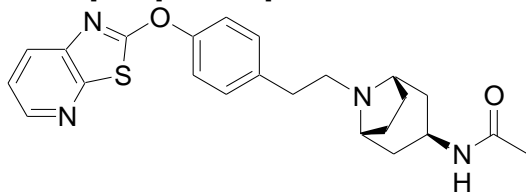
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,9; 1,6, 1H); 8,06 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,37-7,28 (мультиплет, 4H); 7,24 (подвійний дублет, J=7,9; 4,9, 1H); 5,16 (дублет, J=8,0, 1H); 4,39 (синглет, 2H); 3,94 (синглет, 1H); 3,34 (синглет, 2H); 2,82 (подвійний дублет, J=9,0; 6,5, 2H); 2,68 (подвійний дублет, J=9,0; 6,6, 2H); 2,01-1,96 (мультиплет, 2H); 1,87-1,77 (мультиплет, 2H); 1,72 (квартет, J=6,5, 2H); 1,53 (триплет, J=11,0, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 423,17; одержано m/z: 424,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 51: 2-(4-{2-[(1,3)тиазоло[5,4-b]піридин-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тиазоло[5,4-b]піридин



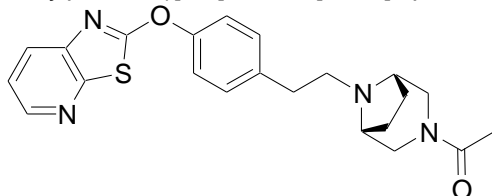
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (дублет подвійних дублетів, J=4,8; 1,5; 1,0, 1H); 7,93 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,33 (дублет подвійних дублетів, J=8,1; 4,8; 1,0, 1H); 7,30-7,27 (мультиплет, 4H); 4,77 (синглет, 0,5H); 4,22 (синглет, 0,5H); 3,68 (подвійний дублет, J=11,4; 1,5, 0,5H); 3,59 (синглет, 1H); 3,58-3,53 (мультиплет, 0,5H); 3,49 (дублет, J=3,8, 0,5H); 3,31 (подвійний дублет, J=9,4; 2,2, 0,5H); 3,26 (подвійний дублет, J=11,4; 1,9, 0,5H); 3,11 (подвійний дублет, J=9,5; 2,1, 0,5H); 2,95 (подвійний дублет, J=9,6; 2,2, 0,5H); 2,89-2,75 (мультиплет, 4H); 2,73 (подвійний дублет, J=9,6; 1,0, 0,5H); 2,55 (подвійний дублет, J=9,4; 1,2, 0,5H); 2,08 (синглет, 1H); 1,98 (синглет, 2H); 1,95 (дублет, J=10,3, 0,5H); 1,88 (дублет, J=9,9, 0,5H); 1,79 (дублет, J=9,7, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 394,15; одержано m/z: 395,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 52: мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-[(1,3)тиазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси]феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід



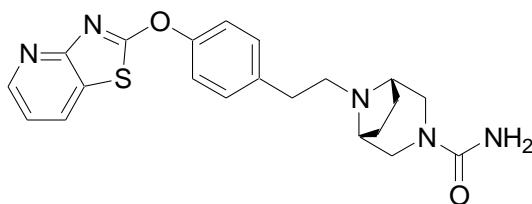
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,42 (подвійний дублет, J=4,7; 1,5, 1H); 7,95 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,36-7,32 (мультиплет, 1H); 7,32-7,28 (мультиплет, 4H); 5,81 (подвійний дублет, J=5,8; 1,3, 1H); 4,12 (квартет, J=7,2, 1H); 3,31 (синглет 2H); 2,83 (подвійний дублет, J=9,4; 6,6; 2H); 2,62 (подвійний дублет, J=9,3; 6,7, 2H); 2,24 (дублет подвійних дублетів, J=14,8; 6,8; 3,6, 2H); 2,13-2,07 (мультиплет, 2H); 1,99 (синглет, 3H); 1,81-1,73 (мультиплет, 2H); 1,63 (дублет, J=14,3, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 422,18; одержано m/z: 423,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 53: мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}фенокси)[1,3]тиазоло[5,4-b]піридин



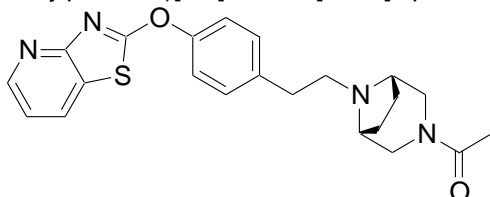
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (подвійний дублет, J=4,8; 1,5, 1H); 7,93 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,35-7,27 (мультиплет, 5H); 4,17 (подвійний дублет, J=12,7; 2,5, 1H); 3,27 (подвійний дублет, J=18,7; 3,5, 2H); 3,43-3,35 (мультиплет, 2H); 2,92-2,81 (мультиплет, 3H); 2,64-2,59 (мультиплет, 2H); 2,06 (синглет, 3H); 1,99-1,85 (мультиплет, 2H); 1,60 (дублет подвійних дублетів, J=17,2; 9,4; 6,5, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 408,16; одержано m/z: 409,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 54: мезо-8-{2-[4-[(1,3)тиазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід



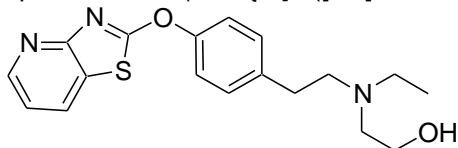
5  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,57 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,03 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,5, 1H); 7,39-7,28 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,9, 1H); 4,42 (синглет, 2H); 3,53 (синглет, 1H); 3,26 (синглет, 2H); 3,18 (дублет,  $J=10,0$ , 2H); 2,87-2,80 (мультиплет, 2H); 2,66-2,59 (мультиплет, 2H); 1,95 (синглет, 2H); 1,75-1,66 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 409,16; одержано  $m/z$ : 410,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 55: мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



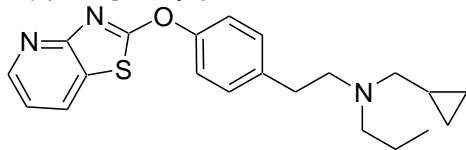
10  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,58 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,6, 1H); 8,03 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,37-7,29 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 4,19 (подвійний дублет,  $J=12,8$ ; 1,8, 1H); 3,41 (подвійний дублет,  $J=6,6$ ; 1,6, 2H); 3,29 (дублет,  $J=23,7$ , 2H); 2,91 (дублет,  $J=11,9$ , 1H); 2,88-2,80 (мультиплет, 2H); 2,66-2,58 (мультиплет, 2H); 2,08 (синглет, 3H); 2,04-1,84 (мультиплет, 2H); 1,72-1,53 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 408,16; одержано  $m/z$ : 409,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Приклад 56: 2-(етил{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}аміно)етанол



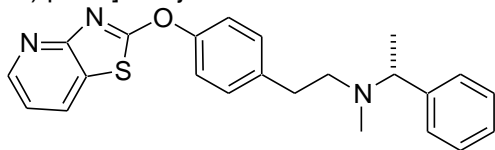
20  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,36-7,32 (мультиплет, 2H); 7,28-7,23 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 3,55 (триплет,  $J=5,3$ , 2H); 2,91 (широкий синглет, 1H); 2,82-2,76 (мультиплет, 4H); 2,71-2,64 (мультиплет, 4H); 1,07 (триплет,  $J=7,1$ , 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 343,14; одержано  $m/z$ : 344,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 57: N-(циклопропілметил)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін



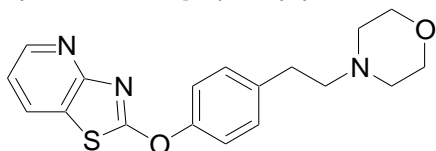
25  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,34-7,26 (мультиплет, 4H); 7,20 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 2,83-2,77 (мультиплет, 4H); 2,59-2,54 (мультиплет, 2H); 2,44 (дублет,  $J=6,5$ , 2H); 1,55-1,46 (мультиплет, 2H); 0,91 (триплет,  $J=7,8$ , 4H); 0,55-0,49 (мультиплет, 2H); 0,16-0,11 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$ : 367,17; одержано  $m/z$ : 368,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Приклад 58: (1R)-N-метил-1-феніл-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}етанамін



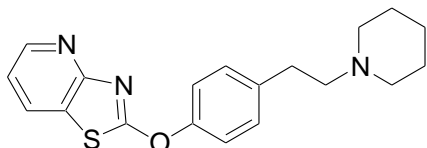
35  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,58 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,02 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,35-7,17 (мультиплет, 10H); 3,65 (квартет,  $J=6,7$ , 1H); 2,86-2,75 (мультиплет, 2H); 2,75-2,66 (мультиплет, 1H); 2,62-2,55 (мультиплет, 1H); 2,33 (синглет, 3H); 1,39 (дублет,  $J=6,7$ , 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$ : 389,16; одержано  $m/z$ : 390,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 59: 2-[4-(2-морфолін-4-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



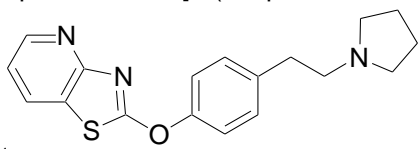
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,00 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,35-7,31 (мультиплет, 2H); 7,30-7,26 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,77-3,73 (мультиплет, 4H); 2,87-2,80 (мультиплет, 2H); 2,65-2,59 (мультиплет, 2H); 2,56-2,50 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 341,12; одержано m/z: 342,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 60: 2-[4-(2-піперидин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



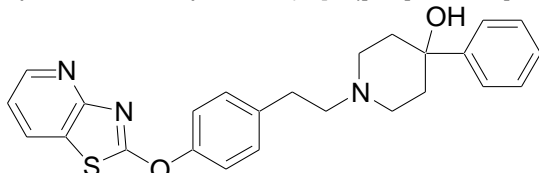
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,34-7,30 (мультиплет, 2H); 7,29-7,26 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 2,87-2,81 (мультиплет, 2H); 2,60-2,54 (мультиплет, 2H); 2,52-2,43 (мультиплет, 4H); 1,66-1,59 (мультиплет, 4H), 1,50-1,43 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS: 339,14; одержано m/z: 340,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 61: 2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



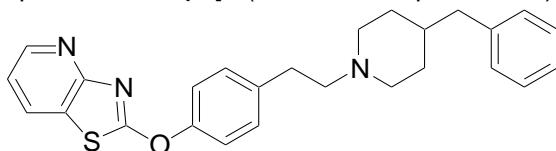
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58-8,53 (мультиплет, 1H); 8,02-7,98 (мультиплет, 1H); 7,35-7,31 (мультиплет, 2H); 7,31-7,27 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 2,96-2,86 (мультиплет, 2H); 2,83-2,75 (мультиплет, 2H); 2,69 (синглет, 4H); 1,85 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS: 325,13; одержано m/z: 326,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 62: 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол



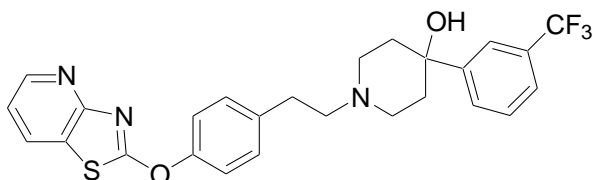
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,03 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,59-7,54 (мультиплет, 2H); 7,42-7,29 (мультиплет, 7H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 2,97-2,87 (мультиплет, 4H); 2,73 (подвійний дублет, J=9,8; 6,5, 2H); 2,58 (подвійний триплет, J=11,8; 2,1, 2H); 2,23 (подвійний триплет, J=13,1; 4,5, 2H); 1,92-1,72 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 431,17; одержано m/z: 432,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 63: 2-[4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етил]фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



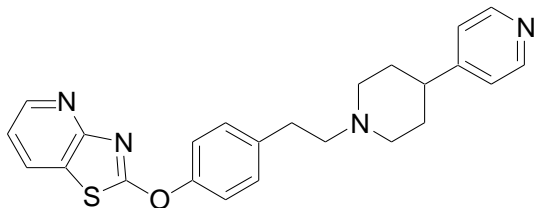
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58 (дублет подвійних дублетів, J=4,8; 1,6; 0,5, 1H); 8,02 (дублет подвійних дублетів, J=7,8; 1,6; 0,5, 1H); 7,35-7,26 (мультиплет, 6H); 7,24-7,15 (мультиплет, 4H); 3,05-2,93 (мультиплет, 2H); 2,88-2,79 (мультиплет, 2H); 2,64-2,52 (мультиплет, 4H); 1,98 (подвійний триплет, J=11,7; 1,9, 2H); 1,74-1,67 (мультиплет, 2H); 1,63-1,52 (мультиплет, 1H); 1,36 (подвійний квартет, J=12,4; 3,8, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>OS: 429,19; одержано m/z: 430,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 64: 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол



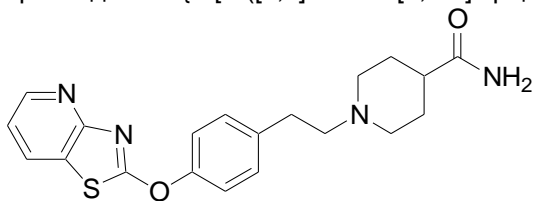
5  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,58 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,6, 1H); 8,03 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,6, 1H); 7,86 (синглет, 1H); 7,73 (дублет,  $J=7,5$ , 1H); 7,55 (дублет,  $J=7,6$ , 1H); 7,50 (дублет,  $J=7,5$ , 1H); 7,38-7,30 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 3,01-2,86 (мультиплет, 4H); 2,74 (подвійний дублет,  $J=9,6$ ; 6,5, 2H); 2,57 (подвійний триплет,  $J=12,3$ ; 2,3, 2H); 2,23 (подвійний триплет,  $J=13,4$ ; 4,7, 2H); 1,81 (подвійний дублет,  $J=13,9$ ; 2,4, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 499,15; одержано  $m/z$ : 500,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 65: 2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



10  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,58 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,55-8,52 (мультиплет, 2H); 8,03 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,37-7,34 (мультиплет, 2H); 7,33-7,29 (мультиплет, 2H); 7,22 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 7,19-7,17 (мультиплет, 2H); 3,21-3,14 (мультиплет, 2H); 2,94-2,86 (мультиплет, 2H); 2,71-2,64 (мультиплет, 2H); 2,59-2,50 (мультиплет, 1H); 2,23-2,13 (мультиплет, 2H); 1,95-1,77 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 416,17; одержано  $m/z$ : 417,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Приклад 66: 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід

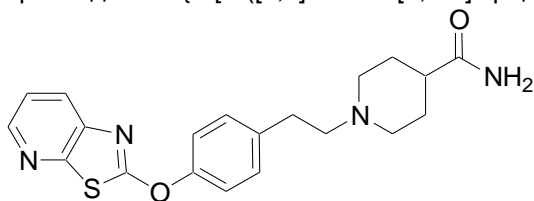


Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 45, але використовуючи для проведення реакцій  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  замість  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,52 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,39 (подвійний дублет,  $J=8,0$ ; 1,7, 1H); 7,39 (синглет, 4H); 7,33 (подвійний дублет,  $J=8,0$ ; 4,8, 1H); 7,17 (синглет, 1H); 6,66 (синглет, 1H); 2,99-2,91 (мультиплет, 2H); 2,84-2,75 (мультиплет, 2H); 2,55-2,51 (мультиплет, 2H); 2,10-2,01 (мультиплет, 1H); 1,98-1,89 (мультиплет, 2H); 1,71-1,64 (мультиплет, 2H); 1,59-1,50 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 382,15; одержано  $m/z$ : 383,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

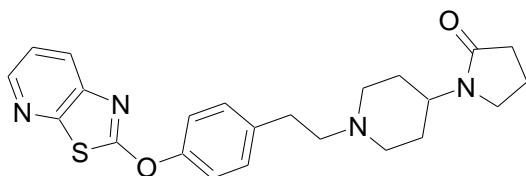
25 Приклади 67-78 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 45, але використовуючи для проведення реакцій трет-аміловий спирт замість  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Приклад 67: 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід



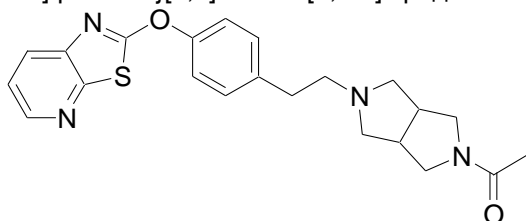
30  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,40 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,5, 1H); 7,94 (подвійний дублет,  $J=8,1$ ; 1,5, 1H); 7,36-7,27 (мультиплет, 5H); 5,47 (синглет, 1H); 5,26 (синглет, 1H); 3,10-3,02 (мультиплет, 2H); 2,89-2,80 (мультиплет, 2H); 2,66-2,59 (мультиплет, 2H); 2,25-2,15 (мультиплет, 1H); 2,15-2,03 (мультиплет, 2H); 1,98-1,89 (мультиплет, 2H); 1,84-1,73 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 382,15; одержано  $m/z$ : 383,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 Приклад 68: 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он



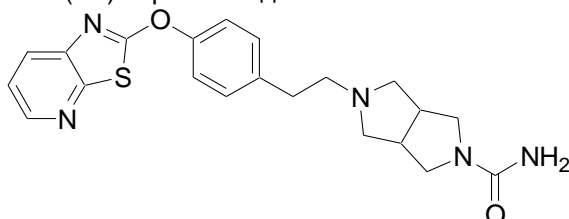
5  $^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,44 (подвійний дублет,  $J=4,7$ ; 1,5, 1H); 8,08 (подвійний дублет,  $J=8,2$ ; 1,5, 1H); 7,50 (подвійний дублет,  $J=8,2$ ; 4,7, 1H); 7,37 (синглет, 4H); 3,77-3,68 (мультиплет, 1H); 3,33-3,30 (мультиплет, 1H); 3,03-2,98 (мультиплет, 2H); 2,82-2,76 (мультиплет, 2H); 2,59-2,54 (мультиплет, 2H); 2,21 (триплет,  $J=8,1$ , 2H); 2,07-2,00 (мультиплет, 2H); 1,93-1,86 (мультиплет, 2H); 1,70-1,60 (мультиплет, 2H); 1,55-1,47 (мультиплет, 2H); 1,21-1,13 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 422,18; одержано  $m/z$ : 423,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 69: 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин



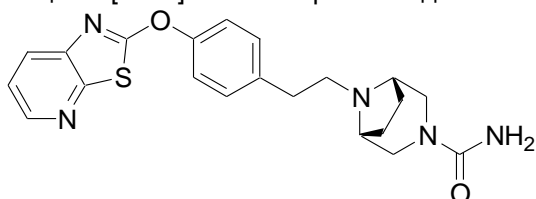
10  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,41 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,5, 1H); 7,95 (подвійний дублет,  $J=8,1$ ; 1,5, 1H); 7,36-7,26 (мультиплет, 5H); 3,76-3,64 (мультиплет, 2H); 3,51-3,45 (мультиплет, 1H); 3,34 (подвійний дублет,  $J=10,8$ ; 4,5, 1H); 3,00-2,80 (мультиплет, 4H); 2,78-2,67 (мультиплет, 4H); 2,53 (дублет подвійних дублетів,  $J=13,6$ ; 9,3; 4,0, 2H); 2,06 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 408,16; одержано  $m/z$ : 409,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Приклад 70: 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід



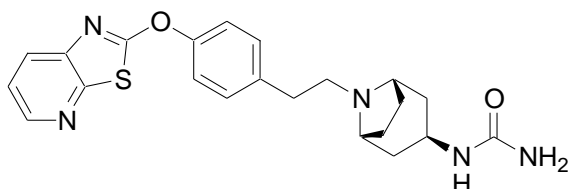
20  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,42 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,6, 1H); 7,95 (подвійний дублет,  $J=8,1$ ; 1,5, 1H); 7,37-7,26 (мультиплет, 5H); 4,33 (синглет, 2H); 3,61 (подвійний дублет,  $J=10,3$ ; 8,3, 2H); 3,30 (дублет,  $J=9,3$ , 2H); 2,96-2,70 (мультиплет, 8H); 2,55 (подвійний дублет,  $J=9,2$ ; 3,3, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 409,16; одержано  $m/z$ : 410,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 71: мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід



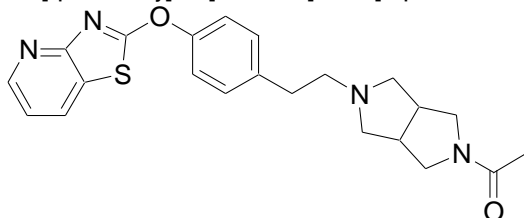
25  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,42 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,5, 1H); 7,95 (подвійний дублет,  $J=8,1$ ; 1,5, 1H); 7,38-7,25 (мультиплет, 5H); 4,37 (синглет, 2H); 3,30 (широкий синглет, 2H); 3,19 (дублет,  $J=11,4$ , 2H); 2,91-2,81 (мультиплет, 2H); 2,69-2,59 (мультиплет, 2H); 2,01-1,90 (мультиплет, 2H); 1,72 (дублет,  $J=7,8$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 409,16; одержано  $m/z$ : 410,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Приклад 72: мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовина



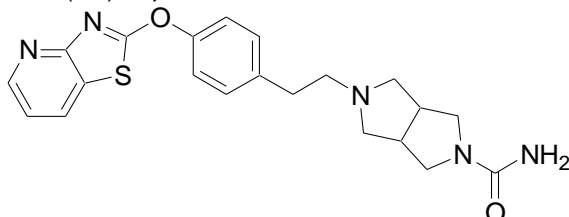
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,42 (подвійний дублет, J=4,8; 1,5, 1H); 7,95 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,37-7,25 (мультиплет, 5H); 4,80 (дублет, J=6,5, 1H); 4,28 (синглет, 2H); 3,90-3,82 (мультиплет, 1H); 3,30 (дублет, J=0,7, 2H); 2,86-2,80 (мультиплет, 2H); 2,66-2,57 (мультиплет, 2H); 2,30-2,19 (мультиплет, 2H); 2,12-2,02 (мультиплет, 2H); 1,81 (дублет, J=8,3, 2H); 1,67 (дублет, J=14,5, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 423,17; одержано m/z: 424,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 73: 2-(4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етил]фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



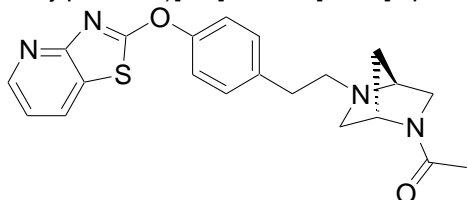
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,04 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,36-7,28 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,75-3,65 (мультиплет, 2H); 3,46 (подвійний дублет, J=12,4; 4,2, 1H); 3,34 (подвійний дублет, J=10,8; 4,6, 1H); 3,00-2,79 (мультиплет, 4H); 2,76-2,65 (мультиплет, 4H); 2,58-2,51 (мультиплет, 2H); 2,06 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 408,16; одержано m/z: 409,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 74: 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід



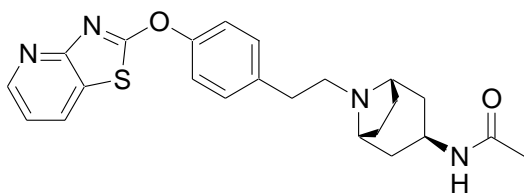
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,04 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,35-7,29 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,40 (синглет, 2H); 3,61 (подвійний дублет, J=10,2; 8,3, 2H); 3,29 (подвійний дублет, J=10,2; 2,2, 2H); 2,96-2,79 (мультиплет, 4H); 2,75-2,69 (мультиплет, 4H); 2,55 (подвійний дублет, J=9,3; 3,2, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 409,16; одержано m/z: 410,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 75: 2-(4-{2-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



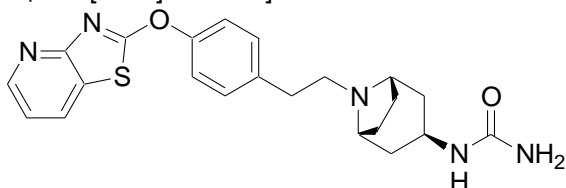
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58-8,56 (мультиплет, 1H); 8,05-8,01 (мультиплет, 1H); 7,37-7,31 (мультиплет, 4H); 7,22 (дублет подвійних дублетів, J=7,9; 4,8; 1,3, 1H); 4,78 (синглет, 0,5H); 4,24 (синглет, 0,5H); 3,69 (подвійний дублет, J=11,5; 1,5, 0,5H); 3,61 (синглет, 1H); 3,58 (подвійний дублет, J=9,5; 1,1, 0,5H); 3,33 (подвійний дублет, J=9,5; 2,2, 0,5H); 3,27 (подвійний дублет, J=11,5; 1,9, 0,5H); 3,11 (подвійний дублет, J=9,5; 2,2, 0,5H); 2,96 (подвійний дублет, J=9,6; 2,2, 0,5H); 2,89-2,75 (мультиплет, 4H); 2,73 (подвійний дублет, J=9,7; 0,80, 0,5H); 2,56 (подвійний дублет, J=9,5; 1,2, 0,5H); 2,10 (синглет, 1H); 2,00 (синглет, 2H); 1,96 (дублет, J=9,5, 0,5H); 1,90 (дублет, J=9,9, 0,5H); 1,81 (дублет, J=9,8, 0,5H); 1,69 (дублет, J=9,9, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 394,15; одержано m/z: 395,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 76: мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]ацетамід



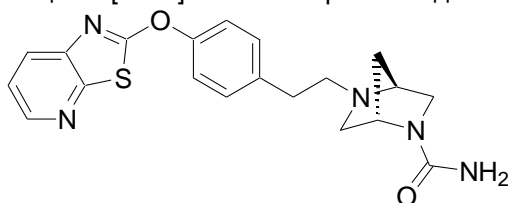
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,03 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,36-7,29 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 5,82 (дублет, J=6,0, 1H); 4,12 (квартет, J=7,1, 1H); 3,31 (синглет, 2H); 2,82 (подвійний дублет, J=9,4; 6,7, 2H); 2,60 (подвійний дублет, J=9,4; 6,8, 2H); 2,24 (дублет подвійних дублетів, J=14,7; 6,9; 3,7, 2H); 2,15-2,05 (мультиплет, 2H); 1,99 (синглет, 3H); 1,77 (квартет, J=6,8, 2H); 1,71-1,57 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 422,18; одержано m/z: 423,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 77: мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовина



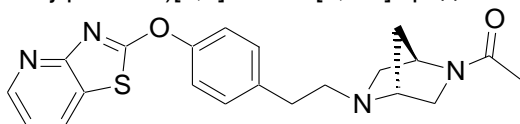
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (подвійний дублет, J=4,9; 1,6, 1H); 8,03 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,39-7,27 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,9, 1H); 4,91 (синглет, 1H); 4,36 (синглет, 2H); 3,94-3,80 (мультиплет, 1H); 3,31 (синглет, 2H); 2,83 (подвійний дублет, J=9,2; 6,8, 2H); 2,61 (подвійний дублет, J=9,3; 6,7, 2H); 2,30-2,20 (мультиплет, 2H); 2,10-2,00 (мультиплет, 2H); 1,82 (дублет, J=8,3, 2H); 1,67 (синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 423,13; одержано m/z: 424,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 78: (1S, 4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,42 (подвійний дублет, J=4,8; 1,5, 1H); 7,95 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 7,35 (подвійний дублет, J=8,1; 4,8, 1H); 7,33-7,28 (мультиплет, 4H); 4,44 (синглет, 1H); 4,33 (синглет, 2H); 3,62 (синглет, 1H); 3,51 (синглет, 1H); 3,24 (подвійний дублет, J=8,8; 2,1, 1H); 3,03 (подвійний дублет, J=9,5; 1,8, 1H); 2,92-2,77 (мультиплет, 4H); 2,73 (дублет, J=8,9, 1H); 1,92 (дублет, J=9,3, 1H); 1,78 (дублет, J=9,4, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 395,14; одержано m/z: 396,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 79: 2-(4-{2-[(1R, 4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин

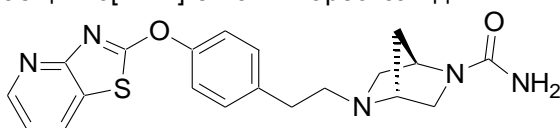


До розчину 2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]-етилметансульфонату (500 мг, 1,42 ммоль, 1 екв.) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (196 мг, 1,42 ммоль, 1 екв.) в CH<sub>3</sub>CN (14 мл) додавали (1R, 4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (340 мг, 1,7 ммоль, 1,2 екв.). Одержану суміш перемішували при температурі 80 °C протягом 16 годин, потім концентрували, розбавляли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мл) і промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×25 мл). Відділений органічний шар висушували, відфільтровували і концентрували. Очищенням методом колонкової хроматографії (10 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували масло (202 мг, 31 %), яке знов розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. До одержаного розчину додавали HCl (4 М в діоксані, 1,3 мл, 10 екв.). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім концентрували, одержуючи гідрохлорид аміну у вигляді твердої речовини рожевого кольору (100 %). До розчину одержаного гідрохлориду аміну (164 мг, 0,42 ммоль, 1 екв.) і Et<sub>3</sub>N (0,23 мл, 1,68 ммоль, 4 екв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,3 мл) додавали оцтовий ангідрид (0,14 мл, 0,63 ммоль, 1,5 екв.). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин,

потім розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) і промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1×20 мл). Відділений органічний шар висушували, відфільтровували і концентрували. Очищенням методом колонкової хроматографії (30 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) одержували шуканий продукт у вигляді блідо-рожевого масла (37 мг, 22 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,58-8,56 (мультиплет, 1H); 8,03 (дублет подвійних дублетів,  $J=7,9$ ; 2,3; 1,7, 1H); 7,36-7,28 (мультиплет, 4H); 7,21 (дублет подвійних дублетів,  $J=7,9$ ; 4,9; 1,3, 1H); 4,77 (синглет, 0,5H); 4,24 (синглет, 0,5H); 3,68 (подвійний дублет,  $J=11,4$ ; 1,5, 0,5H); 3,61 (синглет, 1H); 3,57 (подвійний дублет,  $J=9,5$ ; 1,1, 0,5H); 3,33 (подвійний дублет,  $J=9,4$ ; 2,2, 0,5H); 3,27 (подвійний дублет,  $J=11,4$ ; 1,9, 0,5H); 3,11 (подвійний дублет,  $J=9,5$ ; 2,2, 0,5H); 2,96 (подвійний дублет,  $J=9,6$ ; 2,2, 0,5H); 2,89-2,70 (мультиплет, 4,5H); 2,56 (подвійний дублет,  $J=9,5$ ; 1,2, 0,5H); 2,03 (синглет, 3H); 1,96 (дублет,  $J=10,1$ , 0,5H); 1,89 (дублет,  $J=9,9$ , 0,5H); 1,80 (дублет,  $J=9,7$ , 0,5H); 1,69 (дублет,  $J=9,9$ , 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 394,15; одержано  $m/z$ : 395,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

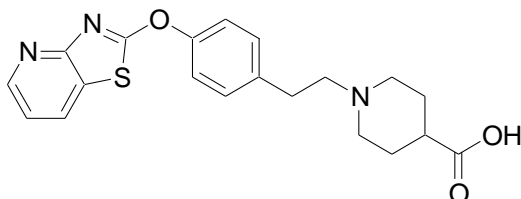
Приклад 80: (1R, 4R)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід



До розчину 2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]-етилметансульфонату (500 мг, 1,42 ммоль, 1 екв.) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (196 мг, 1,42 ммоль, 1 екв.) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (14 мл) додавали (1R, 4R)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (340 мг, 1,7 ммоль, 1,2 екв.). Одержану суміш перемішували при температурі 80 °С протягом 16 годин, потім концентрували, розбавляли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) і промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2×25 мл). Відділений органічний шар висушували, відфільтровували і концентрували. Очищенням методом колонкової хроматографії (10 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) одержували масло (202 мг, 31 %), яке знов розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . До одержаного розчину додавали  $\text{HCl}$  (4 М в діоксані, 1,3 мл, 10 екв.). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім концентрували, одержуючи гідрохлорид аміну у вигляді твердої речовини рожевого кольору (100 %). До розчину одержаного гідрохлориду аміну (164 мг, 0,42 ммоль, 1 екв.) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,23 мл, 1,68 ммоль, 4 екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,3 мл) додавали триметилсилілізоціанат (0,08 мл, 0,63 ммоль, 1,5 екв.). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) і промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1×20 мл). Відділений органічний шар висушували, відфільтровували і концентрували. Очищенням методом колонкової хроматографії (40 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) одержували шуканий продукт у вигляді твердої речовини сірувато-білого кольору (58 мг, 35 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,57 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,03 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,36-7,28 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 4,38 (синглет, 2H); 3,62 (синглет, 1H); 3,23 (подвійний дублет,  $J=8,9$ ; 2,1, 1H); 3,03 (подвійний дублет,  $J=9,6$ ; 1,9, 1H); 2,88-2,77 (мультиплет, 4H); 2,73 (дублет,  $J=9,4$ , 1H); 2,03 (синглет, 1H); 1,92 (дублет,  $J=9,7$ , 1H); 1,77 (дублет,  $J=9,7$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 395,14; одержано  $m/z$ : 396,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 81: 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбонова кислота

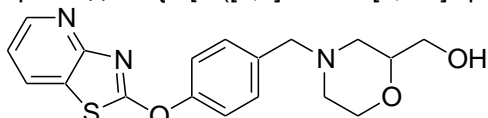


До розчину етилізопінекоату (0,08 мл, 0,57 ммоль, 1 екв.) і 2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етилметансульфонату (200 мг, 0,57 ммоль, 1 екв.) в трет-аміловому спирті (5 мл) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (78 мг, 0,57 ммоль, 1 екв.). Одержану суміш перемішували при температурі 80 °С протягом 16 годин. Очищенням з використанням препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненими фазами одержували проміжну речовину у формі етилового ефіру у вигляді твердої речовини сірувато-білого кольору (14 мг, 6 %). До розчину одержаної твердої речовини в ізопропанолі (0,6 мл) додавали воду (0,25 мл) і 1 М  $\text{KOH}$  (0,6 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім підкисляли до рН 6 додаванням 6 Н  $\text{HCl}$ , розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і екстрагували сумішшю 25 % ізопропіловий спирт/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×15 мл). Об'єднані органічні фази висушували, відфільтровували і

концентрували, одержуючи шуканий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (1,3 мг, 10 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,57-8,50 (мультиплет, 1H); 8,06 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,36 (квартет, J=8,8, 4H); 7,24 (подвійний дублет, J=7,8; 4,9, 1H); 3,44-3,41 (мультиплет, 1H); 3,30-3,15 (мультиплет, 6H); 2,39-2,18 (мультиплет, 4H); 1,75 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 383,13; одержано m/z: 384,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 82: {4-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]морфолін-2-іл}метанол

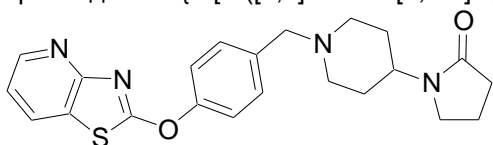


До розчину 4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензальдегіду (150 мг, 0,585 ммоль) і морфолін-2-ілметанолу (82 мг, 0,702 ммоль, 1,2 екв.) в DCE (3,1 мл) протягом 5 хвилин двома порціями додавали триацетоксиборгідрид натрію (211 мг, 0,995 ммоль, 1,7 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Одержаний розчин потім відфільтровували і очищали, використовуючи препаративну високоефективну рідинну хроматографію з оберненими фазами, одержуючи шукану сполуку у вигляді ясно-жовтого масла (116 мг, 56 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,42-7,35 (мультиплет, 4H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,95-3,87 (мультиплет, 1H); 3,75-3,61 (мультиплет, 3H); 3,60-3,48 (мультиплет, 3H); 2,70 (триплет, J=12,8, 2H); 2,22 (подвійний триплет, J=11,5; 3,5, 1H); 2,07-1,99 (мультиплет, 1H); 1,93-1,86 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 357,12; одержано m/z: 358,1 [M+H]<sup>+</sup>.

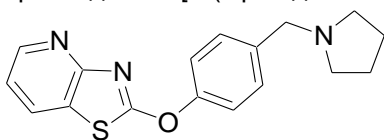
Приклади 83-105 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 82.

Приклад 83: 1-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідін-2-он



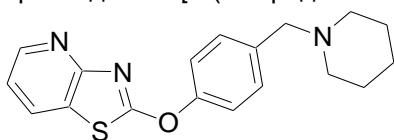
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,04 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,44-7,35 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,07-3,98 (мультиплет, 1H); 3,53 (синглет, 2H); 3,39 (триплет, J=7,0, 2H); 3,00-2,93 (мультиплет, 2H); 2,44-2,39 (мультиплет, 2H); 2,17-2,09 (мультиплет, 2H); 2,06-1,98 (мультиплет, 2H); 1,82-1,71 (мультиплет, 2H); 1,71-1,65 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 408,16; одержано m/z: 409,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 84: 2-[4-(піролідін-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



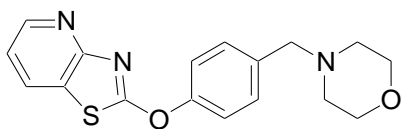
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,44-7,39 (мультиплет, 2H); 7,38-7,33 (мультиплет, 2H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,9, 1H); 3,64 (синглет, 2H); 2,58-2,48 (мультиплет, 4H); 1,85-1,76 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS: 311,11; одержано m/z: 312,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 85: 2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



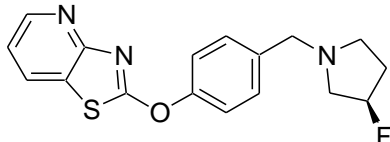
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,43-7,37 (мультиплет, 2H); 7,37-7,31 (мультиплет, 2H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,49 (синглет, 2H); 2,47-2,32 (мультиплет, 4H); 1,65-1,53 (мультиплет, 6H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS: 325,13; одержано m/z: 326,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 86: 2-[4-(морфолін-4-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



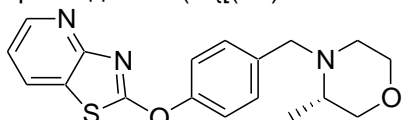
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7; 1H); 8,02 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,44-7,39 (мультиплет, 2H); 7,39-7,34 (мультиплет, 2H); 7,21 (подвійний дублет, J=7,9; 4,9, 1H); 3,75-3,69 (мультиплет, 4H); 3,52 (синглет, 2H); 2,52-2,41 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 327,14; одержано m/z: 328,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 87: 2-(4-((3R)-3-фторпіролідін-1-іл)метил)фенокси[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



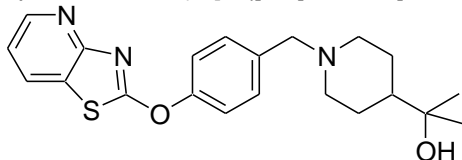
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,02 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,44-7,40 (мультиплет, 2H); 7,39-7,34 (мультиплет, 2H); 7,21 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 5,28-5,10 (мультиплет, 1H); 3,69 (дублет, J=5,3, 2H); 2,93-2,81 (мультиплет, 2H); 2,81-2,69 (мультиплет, 1H); 2,51-2,42 (мультиплет, 1H); 2,25-2,02 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>OS: 329,10; одержано m/z: 330,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 88: 2-(4-((3S)-3-метилморфолін-4-іл)метил)фенокси[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



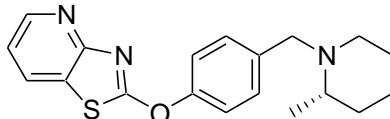
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,43-7,39 (мультиплет, 2H); 7,38-7,34 (мультиплет, 2H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,06 (дублет, J=13,4, 1H); 3,77-3,68 (мультиплет, 2H); 3,64-3,55 (мультиплет, 1H); 3,36-3,28 (мультиплет, 1H); 3,17 (дублет, J=13,4, 1H); 2,65-2,58 (мультиплет, 1H); 2,55-2,47 (мультиплет, 1H); 2,26-2,15 (мультиплет, 1H); 1,08 (дублет, J=6,3, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 341,12; одержано m/z: 342,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 89: 2-(1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл)пропан-2-ол



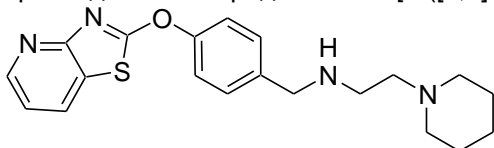
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,41-7,37 (мультиплет, 2H); 7,37-7,33 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,51 (синглет, 2H); 3,01-2,93 (мультиплет, 2H); 1,98-1,88 (мультиплет, 2H); 1,77-1,69 (мультиплет, 2H); 1,45-1,35 (мультиплет, 2H); 1,33-1,28 (мультиплет, 1H); 1,18 (синглет, 6H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 383,17; одержано m/z: 384,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 90: 2-(4-((2S)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)фенокси[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,00 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,42-7,38 (мультиплет, 2H); 7,36-7,31 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,05-3,95 (мультиплет, 1H); 3,26-3,17 (мультиплет, 1H); 2,79-2,71 (мультиплет, 1H); 2,41-2,30 (мультиплет, 1H); 2,04-1,94 (мультиплет, 1H); 1,72-1,61 (мультиплет, 2H); 1,52-1,23 (мультиплет, 4H); 1,21-1,13 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS: 339,14; одержано m/z: 340,1 [M+H]<sup>+</sup>.

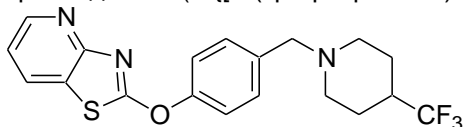
Приклад 91: 2-піперидин-1-іл-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,03 (подвійний дублет,

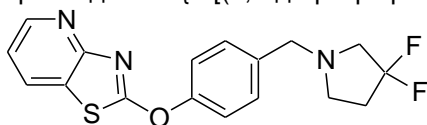
J=7,9; 1,7, 1H); 7,45-7,36 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,86 (синглет, 2H); 2,74 (триплет, J=6,2, 2H); 2,49 (триплет, J=6,2, 2H); 2,39 (широкий синглет, 4H); 1,82 (широкий синглет, 1H); 1,63-1,54 (мультиплет, 4H); 1,49-1,41 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS: 368,17; одержано m/z: 369,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Приклад 92: 2-{4-[[4-(трифторметил)піперидин-1-іл]метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



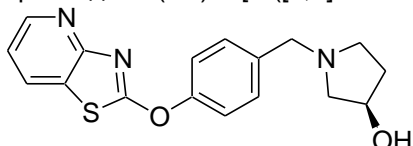
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,02 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,42-7,34 (мультиплет, 4H); 7,21 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,53 (синглет, 2H); 2,99 (дублет, J=11,7, 2H); 2,07-2,00 (мультиплет, 1H); 1,97 (подвійний триплет, J=12,0; 2,3, 2H); 1,87-1,81 (мультиплет, 2H); 1,70-1,59 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS: 393,11; одержано m/z: 394,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Приклад 93: 2-{4-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



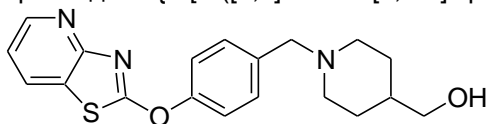
15 <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,02 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,42-7,36 (мультиплет, 4H); 7,21 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,66 (синглет, 2H); 2,91 (триплет, J=13,2, 2H); 2,76 (триплет, J=6,9, 2H); 2,34-2,26 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OS: 347,09; одержано m/z: 348,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 94: (3R)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піролідин-3-ол



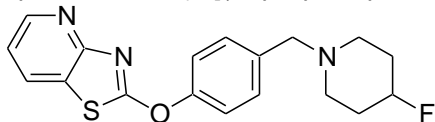
20 <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,82; 1,65, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,41 (дублет, J=8,7, 2H); 7,38-7,35 (мультиплет, 2H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,39-4,33 (мультиплет, 1H); 3,67 (синглет, 2H); 2,92-2,84 (мультиплет, 1H); 2,69 (дублет, J=9,96, 1H); 2,58 (подвійний дублет, J=10,0; 5,1, 1H); 2,37-2,32 (мультиплет, 1H); 2,25-2,15 (мультиплет, 1H); 1,90-1,72 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 327,10; одержано m/z: 328,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Приклад 95: {1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}метанол



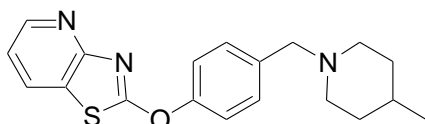
30 <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,39 (дублет, J=8,6, 2H); 7,37-7,34 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,53-3,50 (мультиплет, 4H); 2,96-2,87 (мультиплет, 2H); 1,99 (подвійний триплет, J=11,7; 2,3, 2H); 1,73 (дублет, J=13,0, 2H); 1,60-1,47 (мультиплет, 2H); 1,34-1,26 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 355,14; одержано m/z: 356,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 96: 2-{4-[(4-фторпіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



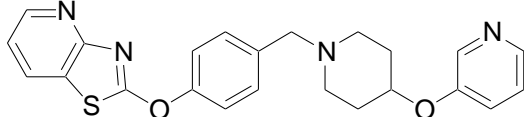
35 <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,40 (дублет, J=8,6, 2H); 7,37-7,35 (мультиплет, 2H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,6, 1H); 4,76-4,61 (мультиплет, 1H); 3,52 (синглет, 2H); 2,65-2,56 (мультиплет, 2H); 2,42-2,34 (мультиплет, 2H); 1,96-1,83 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>OS: 343,12; одержано m/z: 344,1 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Приклад 97: 2-{4-[(4-метилпіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



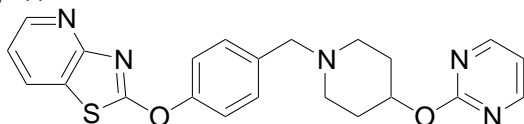
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,03 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,44-7,39 (мультиплет, 2H); 7,39-7,34 (мультиплет, 2H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,52 (синглет, 2H); 2,92-2,83 (мультиплет, 2H); 2,02-1,92 (мультиплет, 2H); 1,68-1,58 (мультиплет, 3H); 1,33-1,21 (мультиплет, 2H); 0,94 (дублет, J=6,4, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS: 339,14; одержано m/z: 340,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 98: 2-(4-([4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил)фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



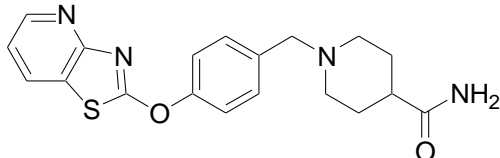
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,34-8,29 (мультиплет, 1H); 8,22-8,17 (мультиплет, 1H); 8,02 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,44-7,38 (мультиплет, 2H); 7,38-7,34 (мультиплет, 2H); 7,22-7,17 (мультиплет, 3H); 4,45-4,31 (мультиплет, 1H); 3,56 (синглет, 2H); 2,82-2,69 (мультиплет, 2H); 2,41-2,27 (мультиплет, 2H); 2,06-1,96 (мультиплет, 2H); 1,91-1,79 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 418,16; одержано m/z: 419,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 99: 2-(4-([4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил)фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



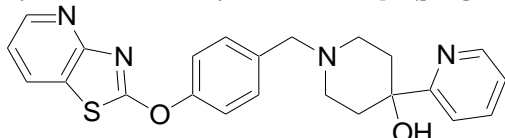
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,50 (дублет, J=4,8, 2H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,46-7,39 (мультиплет, 2H); 7,39-7,33 (мультиплет, 2H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,90 (триплет, J=4,8, 1H); 5,15-5,03 (мультиплет, 1H); 3,56 (синглет, 2H); 2,88-2,73 (мультиплет, 2H); 2,44-2,29 (мультиплет, 2H); 2,13-2,01 (мультиплет, 2H); 1,99-1,88 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 419,15; одержано m/z: 420,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 100: 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід



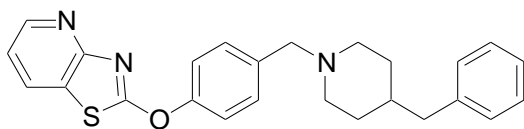
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,42-7,33 (мультиплет, 4H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 5,50-5,34 (мультиплет, 1H); 5,28-5,14 (мультиплет, 1H); 3,52 (синглет, 2H); 3,00-2,88 (мультиплет, 2H); 2,25-2,13 (мультиплет, 1H); 2,07-1,98 (мультиплет, 2H); 1,94-1,84 (мультиплет, 2H); 1,84-1,72 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 368,13; одержано m/z: 369,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 101: 4-піридин-2-іл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол



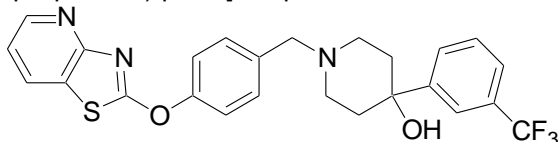
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,53-8,49 (мультиплет, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,76-7,68 (мультиплет, 1H); 7,47 (дублет, J=8,5, 2H); 7,43 (дублет, J=8,0, 1H); 7,39-7,35 (мультиплет, 2H); 7,23-7,16 (мультиплет, 2H); 3,63 (синглет, 2H); 2,92-2,81 (мультиплет, 2H); 2,65-2,53 (мультиплет, 2H); 2,20-2,07 (мультиплет, 2H); 1,70-1,60 (мультиплет, 2H); 1,30-1,21 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 418,15; одержано m/z: 419,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 102: 2-(4-([4-бензилпіперидин-1-іл]метил)фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



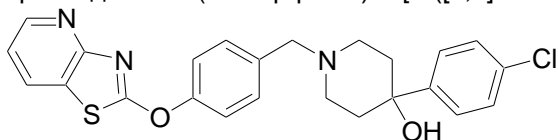
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,00 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,41-7,31 (мультиплет, 4H); 7,31-7,24 (мультиплет, 2H); 7,22-7,17 (мультиплет, 2H); 7,17-7,12 (мультиплет, 2H); 3,49 (синглет, 2H); 2,94-2,76 (мультиплет, 2H); 2,54 (дублет, J=7,0, 2H); 1,91 (подвійний триплет, J=11,6; 2,2, 2H); 1,63-1,56 (мультиплет, 3H); 1,32 (дублет подвійних дублетів, J=15,4; 12,2; 3,8, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 415,17; одержано m/z: 416,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 103: 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол



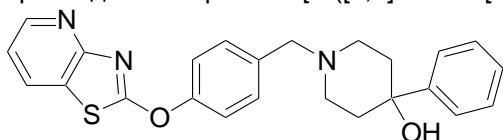
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,02 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,82 (синглет, 1H); 7,72 (дублет, J=7,6, 1H); 7,55-7,46 (мультиплет, 2H); 7,47-7,42 (мультиплет, 2H); 7,40-7,35 (мультиплет, 2H); 7,21 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,61 (синглет, 2H); 2,92-2,74 (мультиплет, 2H); 2,49 (подвійний триплет, J=12,0; 2,4, 2H); 2,18 (подвійний триплет, J=13,2; 4,5, 2H); 1,79-1,75 (мультиплет, 1H); 1,75-1,72 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 485,14; одержано m/z: 486,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 104: 4-(4-хлорфеніл)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,03 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,50-7,40 (мультиплет, 4H); 7,40-7,33 (мультиплет, 2H); 7,33-7,29 (мультиплет, 2H); 7,21 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,65-3,56 (мультиплет, 2H); 2,86-2,75 (мультиплет, 2H); 2,57-2,43 (мультиплет, 2H); 2,20-2,07 (мультиплет, 2H); 1,82-1,69 (мультиплет, 2H); 0,92-0,75 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCl: 451,11; одержано m/z: 452,1 [M+H]<sup>+</sup>.

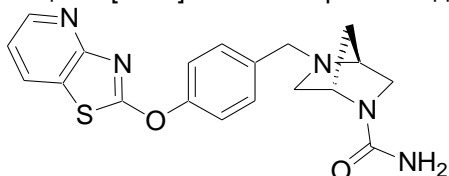
Приклад 105: 4-феніл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,02 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,57-7,51 (мультиплет, 2H); 7,47-7,43 (мультиплет, 2H); 7,40-7,34 (мультиплет, 4H); 7,30-7,26 (мультиплет, 1H); 7,21 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,62 (синглет, 2H); 2,87-2,75 (мультиплет, 2H); 2,59-2,47 (мультиплет, 2H); 2,25-2,13 (мультиплет, 2H); 1,85-1,72 (мультиплет, 2H); 0,93-0,79 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 417,17; одержано m/z: 418,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклади 106-107 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 82, але використовуючи для проведення реакцій температуру 50 °C замість кімнатної температури.

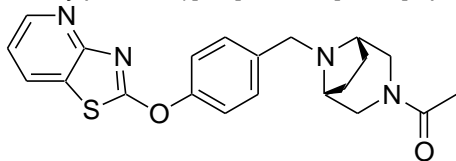
Приклад 106: (1*S*, 4*S*)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,48 (подвійний дублет, J=4,9; 1,6, 1H); 8,29 (подвійний дублет, J=8,0; 1,6, 1H); 7,56-7,48 (мультиплет, 2H); 7,43-7,36 (мультиплет, 2H); 7,33 (подвійний дублет, J=8,0; 4,9, 1H); 3,81 (синглет, 2H); 3,67-3,48 (мультиплет, 2H); 3,28-3,19 (мультиплет, 2H); 2,92-

2,87 (мультиплет, 1H); 2,78-2,65 (мультиплет, 1H); 2,00-1,93 (мультиплет, 1H); 1,81-1,73 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{19}H_{19}N_5O_2S$ : 381,13; одержано  $m/z$ : 382,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 107: мезо-2-(4-([3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил)фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин

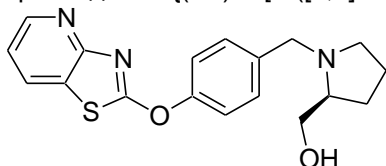


5

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,48 (подвійний дублет,  $J=4,9$ ; 1,6, 1H); 8,29 (подвійний дублет,  $J=8,0$ ; 1,6, 1H); 7,60-7,52 (мультиплет, 2H); 7,43-7,38 (мультиплет, 2H); 7,34 (подвійний дублет,  $J=8,0$ ; 4,9, 1H); 4,11 (дублет,  $J=11,8$ , 1H); 3,63 (синглет, 2H); 3,61-3,55 (мультиплет, 1H); 3,42-3,35 (мультиплет, 1H); 3,29-3,21 (мультиплет, 2H); 2,89 (дублет,  $J=12,8$ , 1H); 2,08 (синглет, 3H); 1,73-1,64 (мультиплет, 2H); 1,63-1,53 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{22}N_4O_2S$ : 394,15; одержано  $m/z$ : 395,1  $[M+H]^+$ .

10

Приклад 108: {(2*S*)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піролідін-2-іл}метанол



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 82, але з наступними змінами умов проведення реакцій: утворення іміну проводили при кімнатній температурі протягом 8 годин з подальшим нагріванням до температури 80 °C протягом ночі, потім в одержану суміш додавали триацетоксиборгідрид натрію.

15

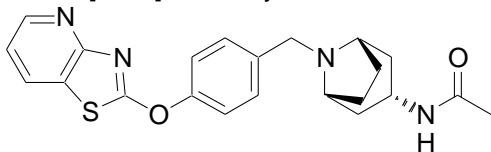
$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,58 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,04 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,42-7,37 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 4,03 (дублет,  $J=13,2$ , 1H); 3,71 (подвійний дублет,  $J=10,8$ ; 3,5, 1H); 3,52-3,39 (мультиплет, 2H); 3,09-2,98 (мультиплет, 1H); 2,85-2,72 (мультиплет, 1H); 2,37-2,28 (мультиплет, 1H); 2,03-1,92 (мультиплет, 1H); 1,92-1,83 (мультиплет, 1H); 1,80-1,69 (мультиплет, 2H); 1,69-1,52 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{18}H_{19}N_3O_2S$ : 341,12; одержано  $m/z$ : 342,1  $[M+H]^+$ .

20

Приклади 109-111 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 82, але з наступними змінами умов проведення реакцій: утворення іміну проводили при кімнатній температурі протягом 12 годин, потім в одержану суміш додавали триацетоксиборгідрид натрію.

25

Приклад 109: мезо-*N*-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід

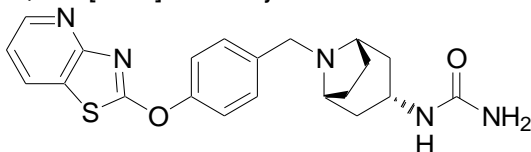


30

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,58 (подвійний дублет,  $J=4,7$ ; 1,4, 1H); 8,03 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,6, 1H); 7,48-7,44 (мультиплет, 2H); 7,39-7,35 (мультиплет, 2H); 7,22 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 5,28-5,21 (мультиплет, 1H); 4,23-4,11 (мультиплет, 1H); 3,57 (синглет, 2H); 3,27-3,20 (мультиплет, 2H); 2,09-2,02 (мультиплет, 2H); 1,96 (синглет, 3H); 1,90-1,80 (мультиплет, 2H); 1,80-1,72 (мультиплет, 2H); 1,58-1,47 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{24}N_4O_2S$ : 408,2; одержано  $m/z$ : 409,2  $[M+H]^+$ .

35

Приклад 110: мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}сечовина

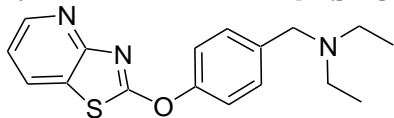


40

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,59 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,6, 1H); 8,04 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,6, 1H); 7,48-7,44 (мультиплет, 2H); 7,39-7,34 (мультиплет, 2H); 7,23 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 4,49-4,40 (мультиплет, 1H); 4,26 (синглет, 2H); 4,03-3,87 (мультиплет, 1H); 3,57 (синглет, 2H); 3,29-3,20 (мультиплет, 2H); 2,10-2,03 (мультиплет, 2H); 1,95-1,83 (мультиплет,

2H); 1,80-1,71 (мультиплет, 2H); 1,55-1,49 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{23}N_5O_2S$ : 409,16; одержано  $m/z$ : 410,1  $[M+H]^+$ .

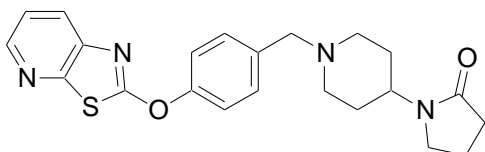
Приклад 111: N-етил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 82, але з додаванням оцтової кислоти.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,44-7,32 (мультиплет, 4H); 7,19 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 3,59 (синглет, 2H); 2,54 (квартет,  $J=7,1$ , 4H); 1,06 (триплет,  $J=7,1$ , 6H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{17}H_{19}N_3OS$ : 313,12; одержано  $m/z$ : 314,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 112: 1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он

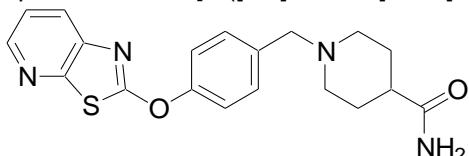


До розчину гідрохлориду 2-[4-(хлорметил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-b]піридину (70 мг, 0,223 ммоль) і 1-піперидин-4-ілпіролідин-2-ону (64 мг, 0,379 ммоль, 1,7 екв.) в  $CH_3CN$  (1,3 мл) додавали  $Et_3N$  (110 мкл, 0,759 ммоль, 3,4 екв.). Одержану суміш перемішували при температурі 60 °С протягом 6 годин. Одержаний розчин потім охолоджували до кімнатної температури, відфільтровували і очищали, використовуючи препаративну вискоєфективну рідинну хроматографію з оберненими фазами, одержуючи шукану сполуку у вигляді твердої речовини кремового кольору (52 мг, 57 %).

$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $DMSO-d_6$ ): 8,45 (подвійний дублет,  $J=4,7$ ; 1,5, 1H); 8,09 (подвійний дублет,  $J=8,1$ ; 1,5, 1H); 7,50 (подвійний дублет,  $J=8,2$ ; 4,8, 1H); 7,47-7,40 (мультиплет, 4H); 3,80-3,69 (мультиплет, 1H); 3,52 (синглет, 2H); 3,35-3,29 (мультиплет, 2H); 2,91-2,85 (мультиплет, 2H); 2,20 (триплет,  $J=8,1$ , 2H); 2,07-2,00 (мультиплет, 2H); 1,94-1,85 (мультиплет, 2H); 1,73-1,62 (мультиплет, 2H); 1,54-1,48 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{24}N_4O_2S$ : 408,16; одержано  $m/z$ : 409,2  $[M+H]^+$ .

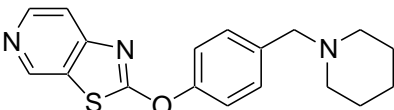
Приклади 113-115 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 112.

Приклад 113: 1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід



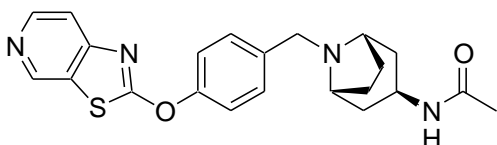
$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,42-8,37 (мультиплет, 1H); 7,99 (подвійний дублет,  $J=8,2$ ; 1,5, 1H); 7,53-7,42 (мультиплет, 3H); 7,41-7,33 (мультиплет, 2H); 3,61 (синглет, 2H); 3,03-2,92 (мультиплет, 2H); 2,32-2,05 (мультиплет, 3H); 1,86-1,72 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{19}H_{20}N_4O_2S$ : 368,13; одержано  $m/z$ : 369,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 114: 2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-c]піридин



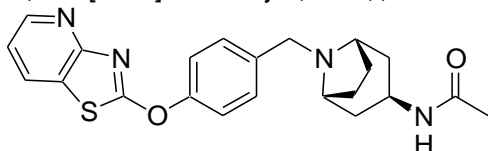
$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,92 (синглет, 1H); 8,56 (дублет,  $J=5,6$ , 1H); 7,62 (дублет,  $J=5,6$ , 1H); 7,43 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 7,32-7,26 (мультиплет, 2H); 3,50 (синглет, 2H); 2,40 (широкий синглет, 4H); 1,62-1,57 (мультиплет, 4H); 1,48-1,44 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{18}H_{19}N_3OS$ : 325,13; одержано  $m/z$ : 326,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 115: мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-c]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,91 (дублет, J=0,8, 1H); 8,56 (дублет, J=5,6, 1H); 7,62 (подвійний дублет, J=5,6; 0,8, 1H); 7,50-7,46 (мультиплет, 2H); 7,33-7,29 (мультиплет, 2H); 5,79 (широкий дублет, J=6,4, 1H); 4,13 (подвійний дублет, J=7,0, 1H); 3,56 (синглет, 2H); 3,21 (широкий синглет, 2H); 2,26-2,20 (мультиплет, 2H); 2,17-2,14 (мультиплет, 2H); 1,97 (синглет, 3H); 1,81-1,75 (мультиплет, 2H); 1,62 (широкий синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 408,16; одержано m/z: 409,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 116: мезо-N-[(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід



До суспензії гідрохлориду 2-[4-(хлорметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридину (14,7 г, 1,0 екв.) в CH<sub>3</sub>CN (0,2 М) послідовно додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,6 г, порошок, крупність 325; 2,1 екв.) і мезо-N-[(3-ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід (8,7 г, 51 ммоль, 1,1 екв.). Останню сполуку синтезували, як описано в даній заявці, також вона випускається серійно. Одержану суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 3 годин, а потім давали охолонути до кімнатної температури. Частина продукту випала в осад і була розчинена зворотню шляхом додавання CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 М відносно вихідної речовини). Нерозчинну неорганічну сіль потім відфільтровували і промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Одержаний фільтрат концентрували і залишок розділяли між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2,0 моль/л) (Обробку водою використовували для видалення можливих залишків неорганічної солі, що може виявитися зайвим. Фільтрація K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в гарячому стані і пряма перекристалізація можуть спростити процедуру виділення продукту). Відділену органічну фазу висушували, концентрували і перекристалізовували з гарячого CH<sub>3</sub>CN (0,4 М відносно вихідної речовини), одержуючи шуканий продукт. Маточний розчин концентрували і ще раз перекристалізовували з гарячого CH<sub>3</sub>CN, одержуючи ще одну порцію продукту. Об'єднанням двох порцій одержували шукану сполуку з виходом 89 %.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,02 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,47-7,42 (мультиплет, 2H); 7,37-7,33 (мультиплет, 2H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 5,82 (дублет, J=6,8, 1H); 4,12 (квартет, J=6,8, 1H); 3,54 (синглет, 2H); 3,20 (синглет, 2H); 2,30-2,10 (мультиплет, 4H); 1,97 (синглет, 3H); 1,82-1,74 (мультиплет, 2H); 1,62-1,56 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 408,16; одержано m/z: 409,2 [M+H]<sup>+</sup>.

У деяких варіантах здійснення шукану речовину синтезували таким чином:

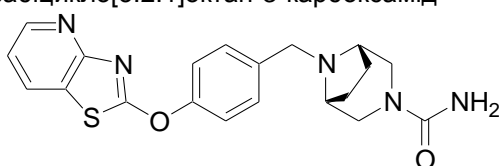
Карбонат калію (3,096 кг, 22,4 моль) і мезо-N-[(3-ендо)-8-(4-гідроксибензил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід (1,741 кг, 5,60 моль) додавали в ацетонітрил (23,939 кг). Одержану білу суспензію перемішували при температурі 60 °С протягом 90 хвилин. Потім за один прийом додавали гідрохлорид 2-хлортіазолопіридину (1,275 кг, 6,16 моль), при цьому колір суміші змінився на червонувато-рожевий. Через 4 години температуру суміші підвищували до 63 °С, після чого суміш витримували при цих умовах протягом 16 годин, потім підвищували температуру до 70 °С, і витримували суміш ще 3 години. Солі видаляли фільтруванням (при температурі 70 °С), осад, що залишився на фільтрі, промивали гарячим ацетонітрилом (5,0 кг). Одержаний фільтрат концентрували, відганяючи (при температурі 50 °С in vacuo) 8,1 кг розчинника. Одержану суспензію за 90 хвилин охолоджували до температури 20 °С, потім за 2 години охолоджували до температури 0 °С. Після витримання протягом 2 годин при температурі 0 °С шуканий продукт відділяли центрифугуванням, промивали ацетонітрилом (5,66 кг) і висушували in vacuo при температурі 60 °С. Вихід: 1,696 кг твердої речовини сірувато-рожевого кольору (74 %).

У деяких варіантах здійснення сукцинатні солі синтезували таким чином: мезо-N-[(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло-[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід (950 г, 2,08 моль) розчиняли в ацетоні (22,20 кг) при нагріванні із зворотним холодильником. Одержаний червоний розчин відфільтровували і перемішували при температурі 50-55 °С. Янтарну кислоту (261 г, 2,21 моль) розчиняли в ацетоні (3,905 кг) при температурі 50 °С. Одержаний прозорий

розчин додавали до розчину мезо-N-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетаміду протягом 10 хвилин. Після перемішування протягом 10 хвилин при температурі 50 °C додавали кристали-зародки сукцинату мезо-N-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетаміду, тим самим починаючи кристалізацію. Одержану суміш витримували при температурі 50 °C протягом 2 годин, потім охолоджували до 0 °C зі швидкістю 12 °C/годину і протягом ночі витримували при температурі 0 °C. Сукцинатну сіль шуканої сполуки, що утворилася, відділяли центрифугуванням, промивали ацетоном (5,0 кг, охолоджений до 0 °C) і висушували in vacuo при температурі 50 °C. Вихід: 1047 г твердої речовини сірувато-білого кольору (95 %).

У деяких варіантах здійснення солі позначеної вище сполуки синтезували шляхом додавання малонової кислоти (1 екв.) до сполуки в суміші метанол/метилетилкетон, додавання бензойної кислоти (1 екв.) до сполуки в суміші метанол/ацетонітрил або додавання янтарної кислоти (1 екв.) до сполуки в ацетоні, одержуючи відповідно малонат, бензоат або сукцинат. Ряд варіантів здійснення сполук, що складають предмет даного винаходу, одержували у вигляді гідроклоридів, фосфатів або сульфатів, які визначали як сольватовані солі. Інші варіанти здійснення одержували у вигляді фумаратів.

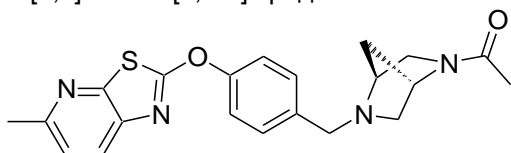
Приклад 117: мезо-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 116.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,48 (подвійний дублет, J=4,9, 1,6, 1H), 8,29 (подвійний дублет, J=8,0, 1,6, 1H), 7,60-7,52 (мультиплет, 2H), 7,43-7,37 (мультиплет, 2H), 7,34 (подвійний дублет, J=8,0, 4,9, 1H), 3,72-3,47 (мультиплет, 4H), 3,27-3,19 (мультиплет, 2H), 3,12-3,04 (мультиплет, 2H), 2,13-2,03 (мультиплет, 2H), 1,75-1,65 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 395,14; одержано m/z: 396,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 118: 2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси)-5-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин

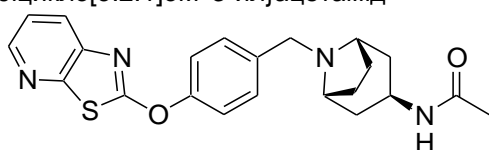


До 4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)феноляту натрію (170 мг, 0,63 ммоль) додавали 2-хлор-5-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин (117 мг, 0,63 ммоль) і DMF (6,3 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 16 годин, потім відфільтровували і очищали, використовуючи препаративну вискоєфективну рідинну хроматографію з оберненими фазами, одержуючи шукану сполуку (140 мг, 56 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,81 (дублет, J=8,2, 1H); 7,46-7,39 (мультиплет, 2H); 7,33-7,28 (мультиплет, 2H); 7,18 (дублет, J=8,3, 1H); 4,79 (синглет, 0,5H); 4,24 (синглет, 0,5H); 3,82-3,72 (мультиплет, 2,5H); 3,60-3,53 (мультиплет, 1,5H); 3,30 (дублет подвійних дублетів, J=13,3; 10,3; 2,1, 1H); 3,02 (подвійний дублет, J=9,5; 2,1, 0,5H); 2,85 (подвійний дублет, J=9,7; 2,2, 0,5H); 2,78 (дублет, J=9,7, 0,5H); 2,61 (синглет, 3H); 2,57 (подвійний дублет, J=9,5; 1,2, 0,5H); 2,08 (синглет, 1,5H); 2,03-1,96 (мультиплет, 2H); 1,91 (дублет, J=9,8, 0,5H); 1,81 (дублет, J=9,7, 0,5H); 1,67 (дублет, J=10,0, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 394,15; одержано m/z: 395,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклади 119-128 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 118.

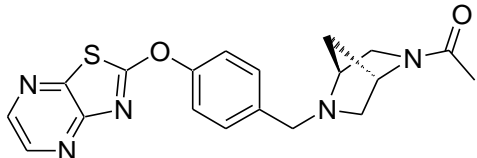
Приклад 119: мезо-N-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,42 (подвійний дублет, J=4,8; 1,5, 1H); 7,95 (подвійний дублет,

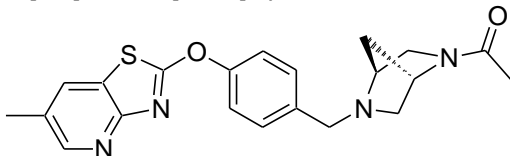
J=8,1; 1,5, 1H); 7,48 (дублет, J=8,6, 2H); 7,36-7,33 (мультиплет, 1H); 7,31 (дублет, J=8,6, 2H); 5,84 (широкий синглет, 1H); 4,16-4,12 (мультиплет, 1H); 3,57 (синглет, 2H); 3,23 (широкий синглет, 2H); 2,25-2,21 (мультиплет, 2H); 2,18-2,16 (мультиплет, 2H); 1,98 (синглет, 3H); 1,81-1,77 (мультиплет, 2H); 1,63-1,61 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 408,16; одержано m/z: 409,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 120: 2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин



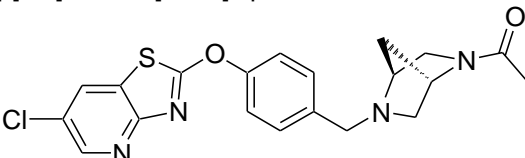
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,55-8,51 (мультиплет, 1H); 8,38-8,34 (мультиплет, 1H); 7,49-7,44 (мультиплет, 2H); 7,39-7,34 (мультиплет, 2H); 4,81 (синглет, 0,5H); 4,27 (синглет, 0,5H); 3,83-3,75 (мультиплет, 2,5H); 3,62-3,56 (мультиплет, 1,5H); 3,35 (подвійний дублет, J=9,3; 2,2, 0,5H); 3,30 (подвійний дублет, J=11,5; 1,8, 0,5H); 3,03 (подвійний дублет, J=9,5; 1,9, 0,5H); 2,87 (подвійний дублет, J=9,7; 2,0, 0,5H); 2,81 (дублет, J=9,6, 0,5H); 2,58 (дублет, J=9,4, 0,5H); 2,11 (синглет, 1,5H); 2,04-2,00 (мультиплет, 2H); 1,93 (дублет, J=10,2, 0,5H); 1,84 (дублет, J=10,0, 0,5H); 1,70 (дублет, J=9,8, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 381,13; одержано m/z: 382,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 121: 2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



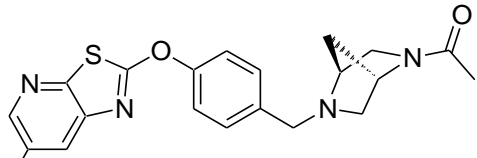
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (синглет, 1H); 7,84 (синглет, 1H); 7,45-7,35 (мультиплет, 4H); 4,81 (синглет, 0,5H); 4,26 (синглет, 0,5H); 3,81-3,73 (мультиплет, 2,5H); 3,61-3,54 (мультиплет, 1,5H); 3,34 (подвійний дублет, J=9,4; 2,3, 0,5H); 3,29 (подвійний дублет, J=11,4; 1,9, 0,5H); 3,03 (подвійний дублет, J=9,5; 2,1, 0,5H); 2,86 (подвійний дублет, J=9,7; 2,1, 0,5H); 2,80 (дублет, J=9,7, 0,5H); 2,57 (дублет, J=9,7, 0,5H); 2,45 (синглет, 3H); 2,11 (синглет, 1,5H); 2,04-1,99 (мультиплет, 2H); 1,93 (дублет, J=9,9, 0,5H); 1,83 (дублет, J=9,4, 0,5H); 1,68 (дублет, J=9,9, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 394,15; одержано m/z: 395,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 122: 2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,53-8,51 (мультиплет, 1H); 8,02 (триплет, J=2,02, 1H); 7,47-7,41 (мультиплет, 2H); 7,39-7,34 (мультиплет, 2H); 4,81 (синглет, 0,5H); 4,26 (синглет, 0,5H); 3,82-3,74 (мультиплет, 2,5H); 3,62-3,54 (мультиплет, 1,5H); 3,35 (подвійний дублет, J=9,3; 2,1, 0,5H); 3,29 (подвійний дублет, J=11,4; 1,6, 0,5H); 3,03 (подвійний дублет, J=9,6; 2,0, 0,5H); 2,86 (подвійний дублет, J=9,7; 2,0, 0,5H); 2,80 (дублет, J=9,7, 0,5H); 2,57 (дублет, J=9,6, 0,5H); 2,11 (синглет, 1,5H); 2,05-1,99 (мультиплет, 2H); 1,93 (дублет, J=9,7, 0,5H); 1,83 (дублет, J=9,7, 0,5H); 1,69 (дублет, J=9,9, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 414,09; одержано m/z: 415,1 [M+H]<sup>+</sup>.

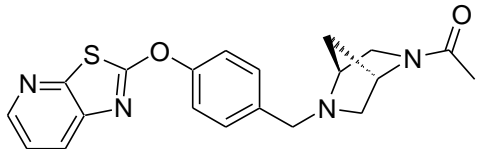
Приклад 123: 2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси-6-фтор[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,33 (дублет, J=2,5, 1H); 7,69 (подвійний дублет, J=9,1; 2,6, 1H); 7,50-7,44 (мультиплет, 2H); 7,35-7,30 (мультиплет, 2H); 4,81 (синглет, 0,5H); 4,26 (синглет, 0,5H);

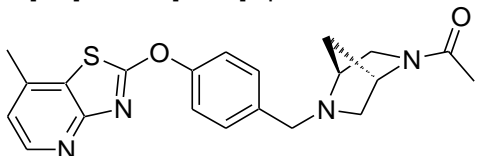
3,83-3,75 (мультиплет, 2,5H); 3,63-3,56 (мультиплет, 1,5 H); 3,33 (дублет подвійних дублетів, J=13,2; 10,3; 2,0, 1H); 3,04 (подвійний дублет, J=9,5; 2,0, 0,5H); 2,86 (подвійний дублет, J=9,7; 2,1, 0,5H); 2,79 (дублет, J=9,7, 0,5H); 2,58 (дублет, J=9,0, 0,5H); 2,12-2,07 (мультиплет, 1,75H); 2,04-1,99 (мультиплет, 2,25H); 1,94 (дублет, J=9,9, 0,5H); 1,83 (дублет, J=9,7, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 398,12; одержано m/z: 399,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 124: 2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин



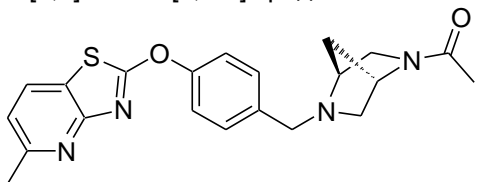
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,45-8,41 (мультиплет, 1H); 7,95 (подвійний дублет, J=8,1; 1,6, 1H); 7,49-7,44 (мультиплет, 2H); 7,37-7,31 (мультиплет, 3H); 4,81 (синглет, 0,5H); 4,26 (синглет, 0,5H); 3,83-3,75 (мультиплет, 2,5H); 3,62-3,56 (мультиплет, 1,5H); 3,35 (подвійний дублет, J=9,3; 2,3, 0,5H); 3,30 (подвійний дублет, J=11,4; 2,0, 0,5H); 3,04 (подвійний дублет, J=9,6; 2,1, 0,5H); 2,87 (подвійний дублет, J=9,7; 2,2, 0,5H); 2,80 (дублет, J=9,7, 0,5H); 2,58 (подвійний дублет, J=9,5; 1,2, 0,5H); 2,11 (синглет, 1,5H); 2,05-2,00 (мультиплет, 2H); 1,93 (дублет, J=10,0, 0,5H); 1,83 (дублет, J=9,7, 0,5H); 1,69 (дублет, J=9,9, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 380,13; одержано m/z: 381,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 125: 2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



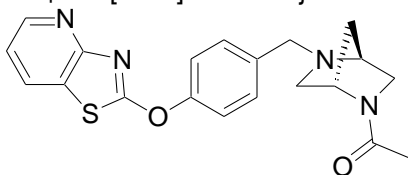
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,46 (подвійний дублет, J=5,0; 1,0, 1H); 7,46-7,36 (мультиплет, 4H); 7,06-7,03 (мультиплет, 1H); 4,81 (синглет, 0,5H); 4,26 (синглет, 0,5H); 3,82-3,75 (мультиплет, 2,5H); 3,61-3,55 (мультиплет, 1,5H); 3,35 (подвійний дублет, J=9,3; 2,3, 0,5H); 3,30 (подвійний дублет, J=11,4; 2,0, 0,5H); 3,03 (подвійний дублет, J=9,6; 2,1, 0,5H); 2,86 (подвійний дублет, J=9,7; 2,2, 0,5H); 2,81 (дублет, J=9,9, 0,5H); 2,58 (подвійний дублет, J=9,5; 1,2, 0,5H); 2,52 (синглет, 3H); 2,11 (синглет, 1,5H); 2,05-1,99 (мультиплет, 2H); 1,93 (дублет, J=10,0, 0,5H); 1,83 (дублет, J=9,9, 0,5H); 1,69 (дублет, J=10,0, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 394,15; одержано m/z: 395,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 126: 2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси-5-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,91 (подвійний дублет, J=8,1; 1,9, 1H); 7,44-7,36 (мультиплет, 4H); 7,10 (подвійний дублет, J=8,1; 1,7, 1H); 4,81 (синглет, 0,5H); 4,26 (синглет, 0,5H); 3,77 (дублет, J=15,5, 2,5H); 3,60-3,54 (мультиплет, 1,5H); 3,34 (подвійний дублет, J=9,3; 2,3, 0,5H); 3,29 (подвійний дублет, J=11,5; 2,0, 0,5H); 3,02 (подвійний дублет, J=9,6; 2,1, 0,5H); 2,86 (подвійний дублет, J=9,7; 2,2, 0,5H); 2,81 (дублет, J=9,7; 0,5H); 2,64 (синглет, 3H); 2,57 (подвійний дублет, J=9,6; 1,2, 0,5H); 2,11 (синглет, 1,5H); 2,04-1,99 (мультиплет, 2H); 1,92 (дублет, J=9,9, 0,5H); 1,82 (дублет, J=9,7, 0,5H); 1,68 (дублет, J=9,8, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 394,15; одержано m/z: 395,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 127: 1-((1S, 4S)-5-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)етанон



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,49 (дублет, J=4,9; 1,6, 1H); 8,29 (дублет, J=8,0; 1,6, 1H); 7,57-

7,48 (мультиплет, 2H); 7,43-7,37 (мультиплет, 2H); 7,34 (подвійний дублет, J=8,0; 4,9, 1H); 4,63 (синглет, 0,5H); 4,48 (синглет, 0,5H); 3,90-3,77 (мультиплет, 2H); 3,71 (подвійний дублет, J=9,8; 2,3, 1H); 3,67-3,58 (мультиплет, 1,5H); 3,44 (подвійний дублет, J=9,8; 2,3, 0,5H); 3,26 (подвійний дублет, J=11,4; 2,0, 0,5H); 2,97 (подвійний дублет, J=9,9; 2,2, 0,5H); 2,88 (подвійний дублет, J=9,8; 2,2, 0,5H); 2,74-2,63 (мультиплет, 1H); 2,11 (синглет, 1,5H); 2,03 (синглет, 1,5H); 1,98 (дублет, J=10,1, 0,5H); 1,84 (дублет, J=10,1, 0,5H); 1,75 (дублет, J=10,1, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 380,13; одержано m/z: 381,1 [M+H]<sup>+</sup>.

У деяких методах шукана сполука була синтезована з використанням наступної процедури:

Стадія А: 4-(тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)-бензальдегід

У круглодонну тригорлу колбу об'ємом 1 л, оснащену механічною мішалкою, клапаном подачі газоподібного азоту і термпарним датчиком, поміщали 2-хлортіазоло[4,5-b]піридин (51,41 г, 0,248 моль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38,0 г, 0,275 моль) і CH<sub>3</sub>CN (400 мл). Одержаний суміші дали вистоятися при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім в реакційну суміш послідовно додавали 4-гідроксибензальдегід (30,4 г, 0,248 моль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38,0 г, 0,275 моль). Одержану суміш розбавляли додатковим об'ємом CH<sub>3</sub>CN (100 мл) і нагрівали із зворотним холодильником протягом 3,5 годин. Потім розчин охолоджували до температури 50 °С і відфільтровували. Неорганічний осад, що залишився на фільтрі, промивали CH<sub>3</sub>CN (2×100 мл). Промивальний розчин об'єднували з фільтратом. Потім фільтрат концентрували до початку зародкоутворювання (для цього було потрібно відігнати ~350 мл CH<sub>3</sub>CN). Одержану суміш нагрівали із зворотним холодильником і повільно охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Одержану суміш охолоджували до температури 2 °С і відфільтровували. Осад з фільтра переносили у вакуумну піч і сушили при температурі 55 °С протягом 16 годин, одержуючи 4-(тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)-бензальдегід (51,6 г, 0,201 моль) у вигляді порошку оранжево-червоного кольору. Маточний розчин концентрували і одержували додаткову порцію 4-(тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)-бензальдегіду (6,2 г, 0,024 моль) перекристалізацією з CH<sub>3</sub>CN.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 10,03 (синглет, 1H); 8,60 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,09 (подвійний дублет, J=8,0; 1,6, 1H); 8,03-7,96 (мультиплет, 2H); 7,73-7,65 (мультиплет, 2H); 7,32-7,22 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 256,03; одержано m/z: 257,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія В: 1-{(1S, 4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}етанон

У круглодонну тригорлу колбу об'ємом 1 л, обладнану магнітною мішалкою, клапаном подачі газоподібного азоту і термпарним датчиком, поміщали гідрохлорид 1-{(1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}етанону (53,3 г, 0,302 моль), DCE (250 мл) і Et<sub>3</sub>N (100 мл, 1,006 моль). Колбу нагрівали до температури 50 °С і витримували 20 хвилин. Для полегшення перемішування додатково додавали 100 мл DCE. Розчин охолоджували до температури 40 °С і через трубочку переносили в круглодонну тригорлу колбу об'ємом 2 л, обладнану механічною мішалкою, клапаном подачі газоподібного азоту і термпарним датчиком, в якій знаходився 4-(тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)-бензальдегід (51,6 г, 0,201 моль), розчинений в DCE (100 мл). Колбу об'ємом 1 л промивали DCE (100 мл). Розчинник після обполіскування додавали до реакційної суміші. Одержаний розчин темно-пурпурного кольору витримували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Після закінчення вказаного часу в одержаний розчин протягом 4 годин чотирма рівними порціями додавали триацетоксиборогідрид натрію (72,5 г, 0,342 моль). Одержаний розчин витримували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили, повільно додаючи воду (1 л) протягом 10 хвилин. Після додаткових 30 хвилин перемішування розчин відфільтровували, відділяючи шар дрібного осаду. Шари розділяли, водну фазу екстрагували DCE (1×500 мл). Відділені органічні фази об'єднували, промивали розсоллом, висушували над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували і концентрували, одержуючи сирий продукт у вигляді густого масла коричневого кольору. Одержаний сирий продукт суспендували в EtOAc (500 мл), нагрівали до температури 70 °С, а потім повільно охолоджували до кімнатної температури. Одержану суміш відфільтровували і фільтрат концентрували, одержуючи 1-{(1S, 4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}-етанон (67,2 г, 0,177 моль) у вигляді склоподібної речовини коричневого кольору. МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 380,13; одержано m/z: 381,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія С: 1-{(1S, 4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}етанону гідрохлорид

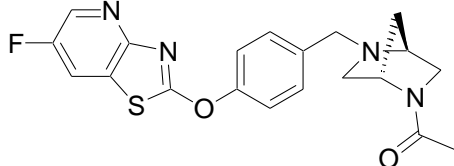
У круглодонну колбу об'ємом 500 мл, обладнану магнітною мішалкою, поміщали сирий 1-{(1S, 4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}етанон (35,1 г, 0,092 моль) і 1,25 М HCl в EtOH (73,8 мл, 0,092 моль). Одержаний розчин розбавляли

EtOH (25 мл). Розчин нагрівали до температури 50 °C протягом 20 хвилин, а потім повільно охолоджували до утворення неперемішуваної густої суміші. Одержану суміш розбавляли EtOH (100 мл) і нагрівали до температури 50 °C. Після витримання протягом 30 хвилин суміш повільно охолоджували до кімнатної температури і відфільтровували. Осад кремового кольору, що залишився на фільтрі, переносили в нагріту до 60 °C вакуумну піч і сушили протягом 16 годин. Після сушіння одержували 1-((1S, 4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)етанону гідрохлорид (29,2 г, 0,700 моль) у вигляді твердої речовини коричнево-червоного кольору. Одержану суху речовину поміщали в круглодонну колбу об'ємом 1 л, обладнану магнітною мішалкою і розбавляли ацетоном (300 мл). Одержаний розчин нагрівали до температури 55 °C і витримували 30 хвилин. Потім суміш повільно охолоджували до температури 2 °C і відфільтровували. Осад з фільтра переносили в нагріту до 70 °C вакуумну піч і сушили протягом 18 годин. У результаті одержували 1-((1S, 4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)етанону гідрохлорид (26,1 г, 0,0625 моль) у вигляді сипкого порошку кремового кольору.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,82-10,55 (мультиплет, 1H); 8,55-8,49 (мультиплет, 1H); 8,47-8,41 (мультиплет, 1H); 7,94-7,84 (мультиплет, 2H); 7,63-7,56 (мультиплет, 2H); 7,40-7,33 (мультиплет, 1H); 4,77-4,25 (мультиплет, 3H); 4,19-3,99 (мультиплет, 0,5H); 3,88-3,78 (мультиплет, 0,5H); 3,62-3,17 (мультиплет, 4H); 2,57-2,35 (мультиплет, 2H); 2,13-1,83 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 380,13; одержано m/z: 381,1 [M+H]<sup>+</sup>. Елем. аналіз: Розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: C, 57,62; H, 5,08; N, 13,44; Cl, 8,50; S, 7,69. Одержано: C, 54,97; H, 5,25; N, 12,78; Cl, 8,28; S, 7,43 (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S•1,05 H<sub>2</sub>O).

У ряді варіантів здійснення даного винаходу шукану сполуку одержували у формі солі, такої як гідрохлориди, включаючи гідратовані гідрохлориди, такі як моногідрат.

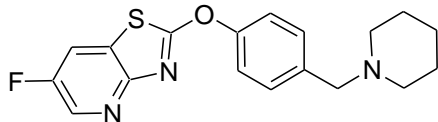
Приклад 128: 2-(4-((1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси)-6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,46-8,43 (мультиплет, 1H); 7,81-7,76 (мультиплет, 1H); 7,47-7,41 (мультиплет, 2H); 7,40-7,34 (мультиплет, 2H); 4,81 (синглет, 0,5H); 4,26 (синглет, 0,5H); 3,82-3,75 (мультиплет, 2,5H); 3,61-3,55 (мультиплет, 1,5H); 3,34 (подвійний дублет, J=9,3; 2,3, 0,5H); 3,29 (подвійний дублет, J=11,4; 2,0, 0,5H); 3,03 (подвійний дублет, J=9,6; 2,1, 0,5H); 2,86 (подвійний дублет, J=9,7; 2,1, 0,5H); 2,80 (дублет, J=9,8, 0,5H); 2,57 (подвійний дублет, J=9,5; 1,1, 0,5H); 2,11 (синглет, 1,5H); 2,05-1,99 (мультиплет, 2H); 1,93 (дублет, J=9,8, 0,5H); 1,83 (дублет, J=9,9, 0,5H); 1,69 (дублет, J=9,9, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 398,12; одержано m/z: 399,10 [M+H]<sup>+</sup>.

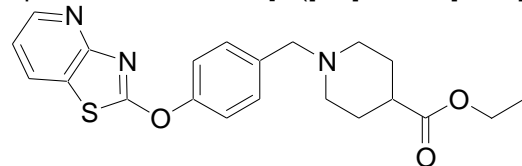
Приклади 129-130 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 118, але використовуючи для проведення реакцій Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і відповідний фенол замість вихідного феноляту натрію.

Приклад 129: 6-фтор-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,44 (подвійний дублет, J=2,8; 1,1, 1H); 7,77 (подвійний дублет, J=7,4; 2,8, 1H); 7,44-7,40 (мультиплет, 2H); 7,37-7,33 (мультиплет, 2H); 3,50 (синглет, 2H); 2,41 (синглет, 4H); 1,66-1,57 (мультиплет, 6H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 343,12; одержано m/z: 344,10 [M+H]<sup>+</sup>.

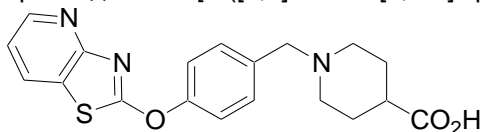
Приклад 130: етил-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксилат



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,48 (подвійний дублет, J=4,9; 1,6, 1H); 8,30 (подвійний дублет, J=8,0; 1,6, 1H); 7,53-7,44 (мультиплет, 2H); 7,43-7,37 (мультиплет, 2H); 7,34 (подвійний дублет, J=8,0; 4,9, 1H); 4,19-4,05 (мультиплет, 2H); 3,57 (синглет, 2H); 2,96-2,79 (мультиплет, 2H); 2,41-

2,29 (мультиплет, 1H); 2,19-2,06 (мультиплет, 2H); 1,97-1,85 (мультиплет, 2H); 1,81-1,67 (мультиплет, 2H); 1,24 (триплет,  $J=7,1$ , 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{23}N_3O_3S$ : 397,15; одержано  $m/z$ : 398,2  $[M+H]^+$ .

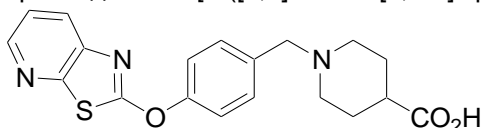
Приклад 131: 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонова кислота



До розчину етил-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-піперидин-4-карбоксилату (97 мг, 0,24 ммоль) в ізопропіловому спирті (750 мкл) додавали 1 Н КОН (240 мкл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім реакційну суміш виливали у воду (20 мл) і доводили рН до 9. Одержаний розчин екстрагували сумішшю 1:1  $CHCl_3$ /ізопропіловий спирт (2×30 мл). Об'єднані органічні фази висушували, відфільтровували і концентрували, одержуючи шукану сполуку (38 мг, 43 %).

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,49 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 8,32 (подвійний дублет,  $J=8,0$ ; 1,6, 1H); 7,61-7,54 (мультиплет, 2H); 7,52-7,45 (мультиплет, 2H); 7,35 (подвійний дублет,  $J=8,0$ ; 4,9, 1H); 3,95 (синглет, 2H); 3,22-3,09 (мультиплет, 2H); 2,65-2,46 (мультиплет, 1H); 2,38-2,22 (мультиплет, 1H); 2,05-1,92 (мультиплет, 2H); 1,91-1,75 (мультиплет, 2H); 0,98-0,79 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{19}H_{19}N_3O_3S$ : 369,12; одержано  $m/z$ : 370,2  $[M+H]^+$ .

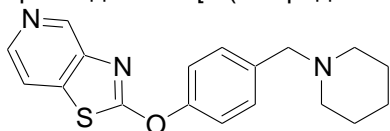
Приклад 132: 1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонова кислота



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 131.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ): 8,45 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,5, 1H); 8,09 (подвійний дублет,  $J=8,2$ ; 1,5, 1H); 7,51 (подвійний дублет,  $J=8,2$ ; 4,8, 1H); 7,47-7,38 (мультиплет, 4H); 3,55 (синглет, 2H); 2,85-2,66 (мультиплет, 2H); 2,21-2,09 (мультиплет, 1H); 2,07-1,90 (мультиплет, 2H); 1,86-1,69 (мультиплет, 2H); 1,63-1,45 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{19}H_{19}N_3O_3S$ : 369,12; одержано  $m/z$ : 370,2  $[M+H]^+$ .

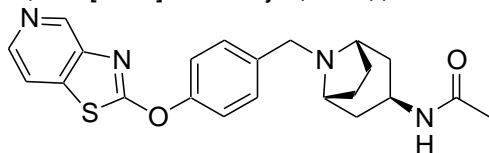
Приклад 133: 2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*c*]піридин



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 112.

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ): 9,02 (синглет, 1H); 8,45 (дублет,  $J=5,0$ , 1H); 7,65 (дублет,  $J=5,0$ ; 1H); 7,45 (дублет,  $J=10,0$ , 2H); 7,33 (дублет,  $J=10,0$ , 2H); 3,53 (синглет, 2H); 2,43 (широкий синглет, 4H); 1,63-1,61 (мультиплет, 4H); 1,47 (широкий синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{18}H_{19}N_3OS$ : 325,44; одержано  $m/z$ : 326,1  $[M+H]^+$ .

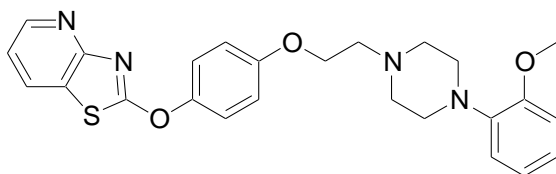
Приклад 134: мезо-N-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*c*]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамід



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 112.

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ): 9,02 (синглет, 1H); 8,45 (дублет,  $J=5,0$ , 1H); 7,65 (дублет,  $J=5,0$ ; 1H); 7,50-7,49 (мультиплет, 2H); 7,34-7,33 (мультиплет, 2H); 5,82 (широкий дублет,  $J=6,5$ , 1H); 4,15 (подвійний дублет,  $J=7,1$ , 1H); 3,57 (синглет, 2H); 3,23 (широкий синглет, 2H); 2,27-2,22 (мультиплет, 2H); 2,18-2,16 (мультиплет, 2H); 1,99 (синглет, 3H); 1,82-1,78 (мультиплет, 2H); 1,64 (широкий синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{24}N_4O_2S$ : 408,53; одержано  $m/z$ : 409,1  $[M+H]^+$ .

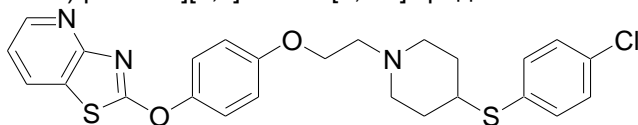
Приклад 135: 2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,49 (подвійний дублет, J=4,9; 1,6, 1H); 8,30 (подвійний дублет, J=8,0; 1,6, 1H); 7,42-7,37 (мультиплет, 2H); 7,35 (подвійний дублет, J=8,0; 4,9, 1H); 7,16-7,11 (мультиплет, 2H); 7,08-6,96 (мультиплет, 3H); 6,95-6,91 (мультиплет, 1H); 4,32 (триплет, J=5,3, 2H); 3,88 (синглет, 3H); 3,27-3,14 (мультиплет, 6H); 3,12-3,02 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 462,17; одержано m/z: 463,1 [M+H]<sup>+</sup>.

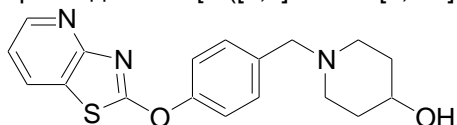
Приклад 136: 2-[4-(2-{4-[(4-хлорфеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл}етокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 1, але використовуючи більшу кількість N, N-діізопропілетиламіну (3,5 екв.) і більшу кількість відповідного аміну (3,2 екв.).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,9; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,41-7,27 (мультиплет, 6H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,9, 1H); 6,97-6,90 (мультиплет, 2H); 4,15 (триплет, J=5,6, 2H); 3,09-3,01 (мультиплет, 3H); 2,91 (триплет, J=5,6, 2H); 2,46-2,33 (мультиплет, 2H); 2,08-1,96 (мультиплет, 2H); 1,81-1,66 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 497,1; одержано m/z: 498,1 [M+H]<sup>+</sup>.

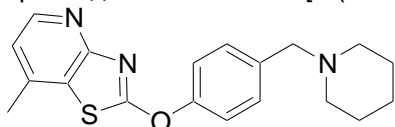
Приклад 137: 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 82, але використовуючи більшу кількість триацетоксиборгїдиду натрію (3,2 екв.) і більшу кількість відповідного аміну (1,7 екв.), а також витримуючи реакційну суміш при температурі 50 °C протягом 16 годин після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,41-7,37 (мультиплет, 2H); 7,37-7,34 (мультиплет, 2H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,77-3,68 (мультиплет, 1H); 3,52 (синглет, 2H); 2,80-2,73 (мультиплет, 2H); 2,23-2,13 (мультиплет, 2H); 1,95-1,86 (мультиплет, 2H); 1,65-1,56 (мультиплет, 2H); 1,37-1,30 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 341,1; одержано m/z: 342,1 [M+H]<sup>+</sup>.

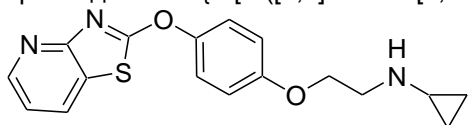
Приклад 138: 7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 130.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,46 (дублет, J=5,0, 1H); 7,44-7,34 (мультиплет, 4H); 7,03 (подвійний дублет, J=5,0; 0,7, 1H); 3,51 (синглет, 2H); 2,51 (синглет, 3H); 2,41 (синглет, 4H); 1,64-1,57 (мультиплет, 4H); 1,50-1,43 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS: 339,14; одержано m/z: 340,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 139: N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}циклопропанамін



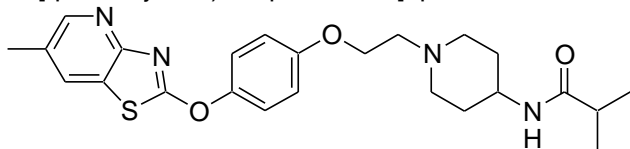
Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,48 (подвійний дублет, J=4,9; 1,6, 1H); 8,28 (подвійний дублет,

J=8,0; 1,6, 1H); 7,38-7,32 (мультиплет, 3H); 7,12-7,07 (мультиплет, 2H); 4,15 (триплет, J=5,4, 2H); 3,09 (триплет, J=5,4, 2H); 2,26 (потрійний триплет, J=7,2; 3,7, 1H); 0,55-0,51 (мультиплет, 2H); 0,45-0,39 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 327,1; одержано m/z: 328,1 [M+H]<sup>+</sup>.

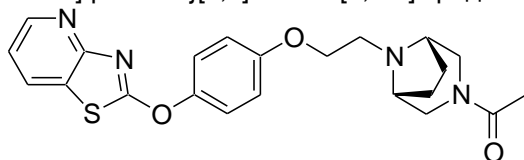
5 Приклади 140-254 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для попередніх прикладів.

Приклад 140: 2-метил-N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)піперидин-4-іл]пропанамід



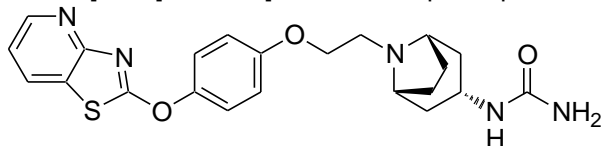
10 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,38 (синглет, 1H); 7,79 (синглет, 1H); 7,31 (дублет, J=8,4, 2H); 6,94 (дублет, J=8,1, 2H); 5,28 (широкий синглет, 1H); 4,10 (триплет, J=5,7, 2H); 3,81 (широкий синглет, 1H); 2,93 (дублет, J=11,1, 2H); 2,81 (триплет, J=5,7, 2H); 2,42 (синглет, 3H); 2,31-2,23 (мультиплет, 3H); 1,91 (дублет, J=12,0, 2H); 1,52-1,45 (мультиплет, 2H); 1,15 (дублет, J=6,9, 6H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 454,20; одержано m/z: 455,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Приклад 141: мезо-2-{4-[2-(3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



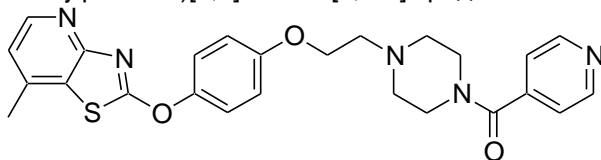
20 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,54 (дублет, J=3,6, 1H); 7,98 (дублет, J=7,8, 1H); 7,30 (дублет, J=8,7, 2H); 7,19-7,15 (мультиплет, 1H); 6,93 (дублет, J=8,7, 2H); 4,18-4,14 (мультиплет, 3H); 3,40 (широкий синглет, 4H); 2,91 (широкий синглет, 1H); 2,79 (широкий синглет, 2H); 2,05 (синглет, 3H); 1,98 (широкий синглет, 2H); 1,62 (широкий синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 424,16; одержано m/z: 425,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 142: мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]сечовини гідрохлорид



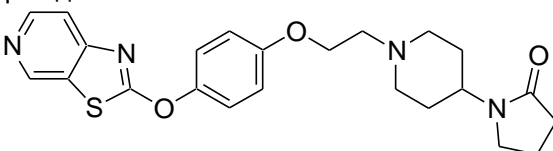
25 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 9,06 (дублет, J=8,1, 1H); 8,77 (дублет, J=5,4, 1H); 7,90-7,88 (мультиплет, 1H); 7,54 (дублет, J=8,7, 2H); 7,28 (дублет, J=8,4, 2H); 4,55 (широкий синглет, 2H); 4,25 (широкий синглет, 2H); 3,98 (широкий синглет, 1H); 3,61 (широкий синглет, 2H); 2,62-2,06 (мультиплет, 8H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 439,17; одержано m/z: 440,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Приклад 143: 7-метил-2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



35 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,71 (дублет, J=5,4, 2H); 8,44 (дублет, J=5,4, 1H); 7,34-7,28 (мультиплет, 4H); 7,01 (дублет, J=4,8, 1H); 6,94 (дублет, J=6,0, 2H); 4,15-4,10 (мультиплет, 2H); 3,84 (широкий синглет, 2H); 3,43 (широкий синглет, 2H); 2,90 (широкий синглет, 2H); 2,71-2,58 (мультиплет, 4H); 2,49 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 475,17; одержано m/z: 476,1 [M+H]<sup>+</sup>.

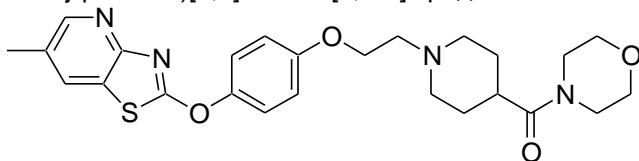
Приклад 144: 1-(1-{2-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-c]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он



40

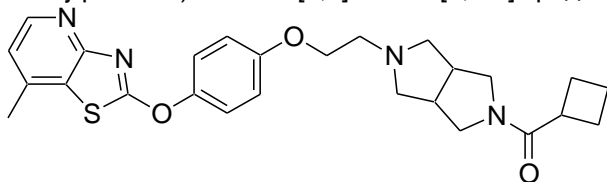
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,93 (синглет, 1H); 8,58 (дублет, J=5,4, 1H); 7,64 (дублет, J=5,4, 1H); 7,30 (дублет, J=5,7, 2H); 7,02-6,99 (мультиплет, 2H); 4,16-4,01 (мультиплет, 3H); 3,36 (триплет, J=4,2, 2H); 3,14-3,10 (мультиплет, 2H); 2,88 (широкий синглет, 2H); 2,43 (триплет, J=4,2, 2H); 2,35-2,28 (мультиплет, 2H); 2,08-1,98 (мультиплет, 2H); 1,85-1,69 (мультиплет, 4H).  
 5    МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 438,17; одержано m/z: 439,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 145: 6-метил-2-(4-{2-[4-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



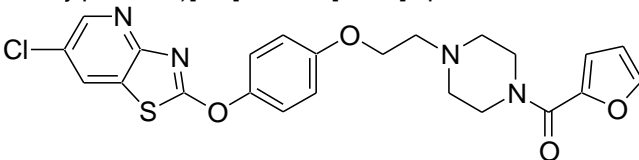
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,38 (синглет, 1H); 7,82 (синглет, 1H); 7,31 (дублет, J=8,7, 2H); 6,94 (дублет, J=8,4, 2H); 4,29 (широкий синглет, 2H); 3,68-3,53 (мультиплет, 7H); 3,24-3,08 (мультиплет, 5H); 2,68 (широкий синглет, 2H); 2,43 (синглет, 3H); 1,97 (широкий синглет, 3H); 1,42 (триплет, J=7,50, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 482,20; одержано m/z: 483,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 146: 2-(4-{2-[5-(циклобутилкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



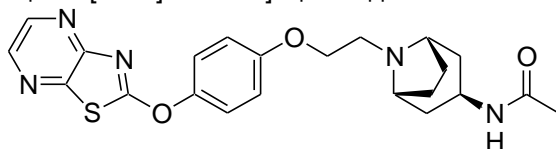
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,44 (дублет, J=5,1, 1H); 7,32 (дублет, J=9,0, 2H); 7,01 (дублет, J=5,1, 1H); 6,95 (дублет, J=9,0, 2H); 4,10 (широкий синглет, 2H); 3,64-3,50 (мультиплет, 3H); 3,28-3,16 (мультиплет, 2H); 2,90 (широкий синглет, 6H); 2,48 (синглет, 5H); 2,39-2,29 (мультиплет, 2H); 2,18-2,12 (мультиплет, 2H); 2,04-1,87 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 478,20; одержано m/z: 479,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 147: 6-хлор-2-(4-{2-[4-(фуран-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



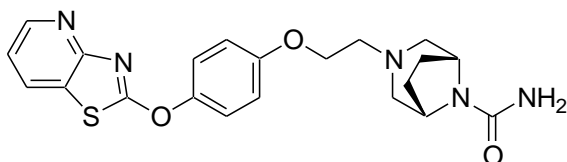
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,50 (синглет, 1H); 7,98 (синглет, 1H); 7,49 (синглет, 1H); 7,32 (дублет, J=8,7, 2H); 7,01-6,95 (мультиплет, 3H); 6,48 (синглет, 1H); 4,16 (широкий синглет, 2H); 3,87 (широкий синглет, 4H); 2,89 (широкий синглет, 2H); 2,68 (широкий синглет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 484,10; одержано m/z: 485,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 148: мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід



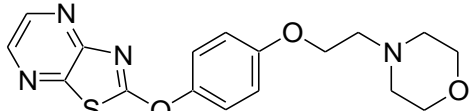
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,51 (широкий синглет, 1H); 8,34 (дублет, J=1,8, 1H); 7,31 (дублет, J=8,7, 2H); 6,98 (дублет, J=8,7, 2H); 5,37 (широкий синглет, 1H); 4,26 (широкий синглет, 3H); 3,56 (широкий синглет, 2H); 2,96 (широкий синглет, 2H); 2,09 (широкий синглет, 2H); 2,05 (синглет, 3H); 1,94-1,87 (мультиплет, 6H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 439,17; одержано m/z: 440,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 149: мезо-3-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід



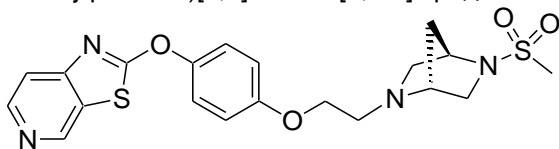
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (дублет, J=4,2, 1H); 7,99 (дублет, J=7,8, 1H); 7,30 (дублет, J=8,7, 2H); 7,20-7,16 (мультиплет, 1H); 6,92 (дублет, J=9,0, 2H); 4,42 (синглет, 2H); 4,08 (мультиплет, 4H); 2,78-2,70 (мультиплет, 4H); 2,51 (дублет, J=10,2, 2H); 1,90 (синглет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 425,152160644531; одержано m/z: 426,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 150: 2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)фенокс][1,3]тіазоло[4,5-б]піразин



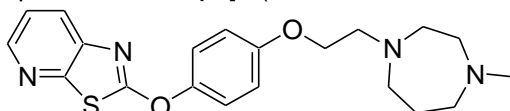
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,51 (широкий синглет, 1H); 8,34 (дублет, J=1,5, 1H); 7,31 (дублет, J=8,7, 2H); 6,98 (дублет, J=8,7, 2H); 4,14 (триплет, J=5,7, 2H); 3,75 (триплет, J=5,2, 4H); 2,83 (триплет, J=5,7, 2H); 2,60 (широкий синглет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 358,11; одержано m/z: 359,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 151: 2-(4-{2-[(1R, 4R)-5-(метилсульфоніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокс)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин



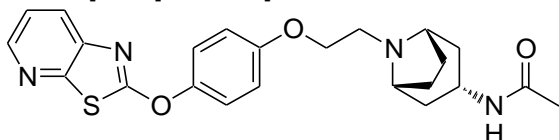
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,90 (синглет, 1H); 8,54 (дублет, J=4,5, 1H); 7,60 (дублет, J=1,8, 1H); 7,25 (дублет, J=8,1, 2H); 6,55 (дублет, J=8,4, 2H); 4,30 (синглет, 1H); 4,09 (синглет, 2H); 3,74-3,62 (мультиплет, 2H); 3,26 (дублет, J=9,3, 1H); 3,08 (широкий синглет, 3H); 2,87 (синглет, 4H); 1,78-1,24 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 446,11; одержано m/z: 447,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 152: 2-{4-[2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)етокси]фенокс}[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин



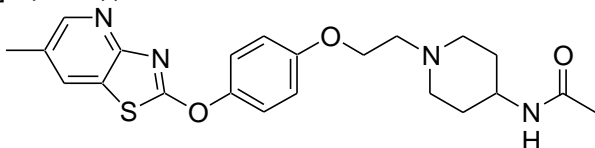
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (дублет, J=4,5, 1H); 7,94 (дублет, J=8,1, 1H); 7,35-7,30 (мультиплет, 3H); 6,97 (дублет, J=8,7, 2H); 4,09 (триплет, J=6,0, 2H); 2,99 (триплет, J=6,0, 2H); 2,90 (широкий синглет, 4H); 2,67 (широкий синглет, 4H); 2,39 (синглет, 3H); 1,86 (широкий синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 384,16; одержано m/z: 385,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 153: мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)фенокс]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]ацетамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (широкий синглет, 1H); 7,94 (дублет, J=7,5, 1H); 7,33-7,27 (мультиплет, 3H); 6,97 (дублет, J=6,6, 2H); 5,83 (широкий синглет, 1H); 4,18-4,12 (мультиплет, 3H); 3,43 (широкий синглет, 2H); 2,88 (широкий синглет, 2H); 2,33-2,17 (мультиплет, 4H); 1,99 (синглет, 3H); 1,85 (широкий синглет, 2H); 1,71-1,66 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 438,17; одержано m/z: 439,1 [M+H]<sup>+</sup>.

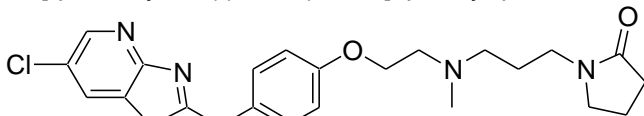
Приклад 154: N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-б]піридин-2-іл)окси]фенокс]етил)піперидин-4-іл]ацетамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,38 (синглет, 1H); 7,80 (синглет, 1H); 7,31 (дублет, J=8,7, 2H); 6,94 (дублет, J=8,7, 2H); 5,47 (широкий синглет, 1H); 4,14 (триплет, J=5,7, 2H); 3,84-3,82 (мультиплет, 1H); 3,01-2,84 (мультиплет, 4H); 2,42 (синглет, 3H); 2,32 (триплет, J=6,6, 2H); 1,97-

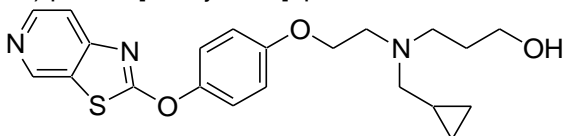
1,94 (мультиплет, 5H); 1,28-1,25-1,66 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{26}N_4O_3S$ : 426,17; одержано  $m/z$ : 427,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 155: 1-{3-[(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)(метил)аміно]пропіл}піролідин-2-он



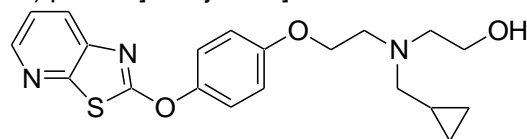
$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,49 (дублет,  $J=1,8$ , 1H); 7,97 (дублет,  $J=1,8$ , 1H); 7,30 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 6,95 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 4,10 (широкий синглет, 2H); 3,42-3,30 (мультиплет, 4H); 2,85 (широкий синглет, 2H); 2,52 (широкий синглет, 2H); 2,37-2,34 (мультиплет, 5H); 2,05-1,98 (мультиплет, 2H); 1,77 (широкий синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{25}ClN_4O_3S$ : 460,13; одержано  $m/z$ : 461,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 156: 3-[(циклопропілметил){2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-*c*]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}аміно]пропан-1-ол



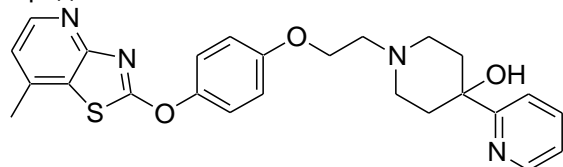
$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,90 (синглет, 1H); 8,55 (дублет,  $J=5,4$ , 1H); 7,61 (дублет,  $J=5,4$ , 1H); 7,27 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 6,99 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 4,13 (триплет,  $J=5,7$ , 2H); 3,84 (триплет,  $J=5,1$ , 2H); 3,03 (триплет,  $J=5,7$ , 2H); 2,89 (триплет,  $J=5,4$ , 2H); 2,50 (дублет,  $J=6,0$ , 2H); 1,80-1,71 (мультиплет, 2H); 0,96-0,91 (мультиплет, 1H); 0,59-0,53 (мультиплет, 2H); 0,20-0,15 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ : 399,16; одержано  $m/z$ : 400,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 157: 2-[(циклопропілметил){2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}аміно]етанол



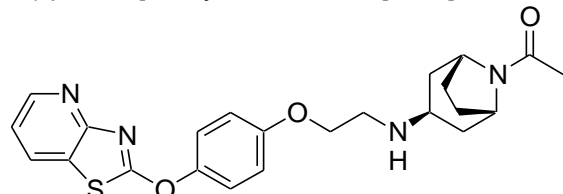
$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,38 (дублет,  $J=3,9$ , 1H); 7,92 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 7,34-7,21 (мультиплет, 3H); 6,97 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 4,10 (триплет,  $J=5,7$ , 2H); 3,61 (триплет,  $J=5,1$ , 2H); 3,05 (триплет,  $J=5,7$ , 2H); 2,83 (триплет,  $J=5,4$ , 2H); 2,53 (дублет,  $J=6,0$ , 2H); 0,93-0,87 (мультиплет, 1H); 0,57-0,51 (мультиплет, 2H); 0,17-0,12 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{20}H_{23}N_3O_3S$ : 385,15; одержано  $m/z$ : 386,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 158: 1-(2-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)-4-піридин-2-ілпіперидин-4-ол



$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,53 (дублет,  $J=4,2$ , 1H); 8,44 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 7,73 (триплет,  $J=7,5$ , 1H); 7,42 (дублет,  $J=7,8$ , 1H); 7,32 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 7,23-7,20 (мультиплет, 1H); 6,99 (дублет,  $J=9,0$ , 3H); 5,37 (широкий синглет, 1H); 4,22 (широкий синглет, 2H); 2,99 (широкий синглет, 4H); 2,78 (широкий синглет, 2H); 2,48 (синглет, 3H); 2,19 (широкий синглет, 2H); 1,68 (дублет,  $J=13,2$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{25}H_{26}N_4O_3S$ : 462,17; одержано  $m/z$ : 463,1  $[M+H]^+$ .

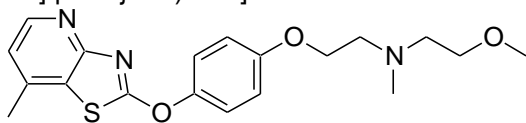
Приклад 159: мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін



$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 8,00 (дублет,  $J=8,1$ , 1H); 7,32 (дублет,

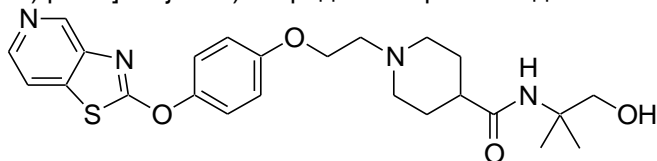
J=8,1, 2H); 7,21-7,17 (мультиплет, 1H); 6,93 (дублет, J=8,4, 2H); 4,62 (широкий синглет, 1H); 4,14-4,04 (мультиплет, 3H); 3,01-3,98 (мультиплет, 2H); 2,22-1,54 (мультиплет, 12H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{23}H_{26}N_4O_3S$ : 438,17; одержано m/z: 439,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 160: N-метил-2-(метилокси)-N-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}окси)етил]етанамін



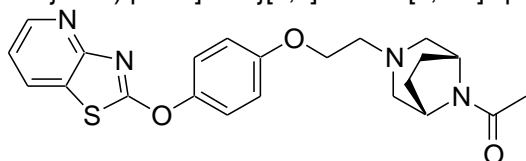
$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,44 (дублет, J=4,8, 1H); 7,31 (дублет, J=9,0, 2H); 7,00 (дублет, J=4,8, 1H); 6,95 (дублет, J=9,0, 2H); 4,11 (триплет, J=6,0, 2H); 3,52 (триплет, J=5,4, 2H); 3,37 (синглет, 3H); 2,89 (триплет, J=6,0, 2H); 2,72 (триплет, J=5,4, 2H); 2,47 (синглет, 3H); 2,42 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{19}H_{23}N_3O_3S$ : 373,15; одержано m/z: 374,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 161: N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1-(2-({4-[(1,3]тіазоло[4,5-c]піридин-2-ілокси]феніл}окси)етил)піперидин-4-карбоксамід



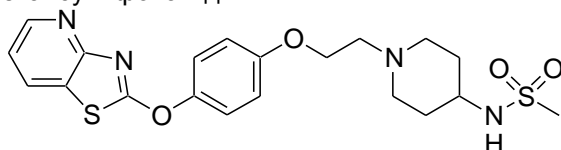
$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,99 (синглет, 1H); 8,43 (дублет, J=5,1, 1H); 7,63 (дублет, J=5,4, 1H); 7,28 (дублет, J=9,0, 2H); 6,98 (дублет, J=9,0, 2H); 5,52 (широкий синглет, 1H); 4,80 (широкий синглет, 1H); 4,13 (широкий синглет, 2H); 3,58 (дублет, J=4,2, 2H); 3,08 (дублет, J=11,1, 2H); 2,84 (широкий синглет, 2H); 2,30-1,60 (мультиплет, 7H); 1,29 (синглет, 6H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{24}H_{30}N_4O_4S$ : 470,20; одержано m/z: 471,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 162: мезо-2-({4-({2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}окси)феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



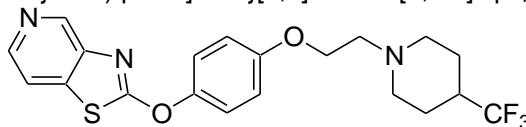
$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,53 (дублет, J=3,9, 1H); 7,97 (дублет, J=7,8, 1H); 7,29 (дублет, J=8,7, 2H); 7,16 (дублет, J=5,1, 1H); 6,91 (дублет, J=8,7, 2H); 4,61 (широкий синглет, 1H); 4,12-4,10 (мультиплет, 3H); 2,83-2,70 (мультиплет, 4H); 2,46-2,04 (мультиплет, 2H); 2,05 (синглет, 3H); 2,01-1,76 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{24}N_4O_3S$ : 424,16; одержано m/z: 425,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 163: N-[1-(2-({4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл}окси)етил)піперидин-4-іл]метансульфонамід



$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,58 (дублет, J=3,6, 1H); 8,00 (дублет, J=7,8, 1H); 7,28 (дублет, J=9,0, 2H); 7,22-7,17 (мультиплет, 1H); 6,96 (дублет, J=9,0, 2H); 4,93 (широкий синглет, 1H); 4,13 (триплет, J=4,8, 2H); 3,35-3,32 (мультиплет, 1H); 2,98 (синглет, 3H); 2,95-2,91 (мультиплет, 2H); 2,79 (триплет, J=5,4, 2H); 2,24 (триплет, J=11,4, 2H); 1,98 (дублет, J=11,7, 2H); 1,64-1,53 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{20}H_{24}N_4O_4S_2$ : 448,12; одержано m/z: 449,1  $[M+H]^+$ .

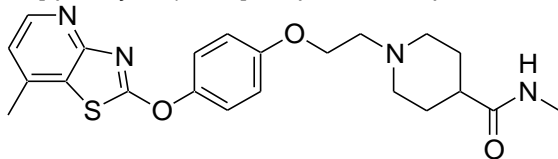
Приклад 164: 2-({4-({2-[4-(трифторметил)піперидин-1-іл]етил}окси)феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-c]піридин



$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,99 (синглет, 1H); 8,43 (дублет, J=5,4, 1H); 7,63 (дублет, J=5,4, 1H); 7,28 (дублет, J=9,0, 2H); 6,98 (дублет, J=9,0, 2H); 4,13 (триплет, J=5,7, 2H); 3,11 (дублет, J=11,4, 2H); 2,84 (триплет, J=5,7, 2H); 2,17-1,63 (мультиплет, 7H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{20}H_{20}F_3N_3O_2S$ : 423,12; одержано m/z: 424,1  $[M+H]^+$ .

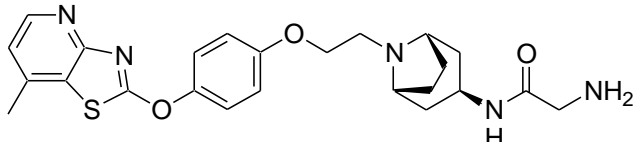
Приклад 165: N-метил-1-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-

іл)окси)феніл}окси)етил]піперидин-4-карбоксамід



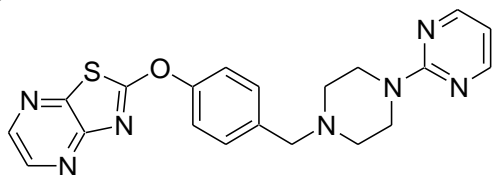
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,44 (дублет, J=5,1, 1H); 7,31 (дублет, J=9,0, 2H); 7,01 (дублет, J=4,8, 1H); 6,95 (дублет, J=9,0, 2H); 5,57 (широкий синглет, 1H); 4,14 (триплет, J=5,7, 2H); 3,08 (дублет, J=11,1, 2H); 2,84-2,80 (мультиплет, 5H); 2,48 (синглет, 3H); 2,21-2,10 (мультиплет, 3H); 1,88-1,78 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 426,17; одержано m/z: 427,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 166: мезо-N-((3-ендо)-8-[2-((4-((7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси)феніл}окси)етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)гліцинамиду гідрохлорид



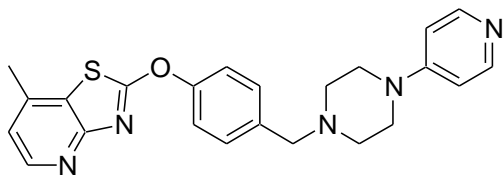
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,36 (дублет, J=5,1, 1H); 7,41 (дублет, J=9,0, 2H); 7,20 (дублет, J=5,1, 1H); 7,15 (дублет, J=9,0, 2H); 4,46 (широкий синглет, 2H); 4,16 (широкий синглет, 2H); 4,06 (триплет, J=6,0, 1H); 3,76 (синглет, 2H); 3,59 (широкий синглет, 2H); 2,58-2,40 (мультиплет, 9H); 2,20 (дублет, J=16,2, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 467,20; одержано m/z: 468,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 167: 2-((4-((4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)метил)феніл)окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин



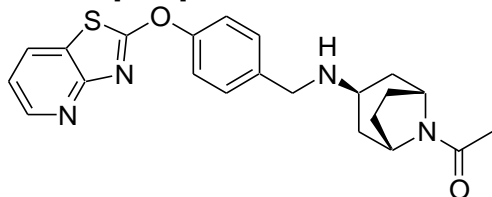
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,53 (синглет, 1H); 8,33 (дублет, J=13,2, 3H); 7,47 (широкий синглет, 2H); 7,39 (широкий синглет, 2H); 6,49 (широкий синглет, 1H); 3,87 (широкий синглет, 4H); 3,59 (широкий синглет, 2H); 2,54 (широкий синглет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S: 405,14; одержано m/z: 406,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 168: 7-метил-2-((4-((4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)метил)феніл)окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,45 (дублет, J=4,8, 1H); 8,27 (дублет, J=5,1, 2H); 7,42 (подвійний дублет, J=13,2; 5,1, 4H); 7,03 (дублет, J=4,5, 1H); 6,67 (дублет, J=5,4, 2H); 3,70 (синглет, 2H); 3,53 (широкий синглет, 4H); 2,59 (широкий синглет, 4H); 2,51 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 417,16; одержано m/z: 418,1 [M+H]<sup>+</sup>.

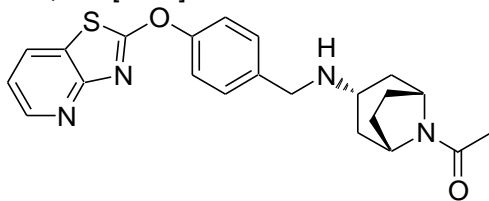
Приклад 169: мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-((4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл)метил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,53 (дублет, J=4,5, 1H); 8,00 (дублет, J=7,8, 1H); 7,40-7,30 (мультиплет, 4H); 7,21-7,15 (мультиплет, 1H); 4,61 (широкий синглет, 1H); 4,10 (широкий синглет, 1H); 3,77 (синглет, 2H); 3,04 (триплет, J=5,1, 1H); 2,32-1,85 (мультиплет, 9H); 1,77-1,62 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 408,16; одержано m/z: 409,0 [M+H]<sup>+</sup>.

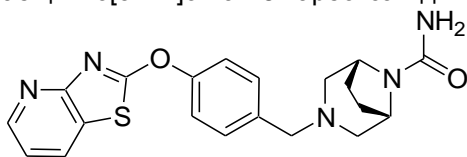
Приклад 170: мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-((4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл)метил)-

## 8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-амін



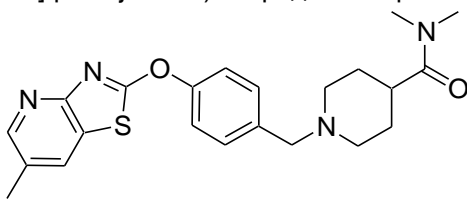
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (дублет, J=4,5, 1H); 8,03 (дублет, J=8,1, 1H); 7,42-7,34 (мультиплет, 4H); 7,23-7,18 (мультиплет, 1H); 4,71 (широкий синглет, 1H); 4,16 (широкий синглет, 1H); 3,82 (синглет, 2H); 3,14-3,10 (мультиплет, 1H); 2,07-1,88 (мультиплет, 7H); 1,79-1,38 (мультиплет, 5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 408,16; одержано m/z: 409,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 171: мезо-3-[[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил]-3,8-діазабіцкло[3.2.1]октан-8-карбоксамід



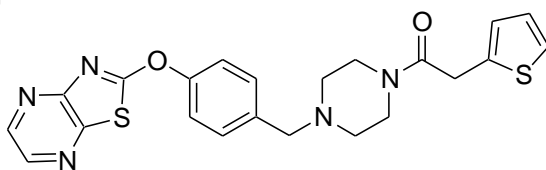
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (дублет, J=4,5, 1H); 8,02 (дублет, J=7,8, 1H); 7,40-7,33 (мультиплет, 4H); 7,24-7,18 (мультиплет, 1H); 4,44 (широкий синглет, 2H); 4,10 (широкий синглет, 2H); 3,50 (синглет, 2H); 2,65 (дублет, J=10,5, 2H); 2,37 (дублет, J=10,8, 2H); 1,98-1,91 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 395,14; одержано m/z: 396,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 172: N, N-диметил-1-([4-([6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл]метил)піперидин-4-карбоксамід



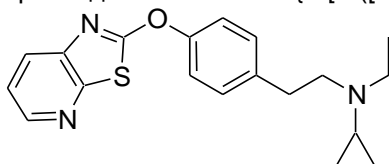
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,39 (синглет, 1H); 7,83 (синглет, 1H); 7,38 (широкий синглет, 4H); 3,55 (широкий синглет, 2H); 3,06-2,90 (мультиплет, 7H); 2,55-2,40 (мультиплет, 4H); 2,04-1,88 (мультиплет, 4H); 1,72-1,60 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 410,18; одержано m/z: 411,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 173: 2-([4-([4-(2-тієнілацетил)піперазин-1-іл]метил)феніл]окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин



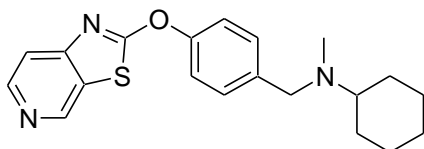
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (дублет, J=2,4, 1H); 8,36 (дублет, J=2,4, 1H); 7,44-7,34 (мультиплет, 4H); 7,22-7,20 (мультиплет, 1H); 6,98-6,94 (мультиплет, 1H); 6,91 (синглет, 1H); 3,92 (синглет, 2H); 3,69 (широкий синглет, 2H); 3,54 (широкий синглет, 4H); 2,50-2,35 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 451,11; одержано m/z: 452,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 174: N-етил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}циклопропанамін



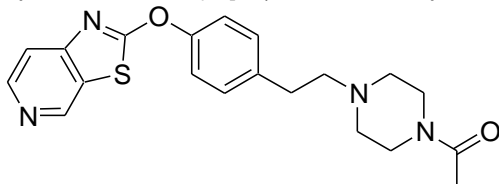
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (дублет, J=4,5, 1H); 7,94 (дублет, J=8,1, 1H); 7,35-7,25 (мультиплет, 5H); 2,92-2,70 (мультиплет, 6H); 1,56 (широкий синглет, 2H); 1,25 (синглет, 1H); 1,12 (широкий синглет, 2H); 0,53-0,44 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS: 339,14; одержано m/z: 340,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 175: N-метил-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-c]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін



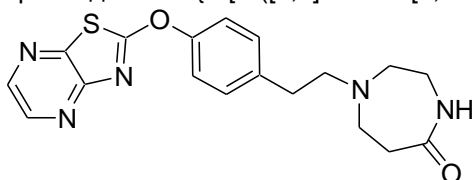
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,92 (синглет, 1H); 8,56 (широкий синглет, 1H); 7,62 (синглет, 1H); 7,43-7,31 (мультиплет, 4H); 3,61 (синглет, 2H); 2,51 (широкий синглет, 1H); 2,22 (синглет, 3H); 2,00-1,79 (мультиплет, 4H); 1,77-1,55 (мультиплет, 2H); 1,40-1,15 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS: 353,16; одержано m/z: 354,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Приклад 176: 2-(4-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етил]фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин



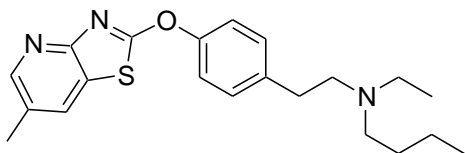
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,93 (синглет, 1H); 8,56 (синглет, 1H); 7,62 (дублет, J=4,8, 1H); 7,40-7,28 (мультиплет, 4H); 3,66 (широкий синглет, 2H); 3,51 (широкий синглет, 2H); 2,87 (широкий синглет, 2H); 2,70-2,50 (мультиплет, 6H); 2,11 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 382,15; одержано m/z: 405,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

10 Приклад 177: 1-[2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феніл]етил]-1,4-діазепан-5-он



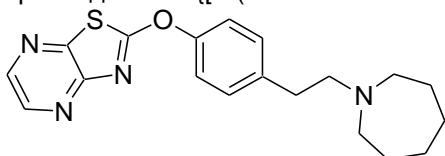
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,55 (синглет, 1H); 8,45 (синглет, 1H); 7,44-7,28 (мультиплет, 4H); 3,11-2,67 (мультиплет, 12H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 369,13; одержано m/z: 370,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Приклад 178: N-етил-N-(2-[4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл]етил)бутан-1-амін



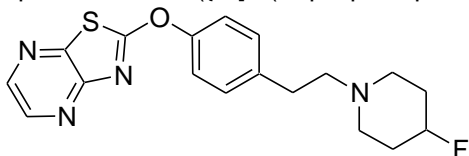
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,35 (синглет, 1H); 8,14 (синглет, 1H); 7,42-7,37 (мультиплет, 4H); 2,86-2,69 (мультиплет, 6H); 2,69 (триплет, J=7,8, 2H); 2,48 (синглет, 3H); 1,56-1,53 (мультиплет, 2H); 1,41-1,36 (мультиплет, 2H); 1,15 (триплет, J=6,9, 3H); 1,01 (триплет, J=7,2, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>OS: 369,19; одержано m/z: 370,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Приклад 179: 2-([4-(2-азепан-1-ілетил)феніл]окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,56 (синглет, 1H); 8,46 (синглет, 1H); 7,46-7,38 (мультиплет, 4H); 2,94-2,82 (мультиплет, 8H); 1,77-1,71 (мультиплет, 8H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS: 354,15; одержано m/z: 355,1 [M+H]<sup>+</sup>.

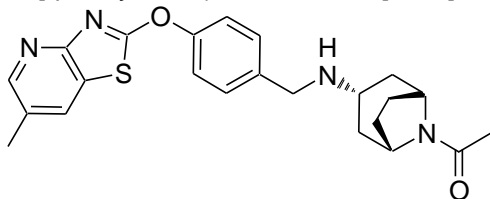
25 Приклад 180: 2-([4-[2-(4-фторпіперидин-1-іл)етил]феніл]окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,55 (дублет, J=2,4, 1H); 8,44 (дублет, J=2,4, 1H); 7,43-7,40 (мультиплет, 4H); 4,85-4,65 (мультиплет, 1H); 2,94-2,90 (мультиплет, 2H); 2,72-2,68 (мультиплет, 4H); 2,62-2,55 (мультиплет, 2H); 2,09-1,85 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для

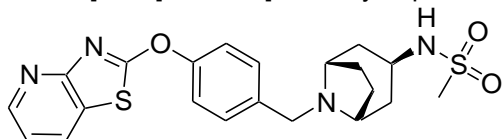
$C_{18}H_{19}FN_4OS$ : 358,13; одержано  $m/z$ : 359,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 181: мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-({4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін



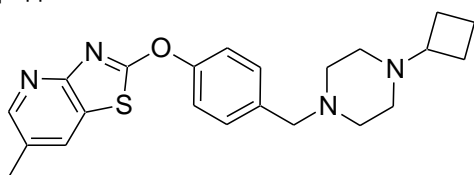
5  $^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,37 (синглет, 1H); 7,81 (синглет, 1H); 7,36 (широкий синглет, 4H); 4,69 (широкий синглет, 1H); 4,14 (широкий синглет, 1H); 3,81 (синглет, 2H); 3,12-3,07 (мультиплет, 1H); 2,42 (синглет, 3H); 2,06-1,87 (мультиплет, 7H); 1,77-1,37 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{23}H_{26}N_4O_2S$ : 422,18; одержано  $m/z$ : 423,0  $[M+H]^+$ .

10 Приклад 182: мезо-N-[(3-ендо)-8-{4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл}метил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід



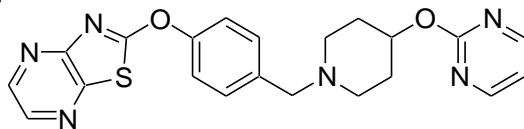
15  $^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,60 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 8,06 (дублет,  $J=7,8$ , 1H); 7,51 (дублет,  $J=8,1$ , 2H); 7,40 (дублет,  $J=8,1$ , 2H); 7,30-7,23 (мультиплет, 1H); 4,67 (широкий синглет, 1H); 3,78-3,75 (мультиплет, 1H); 3,60 (широкий синглет, 2H); 3,23 (широкий синглет, 2H); 3,00 (широкий синглет, 3H); 2,35-2,16 (мультиплет, 4H); 1,97-1,77 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$ : 444,13; одержано  $m/z$ : 445,0  $[M+H]^+$ .

Приклад 183: 2-({4-[(4-циклобутилпіперазин-1-іл)метил]феніл}окси)-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



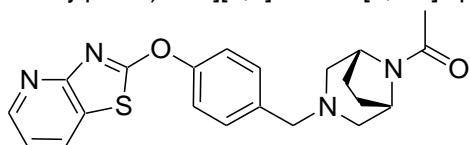
20  $^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,38 (синглет, 1H); 7,82 (синглет, 1H); 7,37 (широкий синглет, 4H); 3,59 (широкий синглет, 2H); 3,05 (широкий синглет, 2H); 2,75 (широкий синглет, 7H); 2,43-2,35 (мультиплет, 5H); 2,13-2,05 (мультиплет, 2H); 1,91-1,67 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{26}N_4OS$ : 394,18; одержано  $m/z$ : 395,0  $[M+H]^+$ .

25 Приклад 184: 2-[(4-{4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл}метил)феніл]окси[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин



30  $^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,52-8,50 (мультиплет, 3H); 8,35 (дублет,  $J=2,1$ , 1H); 7,47 (широкий синглет, 2H); 7,37 (дублет,  $J=8,1$ , 2H); 6,92 (триплет,  $J=4,5$ , 1H); 5,12 (широкий синглет, 1H); 3,61 (широкий синглет, 2H); 2,84 (широкий синглет, 2H); 2,41 (широкий синглет, 2H); 2,10-1,97 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{20}N_6O_2S$ : 420,14; одержано  $m/z$ : 421,1  $[M+H]^+$ .

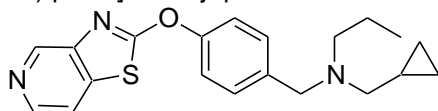
Приклад 185: мезо-2-[(4-{8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}метил)феніл]окси[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



35  $^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (дублет,  $J=3,9$ , 1H); 8,12-8,03 (мультиплет, 1H); 7,50 (дублет,  $J=7,8$ , 2H); 7,40 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 7,24-7,20 (мультиплет, 1H); 4,71 (широкий синглет, 1H); 4,12 (широкий синглет, 1H); 3,75-3,71 (мультиплет, 2H); 2,95-2,87 (мультиплет, 2H); 2,55 (дублет,  $J=9,9$ , 1H); 2,42 (дублет,  $J=10,2$ , 1H); 2,25-1,85 (мультиплет, 7H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{22}N_4O_2S$ : 394,15; одержано  $m/z$ : 395,1  $[M+H]^+$ .

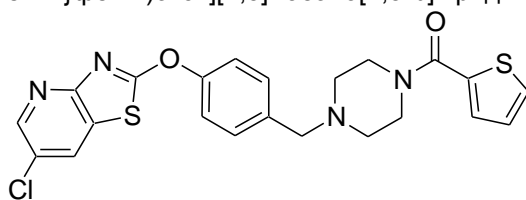
Приклад 186: N-(циклопропілметил)-N-{4-[(1,3)тіазоло[4,5-c]піридин-2-

ілокси)феніл]метил}пропан-1-амін



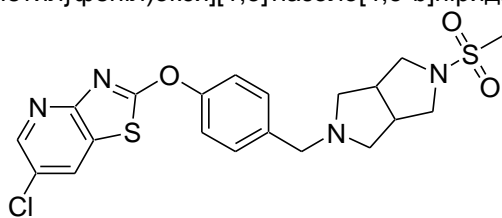
5  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,86 (синглет, 1H); 8,40 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 7,96 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 7,57 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 7,44 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 3,89 (синглет, 2H); 2,70-2,45 (мультиплет, 4H); 1,67-1,59 (мультиплет, 2H); 0,95 (триплет,  $J=7,2$ , 4H); 0,60 (дублет,  $J=7,8$ , 2H); 0,19 (дублет,  $J=4,5$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$ : 353,16; одержано  $m/z$ : 354,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 187: 6-хлор-2-[(4-[(2-тієнілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



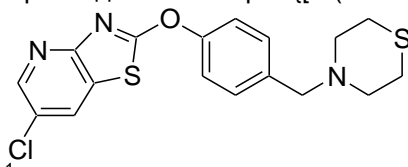
10  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,51 (синглет, 1H); 8,02 (синглет, 1H); 7,45-7,28 (мультиплет, 6H); 7,07-7,04 (мультиплет, 1H); 3,80 (широкий синглет, 4H); 3,60 (синглет, 2H); 2,54 (широкий синглет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ : 470,06; одержано  $m/z$ : 471,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 188: 6-хлор-2-[(4-[(5-(метилсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-*c*]пірол-2(1H)-іл]метил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



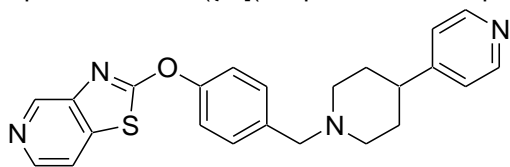
15  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,51 (синглет, 1H); 8,02 (синглет, 1H); 7,42-7,35 (мультиплет, 4H); 3,64 (синглет, 2H); 3,50-3,45 (мультиплет, 2H); 3,12 (дублет,  $J=9,9$ , 2H); 2,92-2,87 (мультиплет, 5H); 2,69 (синглет, 2H); 2,48 (дублет,  $J=9,0$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$ : 464,07; одержано  $m/z$ : 465,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Приклад 189: 6-хлор-2-[(4-[(тіоморфолін-4-ілметил)феніл]окси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



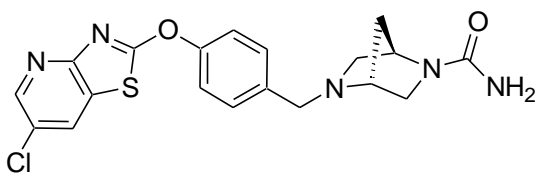
25  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,48 (синглет, 1H); 7,99 (синглет, 1H); 7,40-7,31 (мультиплет, 4H); 3,53 (синглет, 2H); 2,92-2,69 (мультиплет, 8H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OS}_2$ : 377,04; одержано  $m/z$ : 378,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 190: 2-[(4-[(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)метил]феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-*c*]піридин



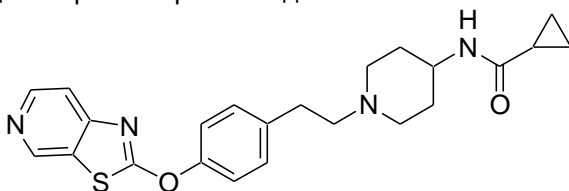
30  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9,00 (синглет, 1H); 8,52 (дублет,  $J=3,6$ , 2H); 8,45 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 7,66 (дублет,  $J=5,4$ , 1H); 7,48 (дублет,  $J=8,1$ , 2H); 7,36 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 7,17 (дублет,  $J=5,1$ , 2H); 3,66 (синглет, 2H); 3,12 (дублет,  $J=11,1$ , 2H); 2,58-2,50 (мультиплет, 1H); 2,25-2,16 (мультиплет, 2H); 1,88-1,86 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$ : 402,15; одержано  $m/z$ : 403,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 191: (1R, 4R)-5-[(4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-іл)окси]феніл)метил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід



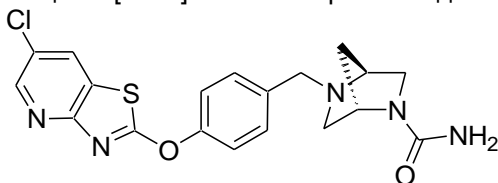
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,45 (синглет, 1H); 8,37 (синглет, 1H); 7,55 (дублет, J=8,4, 2H); 7,41 (дублет, J=8,4, 2H); 4,42 (синглет, 1H); 3,92 (синглет, 2H); 3,72 (синглет, 1H); 3,57 (дублет, J=10,2, 1H); 2,97 (дублет, J=10,2, 1H); 2,83 (дублет, J=10,2, 1H); 2,02 (дублет, J=9,0, 1H); 1,84 (дублет, J=9,9, 1H); 1,28 (широкий синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 415,09; одержано m/z: 416,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 192: N-(1-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)циклопропанкарбоксамід



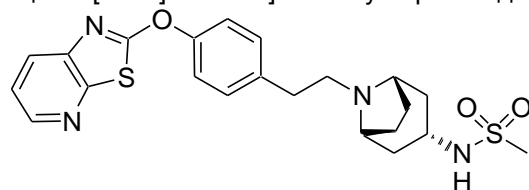
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,97 (синглет, 1H); 8,48 (синглет, 1H); 7,66 (синглет, 1H); 7,39-7,33 (мультиплет, 4H); 3,90-3,70 (мультиплет, 1H); 3,07-2,99 (мультиплет, 2H); 2,91-2,86 (мультиплет, 2H); 2,68 (широкий синглет, 2H); 2,26 (широкий синглет, 2H); 1,96 (дублет, J=11,7, 2H); 1,80-1,50 (мультиплет, 2H); 1,30-1,10 (мультиплет, 1H); 0,83-0,72 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 422,18; одержано m/z: 423,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 193: (1S, 4S)-5-((4-((6-хлор[1,3]тиазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси)феніл)метил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід



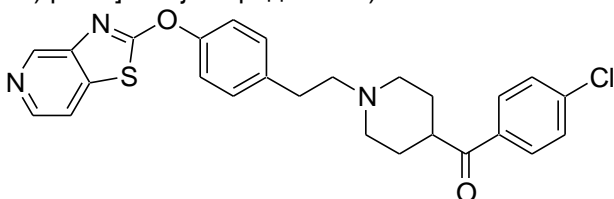
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,51 (дублет, J=1,8, 1H); 8,42 (дублет, J=1,8, 1H); 7,63 (дублет, J=8,4, 2H); 7,49 (дублет, J=8,1, 2H); 4,53 (синглет, 1H); 4,20-4,00 (мультиплет, 2H); 3,92 (синглет, 1H); 3,66 (дублет, J=10,2, 1H); 3,41 (синглет, 1H); 3,15-2,95 (мультиплет, 2H); 2,15 (дублет, J=7,6, 1H); 1,96 (дублет, J=9,9, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 415,09; одержано m/z: 416,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 194: мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (синглет, 1H); 7,93 (дублет, J=7,8, 1H); 7,35-7,25 (мультиплет, 5H); 4,16 (широкий синглет, 1H); 3,65 (широкий синглет, 1H); 3,36 (широкий синглет, 2H); 2,97 (синглет, 3H); 2,84-2,81 (мультиплет, 2H); 2,66-2,61 (мультиплет, 2H); 1,99-1,89 (мультиплет, 4H); 1,73-1,65 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 458,14; одержано m/z: 459,1 [M+H]<sup>+</sup>.

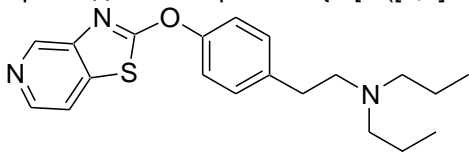
Приклад 195: (4-хлорфеніл)(1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)метанон



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,85 (синглет, 1H); 8,39 (дублет, J=4,5, 1H); 8,0 (дублет, J=7,5, 2H); 7,94 (дублет, J=4,5, 1H); 7,54 (дублет, J=7,8, 2H); 7,43-7,34 (мультиплет, 4H); 3,44 (синглет,

1H); 3,21-3,12 (мультиплет, 2H); 2,92 (дублет, J=7,5, 2H); 2,72-2,67 (мультиплет, 2H); 2,37-2,29 (мультиплет, 2H); 1,95-1,79 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 477,13; одержано m/z: 478,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 196: N-пропіл-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін

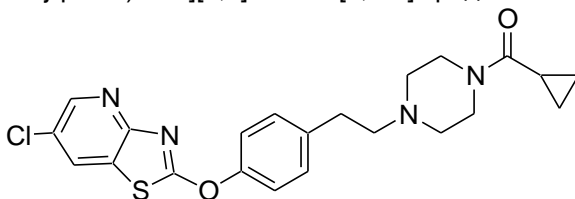


5

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,97 (синглет, 1H); 8,49 (дублет, J=5,7, 1H); 7,65 (дублет, J=5,4, 1H); 7,41-7,32 (мультиплет, 4H); 2,86-2,74 (мультиплет, 4H); 2,54 (триплет, J=7,8, 4H); 1,59-1,51 (мультиплет, 4H); 0,96-0,91 (мультиплет, 6H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 355,17; одержано m/z: 356,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

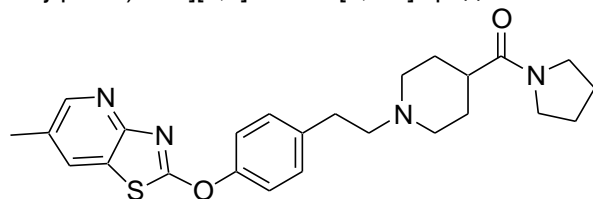
Приклад 197: 6-хлор-2-[(4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл]етил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



15

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,49 (дублет, J=2,4, 1H); 7,99 (дублет, J=2, 1H); 7,34-7,24 (мультиплет, 4H); 3,69 (широкий синглет, 4H); 2,85 (широкий синглет, 2H); 2,64 (широкий синглет, 2H); 2,56 (широкий синглет, 4H); 1,76-1,72 (мультиплет, 1H); 1,01-0,99 (мультиплет, 2H); 0,78-0,76 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 442,12; одержано m/z: 443,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 198: 6-метил-2-[(4-{2-[4-(піролідин-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин

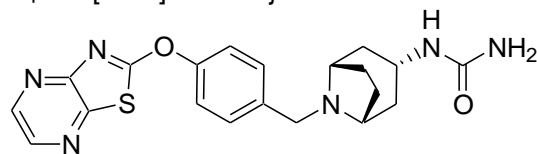


20

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,38 (синглет, 1H); 7,80 (синглет, 1H); 7,30-7,24 (мультиплет, 4H); 3,49-3,44 (мультиплет, 5H); 3,08 (широкий синглет, 2H); 2,84 (широкий синглет, 2H); 2,60 (широкий синглет, 2H); 2,42 (синглет, 3H); 1,97-1,76 (мультиплет, 10H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 450,21; одержано m/z: 451,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

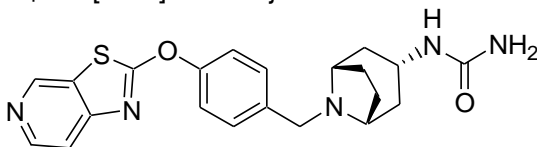
Приклад 199: мезо-1-[(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовина



30

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,51 (синглет, 1H); 8,41 (синглет, 1H); 7,57 (дублет, J=7,8, 2H); 7,40 (дублет, J=8,4, 2H); 3,83-3,79 (мультиплет, 1H); 3,62 (синглет, 2H); 3,19 (широкий синглет, 2H); 2,16 (широкий синглет, 4H); 1,96 (дублет, J=7,5, 2H); 1,65 (дублет, J=14,4, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 410,15; одержано m/z: 411,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 200: мезо-1-[(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовина

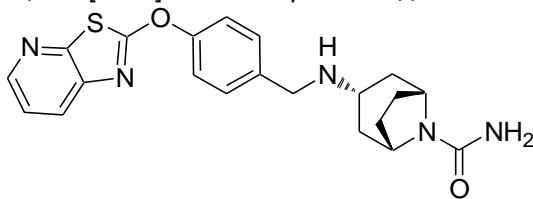


35

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,97 (синглет, 1H); 8,48 (дублет, J=5,7, 1H); 7,66 (дублет, J=5,4, 1H); 7,56 (дублет, J=8,1, 2H); 7,38 (дублет, J=8,1, 2H); 3,81 (широкий синглет, 1H); 3,62 (широкий синглет, 2H); 3,20 (широкий синглет, 2H); 2,14 (широкий синглет, 4H); 1,96 (дублет, J=7,5, 2H);

1,65 (дублет,  $J=14,4$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{23}N_5O_2S$ : 409,16; одержано  $m/z$ : 410,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 201: мезо-(3-екзо)-3-{[4-([1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід

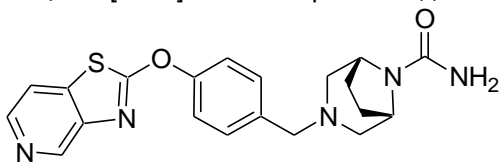


5

$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,43 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 8,02 (дублет,  $J=8,1$ , 1H); 7,56-7,49 (мультиплет, 3H); 7,41 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 4,30 (широкий синглет, 2H); 3,85 (синглет, 2H); 3,22-3,05 (мультиплет, 1H); 1,98 (дублет,  $J=7,5$ , 4H); 3,46 (дублет,  $J=7,5$ , 2H); 1,71-1,59 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{23}N_5O_2S$ : 409,16; одержано  $m/z$ : 410,1  $[M+H]^+$ .

10

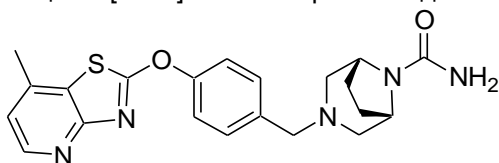
Приклад 202: мезо-3-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*c*]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід



15

$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 9,00 (синглет, 1H); 8,45 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 7,65 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 7,42 (дублет,  $J=7,8$ , 2H); 7,33 (дублет,  $J=7,8$ , 2H); 4,41 (широкий синглет, 2H); 4,11 (широкий синглет, 2H); 3,53 (синглет, 2H); 2,67 (дублет,  $J=10,2$ , 2H); 2,40 (дублет,  $J=10,2$ , 2H); 2,01-1,93 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{20}H_{21}N_5O_2S$ : 395,14; одержано  $m/z$ : 396,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 203: мезо-3-{4-([7-метил[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-іл)окси}бензил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід

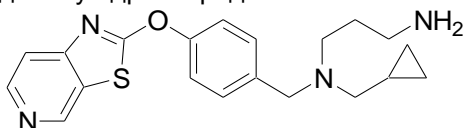


20

$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,43 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 7,36 (широкий синглет, 3H); 7,25 (широкий синглет, 1H); 7,02 (синглет, 1H); 4,39 (широкий синглет, 2H); 4,10 (широкий синглет, 2H); 3,74-3,71 (мультиплет, 1H); 3,50 (широкий синглет, 2H); 2,65 (дублет,  $J=10,5$ , 1H); 2,50 (широкий синглет, 3H); 2,37 (дублет,  $J=10,5$ , 1H); 2,04-1,91 (мультиплет, 3H); 1,26-1,21 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{23}N_5O_2S$ : 409,16; одержано  $m/z$ : 410,1  $[M+H]^+$ .

25

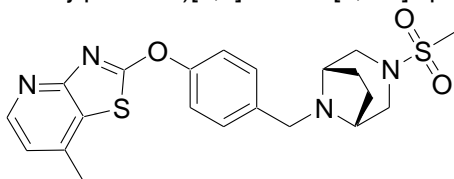
Приклад 204: N-(циклопропілметил)-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-*c*]піридин-2-ілокси)бензил]пропан-1,3-діаміну гідрохлорид



30

$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $D_2O$ ): 9,46 (синглет, 1H); 8,82 (широкий синглет, 1H); 8,21 (широкий синглет, 1H); 7,86 (широкий синглет, 2H); 7,75 (широкий синглет, 2H); 4,73 (широкий синглет, 2H); 3,55 (широкий синглет, 2H); 3,33-3,23 (мультиплет, 4H); 2,37 (широкий синглет, 2H); 1,39-1,31 (мультиплет, 1H); 0,95 (широкий синглет, 2H); 0,54 (широкий синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{20}H_{24}N_4OS$ : 368,17; одержано  $m/z$ : 369,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 205: мезо-7-метил-2-(4-{[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин

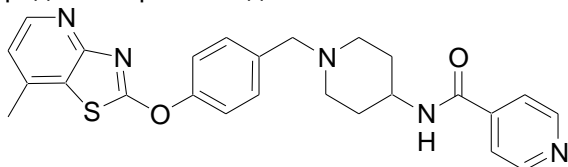


35

$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,44 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 7,55-7,38 (мультиплет, 4H); 7,02 (широкий синглет, 1H); 3,53 (широкий синглет, 2H); 3,43 (дублет,  $J=9,6$ , 2H); 3,27 (широкий синглет, 2H); 2,96 (дублет,  $J=10,2$ , 2H); 2,78 (широкий синглет, 3H); 2,51 (широкий синглет, 3H); 2,01 (широкий

синглет, 2H); 1,90 (широкий синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$ : 444,13; одержано  $m/z$ : 445,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 206: N-(1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)піридин-4-карбоксамід

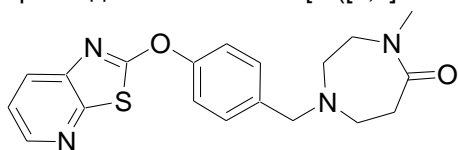


5

$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,77 (дублет,  $J=5,7$ , 2H); 8,46 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 7,65 (дублет,  $J=6,0$ , 2H); 7,56 (широкий синглет, 2H); 7,44 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 7,06 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 6,38 (широкий синглет, 1H); 4,13 (широкий синглет, 1H); 3,81 (широкий синглет, 2H); 3,52-3,48 (мультиплет, 1H); 3,15 (широкий синглет, 2H); 2,54 (синглет, 4H); 2,12-1,97 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{25}H_{25}N_5O_2S$ : 459,17; одержано  $m/z$ : 460,1  $[M+H]^+$ .

10

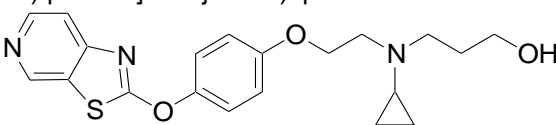
Приклад 207: 4-метил-1-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4-діазепан-5-он



$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,40 (дублет,  $J=3,9$ , 1H); 7,92 (дублет,  $J=8,1$ , 1H); 7,42 (дублет,  $J=8,1$ , 2H); 7,32 (дублет,  $J=7,8$ , 3H); 3,61 (широкий синглет, 2H); 3,45 (широкий синглет, 2H); 2,98 (синглет, 3H); 2,68-2,62 (мультиплет, 6H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{19}H_{20}N_4O_2S$ : 368,13; одержано  $m/z$ : 369,2  $[M+H]^+$ .

15

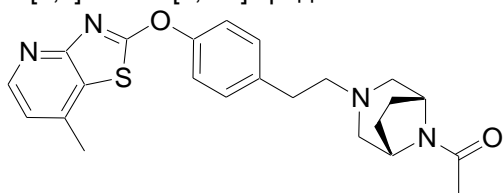
Приклад 208: 3-(циклопропіл{2-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно)пропан-1-ол



$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,99 (синглет, 1H); 8,52 (дублет,  $J=5,7$ , 1H); 7,69 (дублет,  $J=5,7$ , 1H); 7,37 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 7,10 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 4,25 (триплет,  $J=5,7$ , 2H); 3,67 (триплет,  $J=6,3$ , 2H); 3,11 (триплет,  $J=5,7$ , 2H); 2,92-2,87 (мультиплет, 2H); 1,97-1,87 (мультиплет, 1H); 1,85-1,80 (мультиплет, 2H); 0,63-0,50 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{20}H_{23}N_3O_3S$ : 385,15; одержано  $m/z$ : 386,1  $[M+H]^+$ .

20

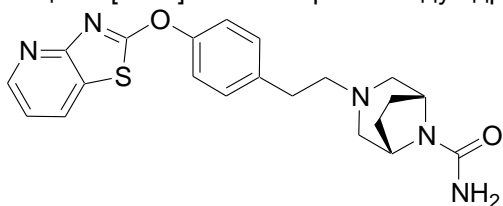
Приклад 209: мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,26 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 7,30 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 7,24 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 7,09 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 4,42 (широкий синглет, 1H); 4,10 (широкий синглет, 1H); 2,76 (дублет,  $J=6,9$ , 2H); 2,70 (дублет,  $J=11,1$ , 2H); 2,59 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 2,54 (дублет,  $J=6,9$ , 1H); 2,42 (синглет, 3H); 2,21-2,15 (мультиплет, 2H); 2,15 (синглет, 3H); 1,98-1,70 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{23}H_{26}N_4O_2S$ : 422,18; одержано  $m/z$ : 423,2  $[M+H]^+$ .

30

Приклад 210: мезо-3-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксаміду гідрохлорид

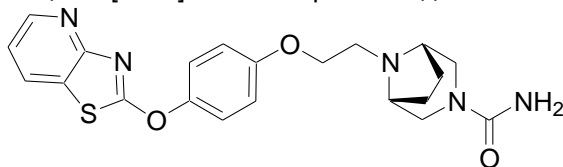


35

$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,44 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 8,28 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 7,43-7,29 (мультиплет, 4H); 3,78 (дублет,  $J=14,4$ , 4H); 3,19 (синглет, 2H); 3,01 (синглет, 4H); 2,10 (широкий

синглет, 2H); 1,82 (дублет,  $J=8,1$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{23}N_5O_2S$ : 409,16; одержано  $m/z$ : 410,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 211: мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід

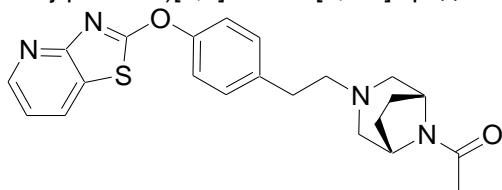


5

$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,52 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 8,32 (дублет,  $J=7,8$ , 1H); 7,41-7,34 (мультиплет, 3H); 7,12 (дублет,  $J=9,3$ , 2H); 4,24 (дублет,  $J=5,4$ , 2H); 3,65-3,57 (мультиплет, 2H); 3,46 (широкий синглет, 1H); 3,18-3,11 (мультиплет, 3H); 2,89 (дублет,  $J=5,4$ , 2H); 2,07 (дублет,  $J=9,6$ , 2H); 1,73 (дублет,  $J=7,8$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{23}N_5O_3S$ : 425,15; одержано  $m/z$ : 426,1  $[M+H]^+$ .

10

Приклад 212: мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин

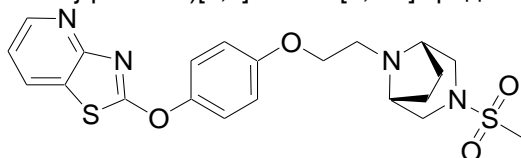


$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,38 (дублет,  $J=4,2$ , 1H); 8,19 (дублет,  $J=6,9$ , 1H); 7,31-7,21 (мультиплет, 5H); 4,44 (широкий синглет, 1H); 4,11 (широкий синглет, 1H); 2,78-2,68 (мультиплет, 4H); 2,58-2,52 (мультиплет, 2H); 2,21-2,15 (мультиплет, 2H); 1,98 (синглет, 3H); 1,80-1,69 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{24}N_4O_2S$ : 408,16; одержано  $m/z$ : 409,2  $[M+H]^+$ .

15

Приклад 213: мезо-2-(4-{2-[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин

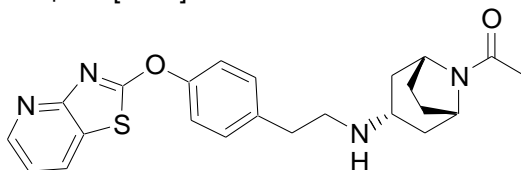
20



$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56-8,54 (мультиплет, 1H); 8,02-7,99 (мультиплет, 1H); 7,32 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 7,22-7,17 (мультиплет, 1H); 6,94 (дублет,  $J=9,3$ , 2H); 4,13-4,08 (мультиплет, 2H); 3,44-3,40 (мультиплет, 4H); 2,99 (дублет,  $J=9,3$ , 2H); 2,69 (широкий синглет, 5H); 2,04-1,86 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{24}N_4O_4S_2$ : 460,12; одержано  $m/z$ : 461,1  $[M+H]^+$ .

25

Приклад 214: мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін

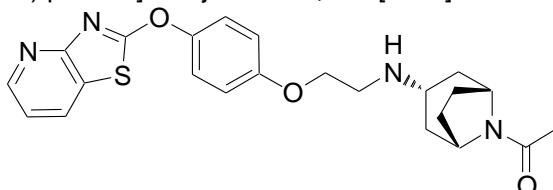


$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,47 (дублет,  $J=3,9$ , 1H); 8,29 (дублет,  $J=7,8$ , 1H); 7,36-7,30 (мультиплет, 5H); 4,60 (широкий синглет, 1H); 4,30 (широкий синглет, 1H); 3,23-3,05 (мультиплет, 1H); 2,85-2,69 (мультиплет, 4H); 2,28 (синглет, 1H); 2,28-1,56 (мультиплет, 9H); 1,47-1,27 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{23}H_{26}N_4O_2S$ : 422,18; одержано  $m/z$ : 423,2  $[M+H]^+$ .

30

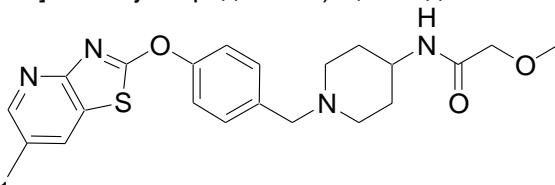
Приклад 215: мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну гідрохлорид

35



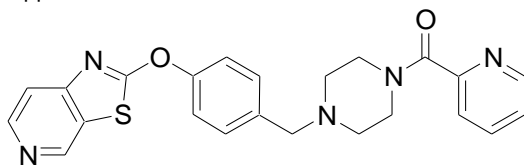
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 9,05 (подвійний дублет, J=8,1; 1,5, 1H); 8,76 (подвійний дублет, J=6,0; 1,5, 1H); 7,90-7,85 (мультиплет, 1H); 7,53 (дублет, J=9,3, 2H); 7,26 (дублет, J=9,0, 2H); 4,78 (широкий синглет, 1H); 4,53 (широкий синглет, 1H); 4,43-4,39 (мультиплет, 2H); 3,92 (широкий синглет, 1H); 3,60-3,58 (мультиплет, 2H); 2,23-2,20 (мультиплет, 6H); 2,07-1,82 (мультиплет, 5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 438,17; одержано m/z: 439,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 216: 2-метокси-N-(1-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)ацетамід



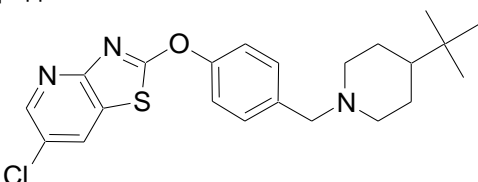
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,30 (синглет, 1H); 8,10 (синглет, 1H); 7,47 (дублет, J=8,4, 2H); 7,37 (дублет, J=8,4, 2H); 3,86 (синглет, 1H); 3,77-3,72 (мультиплет, 2H); 3,57 (синглет, 2H); 3,39 (синглет, 3H); 2,90 (дублет, J=11,7, 2H); 2,43 (синглет, 3H); 2,19-2,11 (мультиплет, 2H); 1,85-1,82 (мультиплет, 2H); 1,63-1,57 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 426,17; одержано m/z: 427,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 217: 2-(4-{[4-(піридин-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-c]піридин



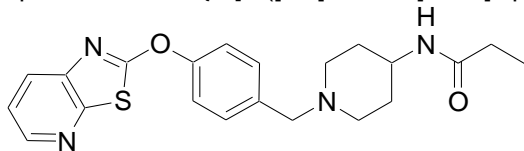
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,99 (синглет, 1H); 8,61 (дублет, J=4,5, 1H); 8,50 (дублет, J=5,7, 1H); 7,98 (триплет, J=7,8, 1H); 7,68-7,49 (мультиплет, 5H); 7,41 (дублет, J=8,4, 2H); 3,84 (широкий синглет, 2H); 3,66 (синглет, 2H); 3,51 (широкий синглет, 2H); 2,63 (широкий синглет, 2H); 2,51 (широкий синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 431,14; одержано m/z: 432,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 218: 2-{4-[(4-трет-бутилпіперидин-1-іл)метил]фенокси}-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



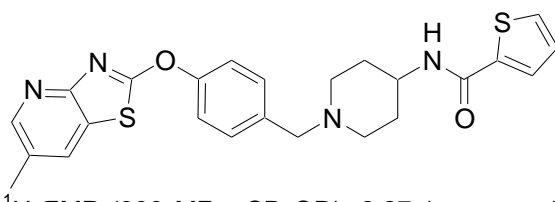
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,50 (синглет, 1H); 7,99 (синглет, 1H); 7,40 (широкий синглет, 2H); 7,34 (дублет, J=8,1, 2H); 3,51 (широкий синглет, 2H); 2,95 (широкий синглет, 2H); 1,91 (широкий синглет, 2H); 1,65 (дублет, J=12,6, 2H); 1,32 (широкий синглет, 2H); 0,99 (широкий синглет, 1H); 0,86 (синглет, 9H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 415,15; одержано m/z: 416,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 219: N-{1-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси]бензил}піперидин-4-іл}пропанамід



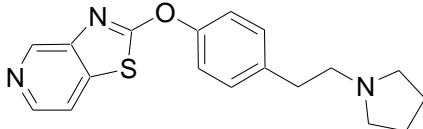
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,39 (широкий синглет, 1H); 7,98 (широкий синглет, 1H); 7,51-7,35 (мультиплет, 5H); 3,58-3,45 (мультиплет, 3H); 2,89 (широкий синглет, 2H); 2,18-2,12 (мультиплет, 4H); 1,83 (широкий синглет, 2H); 1,52 (дублет, J=11,4, 2H); 1,13-1,07 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 396,16; одержано m/z: 397,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 220: N-(1-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід



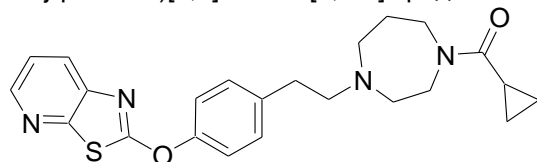
- 5  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,27 (синглет, 1H); 8,08 (синглет, 1H); 7,67 (дублет,  $J=3,3$ , 1H); 7,59 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 7,46 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 7,36 (дублет,  $J=7,8$ , 2H); 7,07 (триплет,  $J=3,9$ , 1H); 3,86-3,79 (мультиплет, 1H); 3,56 (синглет, 2H); 2,93 (дублет,  $J=11,4$ , 2H); 2,40 (синглет, 3H); 2,18-2,11 (мультиплет, 2H); 1,89 (дублет,  $J=11,4$ , 2H); 1,71-1,60 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ : 464,13; одержано  $m/z$ : 465,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 221: 2-[4-(2-піролідін-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин



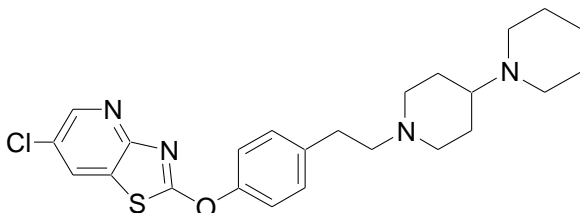
- 10  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,81 (синглет, 1H); 8,37 (дублет,  $J=5,7$ , 1H); 7,93 (дублет,  $J=5,7$ , 1H); 7,45-7,36 (мультиплет, 4H); 3,23-3,01 (мультиплет, 8H); 1,97 (широкий синглет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$ : 325,12; одержано  $m/z$ : 326,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 222: 2-(4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин



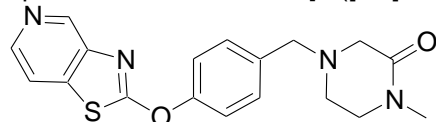
- 15  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,41 (дублет,  $J=4,5$ , 1H); 8,01 (дублет,  $J=6,9$ , 1H); 7,50-7,45 (мультиплет, 1H); 7,42-7,31 (мультиплет, 4H); 3,89-3,80 (мультиплет, 2H); 3,69-3,59 (мультиплет, 2H); 2,96-2,75 (мультиплет, 8H); 2,01-1,86 (мультиплет, 3H); 0,89-0,80 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 422,18; одержано  $m/z$ : 423,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 223: 1'-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-б]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-1,4'-біпіперидин



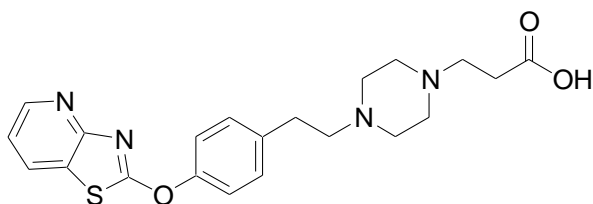
- 20  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,50 (дублет,  $J=2,4$ , 1H); 7,99 (дублет,  $J=2,4$ , 1H); 7,32-7,27 (мультиплет, 4H); 3,08 (дублет,  $J=11,4$ , 2H); 2,86-2,80 (мультиплет, 2H); 2,61-2,55 (мультиплет, 7H); 2,06-1,46 (мультиплет, 12H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{OS}$ : 456,18; одержано  $m/z$ : 457,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Приклад 224: 1-метил-4-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]піперазин-2-он



- 30  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,97 (широкий синглет, 1H); 8,41 (дублет,  $J=3,3$ , 1H); 7,62 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 7,40 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 7,31 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 3,56 (синглет, 2H); 3,31 (триплет,  $J=5,4$ , 2H); 3,14 (синглет, 2H); 2,93 (синглет, 3H); 2,69 (триплет,  $J=5,4$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 354,12; одержано  $m/z$ : 355,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

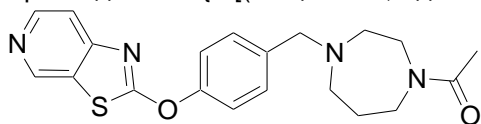
Приклад 225: 3-(4-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-б]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперазин-1-іл)пропанової кислоти гідрохлорид



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, D<sub>2</sub>O): 8,34-8,29 (мультиплет, 1H); 8,18-8,11 (мультиплет, 1H); 7,35-7,22 (мультиплет, 2H); 7,26 (дублет, J=7,8, 3H); 3,18-3,07 (мультиплет, 12H); 2,95 (дублет, J=8,1, 2H); 2,53-2,49 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 412,16; одержано m/z: 413,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

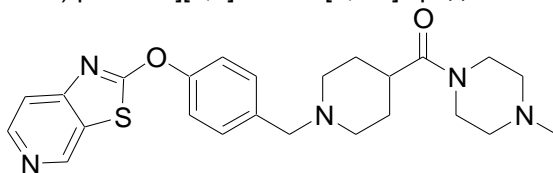
Приклад 226: 2-[4-[(4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл)метил]фенокси][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,99 (синглет, 1H); 8,50 (дублет, J=5,4, 1H); 7,66 (дублет, J=5,4, 1H); 7,55-7,51 (мультиплет, 2H); 7,39 (дублет, J=8,4, 2H); 3,73 (дублет, J=6,0, 2H); 3,65-3,60 (мультиплет, 4H); 2,79 (дублет, J=4,8, 2H); 2,71 (дублет, J=4,8, 2H); 2,12 (синглет, 3H); 1,95-1,86 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 382,15; одержано m/z: 383,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

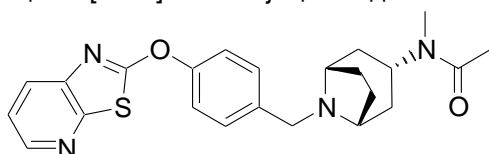
Приклад 227: 2-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]піперидин-1-іл]метил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,98 (дублет, J=2,4, 1H); 8,51-8,48 (мультиплет, 1H); 7,68-7,65 (мультиплет, 1H); 7,51 (дублет, J=8,4, 2H); 7,40 (дублет, J=8,4, 2H); 3,60 (синглет, 6H); 2,98 (дублет, J=9,9, 2H); 2,69 (широкий синглет, 1H); 2,44 (дублет, J=13,8, 4H); 2,31 (синглет, 3H); 2,16 (триплет, J=11,4, 2H); 1,86-1,73 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 451,20; одержано m/z: 452,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15

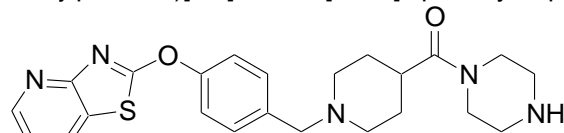
Приклад 228: мезо-N-метил-N-[(3-екзо)-8-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]ацетамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (дублет, J=3,3, 1H); 7,94 (дублет, J=8,1, 1H); 7,52-7,43 (мультиплет, 2H); 7,36-7,25 (мультиплет, 3H); 3,49-3,45 (мультиплет, 3H); 3,31 (синглет, 2H); 2,76 (дублет, J=17,7, 2H); 2,31-2,17 (мультиплет, 5H); 2,03 (дублет, J=15,3, 2H); 1,57-1,51 (мультиплет, 3H); 1,36-1,15 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 422,18; одержано m/z: 423,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Приклад 229: 6-метил-2-(4-[(4-(піперазин-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл)метил]фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридину гідрохлорид

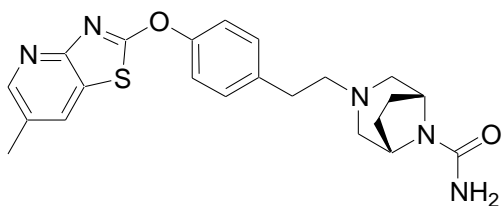


<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, D<sub>2</sub>O): 8,48 (дублет, J=3,0, 2H); 7,80 (дублет, J=8,7, 2H); 7,67 (дублет, J=8,7, 2H); 4,53 (синглет, 2H); 4,05 (дублет, J=5,1, 2H); 3,97 (дублет, J=4,8, 2H); 3,78 (дублет, J=12,3, 2H); 3,54-3,41 (мультиплет, 5H); 3,31-3,22 (мультиплет, 3H); 2,59 (синглет, 3H); 2,19 (дублет, J=10,2, 2H); 2,10-2,01 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 451,20; одержано m/z: 452,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

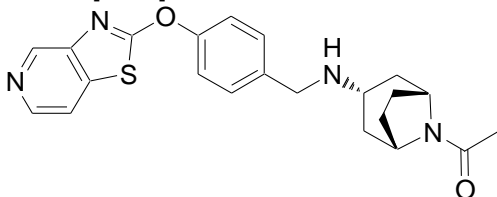
Приклад 230: мезо-3-(2-[4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл)етил)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід

35



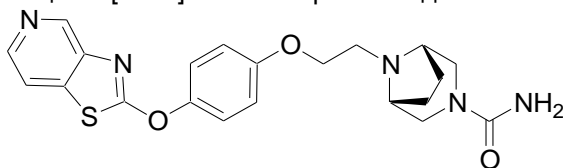
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,34 (дублет, J=2,1, 1H); 8,13 (дублет, J=1,8, 1H); 7,42-7,32 (мультиплет, 4H); 4,21 (широкий синглет, 2H); 2,88-2,75 (мультиплет, 4H); 2,67-2,62 (мультиплет, 2H); 2,46 (синглет, 3H); 2,34 (дублет, J=10,5, 2H); 1,85 (дублет, J=1,8, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 423,17; одержано m/z: 424,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 231: мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін



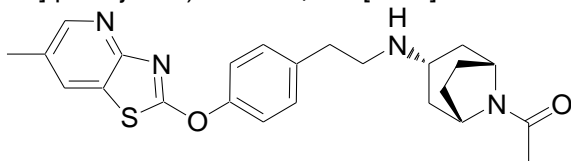
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,96 (синглет, 1H); 8,41 (дублет, J=5,4, 1H); 7,62 (дублет, J=5,4, 1H); 7,40 (дублет, J=8,4, 2H); 7,30 (дублет, J=8,4, 2H); 4,69 (широкий синглет, 1H); 4,14 (широкий синглет, 1H); 3,85 (синглет, 2H); 3,81-3,04 (мультиплет, 1H); 2,10-1,22 (мультиплет, 11H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 408,16; одержано m/z: 409,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 232: мезо-8-[2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід



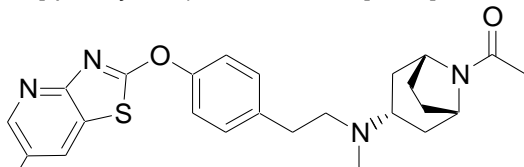
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 9,18 (широкий синглет, 1H); 8,75 (мультиплет, 2H); 7,49 (дублет, J=9,0, 2H); 7,22 (дублет, J=9,0, 2H); 4,55-4,51 (мультиплет, 2H); 4,31 (широкий синглет, 2H); 4,05 (дублет, J=13,8, 2H); 3,68 (широкий синглет, 2H); 3,55 (дублет, J=13,8, 2H); 2,55-2,35 (мультиплет, 2H); 2,20-2,11 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 425,15; одержано m/z: 426,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 233: мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін



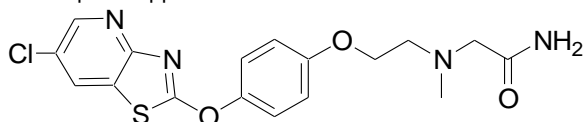
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,36 (синглет, 1H); 8,16 (синглет, 1H); 7,44 (широкий синглет, 4H); 4,70-4,68 (мультиплет, 1H); 4,43-4,39 (мультиплет, 1H); 3,55-3,46 (мультиплет, 1H); 3,18-3,13 (мультиплет, 2H); 3,01-2,96 (мультиплет, 2H); 2,48 (синглет, 3H); 2,14-1,50 (мультиплет, 11H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 436,19; одержано m/z: 437,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 234: мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін



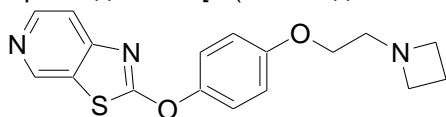
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,35 (дублет, J=1,8, 1H); 8,15 (дублет, J=1,2, 1H); 7,43-7,35 (мультиплет, 4H); 4,68-4,66 (мультиплет, 1H); 4,37-4,34 (мультиплет, 1H); 3,16-3,12 (мультиплет, 1H); 2,90-2,84 (мультиплет, 2H); 2,80-2,74 (мультиплет, 2H); 2,48 (синглет, 3H); 2,39 (синглет, 3H); 2,12 (синглет, 3H); 2,10-1,61 (мультиплет, 8H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 450,21; одержано m/z: 451,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 235:  $N^2$ -(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-іл)окси]феноксі}етил)- $N^2$ -метилгліцинамід



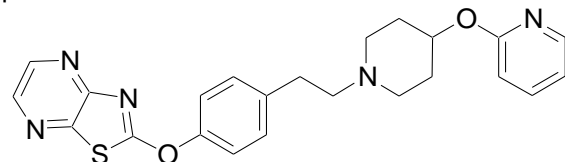
$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,51 (дублет,  $J=2,4$ , 1H); 8,00 (дублет,  $J=1,8$ , 1H); 7,33 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 6,96 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 5,47 (широкий синглет, 1H); 4,12 (широкий синглет, 2H); 3,22 (широкий синглет, 2H); 2,96 (широкий синглет, 2H); 2,49 (широкий синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ : 392,07; одержано  $m/z$ : 393,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 236: 2-[4-(2-азетидин-1-ілетокси)феноксі][1,3]тіазоло[5,4-*c*]піридин



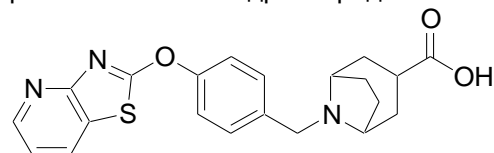
$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,95 (синглет, 1H); 8,47 (дублет,  $J=5,7$ , 1H); 7,64 (дублет,  $J=5,4$ , 1H); 7,32 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 7,04 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 4,05-4,01 (мультиплет, 2H); 3,46-3,41 (мультиплет, 4H); 2,91 (триплет,  $J=5,1$ , 2H); 2,21-2,10 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 327,11; одержано  $m/z$ : 328,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 237: 2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етил}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піразин



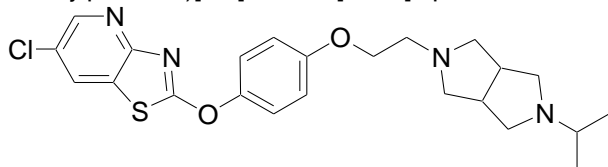
$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,50 (дублет,  $J=2,1$ , 1H); 8,39 (дублет,  $J=2,4$ , 1H); 8,08 (дублет,  $J=3,9$ , 1H); 7,67-7,62 (мультиплет, 1H); 7,42-7,34 (мультиплет, 4H); 6,92-6,87 (мультиплет, 1H); 6,75 (дублет,  $J=8,1$ , 1H); 5,13-5,02 (мультиплет, 1H); 2,94-2,88 (мультиплет, 4H); 2,70-2,64 (мультиплет, 2H); 2,50-2,44 (мультиплет, 2H); 2,18-2,05 (мультиплет, 2H); 1,87-1,81 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 433,16; одержано  $m/z$ : 434,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 238: мезо-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти гідрохлорид



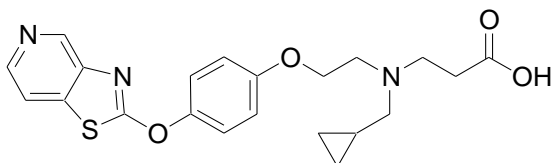
$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,49 (дублет,  $J=3,9$ , 1H); 8,34 (дублет,  $J=7,2$ , 1H); 7,74 (дублет,  $J=7,2$ , 2H); 7,58 (дублет,  $J=7,2$ , 2H); 7,38-7,34 (мультиплет, 1H); 4,31 (синглет, 2H); 4,01 (широкий синглет, 2H); 2,93 (широкий синглет, 1H); 2,46 (широкий синглет, 2H); 2,22-1,95 (мультиплет, 6H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 395,13; одержано  $m/z$ : 396,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 239: 6-хлор-2-(4-{2-[5-(1-метилетил)гексагідропіроло[3,4-*c*]пірол-2(1H)-іл]етокси}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



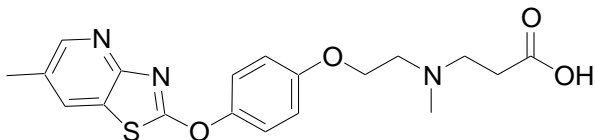
$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,50 (дублет,  $J=2,1$ , 1H); 7,98 (дублет,  $J=1,8$ , 1H); 7,31-7,27 (мультиплет, 2H); 6,96 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 4,11 (триплет,  $J=5,7$ , 2H); 2,90-2,82 (мультиплет, 4H); 2,71-2,66 (мультиплет, 4H); 2,53-2,45 (мультиплет, 2H); 2,35-2,26 (мультиплет, 3H); 1,09 (дублет,  $J=6,3$ , 6H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : 458,15; одержано  $m/z$ : 459,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 240:  $N$ -(циклопропілметил)- $N$ -(2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*c*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил)-бета-аланін



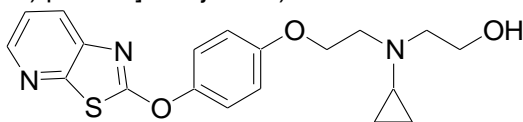
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,85 (синглет, 1H); 8,39 (дублет, J=5,4, 1H); 7,94 (дублет, J=5,4, 1H); 7,41 (дублет, J=9,0, 2H); 7,20 (дублет, J=9,0, 2H); 4,46 (триплет, J=4,8, 2H); 3,72 (триплет, J=4,8, 2H); 3,51 (триплет, J=6,3, 2H); 3,20 (дублет, J=7,5, 2H); 2,65 (триплет, J=6,3, 2H); 1,31-1,26 (мультиплет, 1H); 0,83-0,75 (мультиплет, 2H); 0,58-0,45 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 413,14; одержано m/z: 414,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 241: N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)-бета-аланін



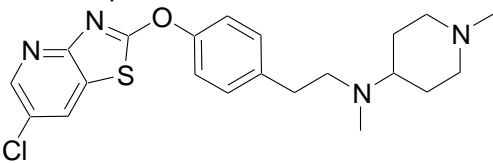
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 10,27 (широкий синглет, 1H); 8,34 (синглет, 1H); 7,83 (синглет, 1H); 7,28 (дублет, J=5,7, 2H); 6,94 (дублет, J=8,4, 2H); 4,28 (широкий синглет, 2H); 3,35 (широкий синглет, 2H); 3,21 (широкий синглет, 2H); 2,74 (синглет, 3H); 2,65 (широкий синглет, 2H); 2,41 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 387,13; одержано m/z: 388,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 242: 2-(циклопропіл{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-*b*]піридин-2-ілокси]фенокси}етил)аміно)етанол



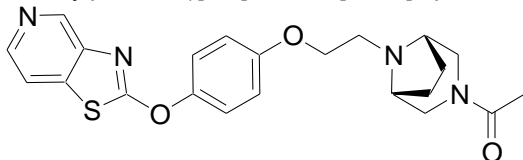
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,38 (дублет, J=3,3, 1H); 7,99 (дублет, J=6,9, 1H); 7,48-7,43 (мультиплет, 1H); 7,32 (дублет, J=9,0, 2H); 7,06 (дублет, J=9,0, 2H); 4,22-4,18 (мультиплет, 2H); 3,72 (триплет, J=6,3, 2H); 3,11 (триплет, J=5,7, 2H); 2,93-2,88 (мультиплет, 2H); 2,02-1,98 (мультиплет, 1H); 0,57-0,47 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 371,13; одержано m/z: 372,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 243: N-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-N, 1-диметилпіперидин-4-амін



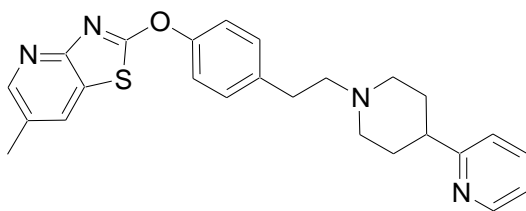
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,51 (дублет, J=2,4, 1H); 8,46 (дублет, J=2,4, 1H); 7,45-7,37 (мультиплет, 4H); 3,02-2,83 (мультиплет, 7H); 2,43 (синглет, 3H); 2,33 (синглет, 3H); 2,20-2,00 (мультиплет, 2H); 1,95-1,80 (мультиплет, 2H); 1,67-1,62 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 416,14; одержано m/z: 417,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 244: мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*c*]піридин



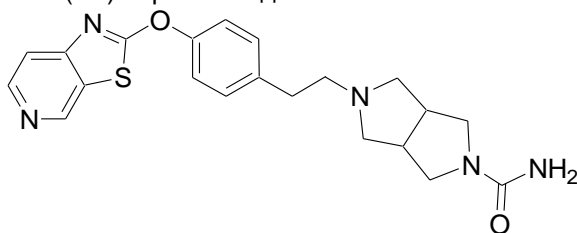
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,85 (синглет, 1H); 8,38 (дублет, J=5,4, 1H); 7,93 (дублет, J=5,7, 1H); 7,36 (дублет, J=8,7, 2H); 7,10 (дублет, J=9,3, 2H); 4,23-4,19 (мультиплет, 2H); 4,11 (дублет, J=12,9, 1H); 3,65-3,55 (мультиплет, 1H); 3,50-3,40 (мультиплет, 3H); 2,96-2,85 (мультиплет, 3H); 2,20-1,95 (мультиплет, 5H); 1,69-1,59 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 424,16; одержано m/z: 425,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 245: 6-метил-2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин



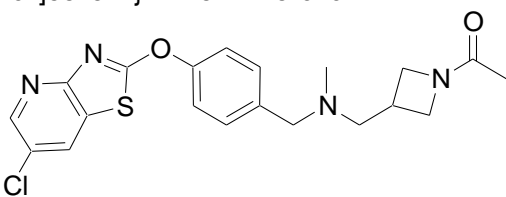
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,45 (дублет, J=4,5, 1H); 8,31 (широкий синглет, 1H); 8,11 (широкий синглет, 1H); 7,81-7,76 (мультиплет, 1H); 7,42-7,35 (мультиплет, 5H); 7,28-7,23 (мультиплет, 1H); 3,40-3,20 (мультиплет, 2H); 2,94-2,91 (мультиплет, 2H); 2,75-2,71 (мультиплет, 3H); 2,43 (синглет, 3H); 2,35-2,27 (мультиплет, 2H); 1,96-1,86 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OS: 430,18; одержано m/z: 431,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 246: 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід



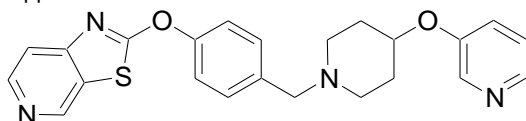
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,99 (синглет, 1H); 8,50 (дублет, J=5,7, 1H); 7,67 (дублет, J=5,7, 1H); 7,42 (дублет, J=8,4, 2H); 7,34 (дублет, J=8,7, 2H); 3,57-3,51 (мультиплет, 2H); 3,36-3,15 (мультиплет, 2H); 2,91-2,87 (мультиплет, 6H); 2,76-2,71 (мультиплет, 2H); 2,49 (дублет, J=6,0, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 409,16; одержано m/z: 410,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 247: 1-(1-ацетилазетидин-3-іл)-N-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-N-метилметанамін



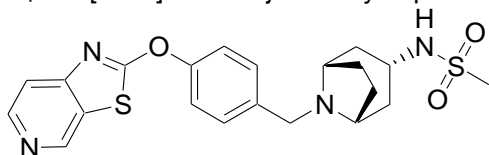
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,50 (дублет, J=2,1, 1H); 8,43 (дублет, J=2,4, 1H); 7,73 (дублет, J=8,4, 2H); 7,62 (дублет, J=8,7, 2H); 4,48-4,42 (мультиплет, 3H); 4,25-4,04 (мультиплет, 2H); 3,83-3,78 (мультиплет, 1H); 3,60 (широкий синглет, 2H); 3,38-3,26 (мультиплет, 1H); 2,86 (синглет, 3H); 1,89 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 416,11; одержано m/z: 417,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 248: 2-(4-{[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,99 (синглет, 1H); 8,51 (дублет, J=5,4, 1H); 8,24 (дублет, J=2,7, 1H); 8,12 (дублет, J=4,2, 1H); 7,68 (дублет, J=5,4, 1H); 7,54 (дублет, J=8,4, 2H); 7,48-7,34 (мультиплет, 4H); 4,56-4,53 (мультиплет, 1H); 3,65 (синглет, 2H); 2,90-2,75 (мультиплет, 2H); 2,48-2,40 (мультиплет, 2H); 2,06-2,05 (мультиплет, 2H); 1,89-1,83 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 418,15; одержано m/z: 419,1 [M+H]<sup>+</sup>.

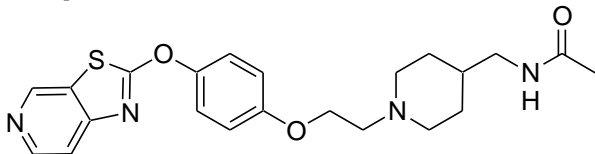
Приклад 249: мезо-N-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}метансульфонамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,93 (синглет, 1H); 8,56 (дублет, J=5,4, 1H); 7,61 (дублет, J=5,7, 1H); 7,50 (дублет, J=8,4, 2H); 7,32 (дублет, J=8,4, 2H); 4,25 (широкий синглет, 1H); 3,67-3,58 (мультиплет, 3H); 3,28 (широкий синглет, 2H); 2,97 (синглет, 3H); 2,10-2,06 (мультиплет, 2H);

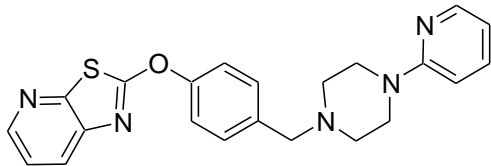
1,94-1,89 (мультиплет, 2H); 1,90-1,68 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$ : 444,13; одержано  $m/z$ : 445,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 250: N-[(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)метил]ацетамід



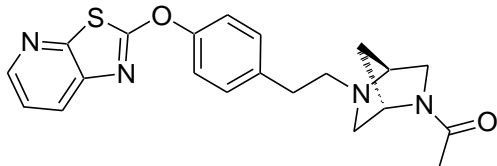
$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,97 (синглет, 1H); 8,50 (дублет,  $J=5,7$ , 1H); 7,67 (дублет,  $J=5,7$ , 1H); 7,36 (дублет,  $J=9,0$ , 2H); 7,10 (дублет,  $J=9,3$ , 2H); 4,24-4,20 (мультиплет, 2H); 3,18-3,08 (мультиплет, 4H); 2,95 (широкий синглет, 2H); 2,29 (широкий синглет, 2H); 1,95 (синглет, 3H); 1,78 (дублет,  $J=12,6$ , 2H); 1,58 (широкий синглет, 1H); 1,39-1,32 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{26}N_4O_3S$ : 426,17; одержано  $m/z$ : 427,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 251: 2-{4-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин



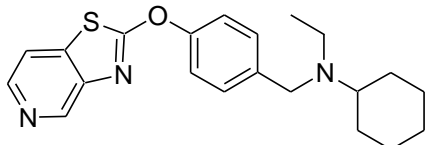
$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,42 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 8,09 (дублет,  $J=3,3$ , 1H); 8,02 (дублет,  $J=6,9$ , 1H); 7,60-7,48 (мультиплет, 4H); 7,44 (дублет,  $J=12,6$ , 2H); 6,84 (дублет,  $J=8,7$ , 1H); 6,71-6,67 (мультиплет, 1H); 3,66 (синглет, 2H); 3,57-3,50 (мультиплет, 5H); 2,65-2,62 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{21}N_5OS$ : 403,15; одержано  $m/z$ : 404,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 252: 2-{4-[(1R, 4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]етил]феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин



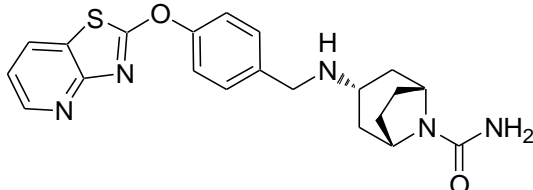
$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,44 (дублет,  $J=4,5$ , 1H); 8,04 (дублет,  $J=8,1$ , 1H); 7,53-7,49 (мультиплет, 1H); 7,44 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 7,36 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 4,71 (синглет, 0,5H); 4,50 (синглет, 0,5H); 3,76-3,62 (мультиплет, 3H); 3,48-3,26 (мультиплет, 2H); 3,09-2,95 (мультиплет, 1H); 2,89 (синглет, 3H); 2,77-2,71 (мультиплет, 1H); 2,14 (синглет, 1H); 2,04 (синглет, 2H); 2,01-1,78 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{22}N_4O_2S$ : 394,15; одержано  $m/z$ : 395,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 253: N-етил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін



$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 9,00 (синглет, 1H); 8,43 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 7,62 (дублет,  $J=5,1$ , 1H); 7,46 (дублет,  $J=7,5$ , 2H); 7,27 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 3,64 (широкий синглет, 2H); 2,54 (триплет,  $J=6,6$ , 3H); 1,81 (широкий синглет, 4H); 1,63 (дублет,  $J=11,4$ , 1H); 1,27-1,06 (мультиплет, 5H); 1,01-0,96 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{25}N_3OS$ : 367,18; одержано  $m/z$ : 368,1  $[M+H]^+$ .

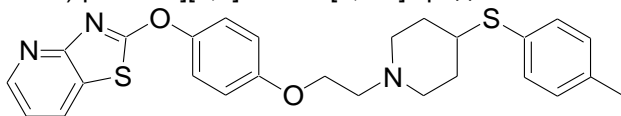
Приклад 254: мезо-(3-екзо)-3-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-б]піридин-2-ілокси)бензил]аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід



$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,52 (дублет,  $J=3,6$ , 1H); 8,33 (дублет,  $J=6,3$ , 1H); 7,54 (дублет,  $J=8,4$ , 2H); 7,44 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 7,40-7,35 (мультиплет, 1H); 4,30 (широкий синглет, 2H); 3,85

(синглет, 2H); 3,16-3,12 (мультиплет, 1H); 2,01-1,97 (мультиплет, 4H); 1,73 (дублет,  $J=7,5$ , 2H); 1,60 (триплет,  $J=10,8$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{23}N_5O_2S$ : 409,16; одержано  $m/z$ : 410,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 255: 2-[4-(2-[4-[(4-метилфеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл)етокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин

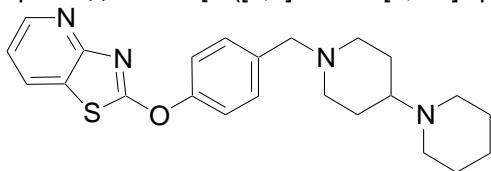


Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 1.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,9$ ; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,36-7,28 (мультиплет, 4H); 7,19 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,9, 1H); 7,11 (мультиплет, 2H); 6,96-6,91 (мультиплет, 2H); 4,15 (триплет,  $J=5,7$ , 2H); 3,12-2,99 (мультиплет, 3H); 2,90 (триплет,  $J=5,6$ , 2H); 2,44-2,35 (мультиплет, 2H); 2,33 (синглет, 3H); 2,07-1,97 (мультиплет, 2H); 1,79-1,66 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{26}H_{27}N_3O_2S_2$ : 477,2; одержано  $m/z$ : 478,1  $[M+H]^+$ .

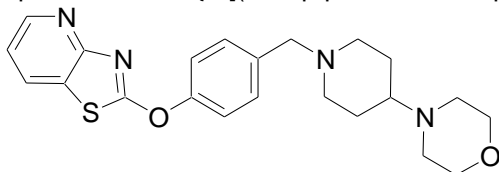
Приклади 256-264 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 82.

Приклад 256: 1'-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4'-біпіперидин



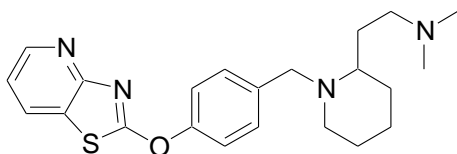
$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,01 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,41-7,32 (мультиплет, 4H); 7,19 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 3,50 (синглет, 2H); 2,99-2,89 (мультиплет, 2H); 2,55-2,48 (мультиплет, 3H); 2,02-1,93 (мультиплет, 2H); 1,82-1,74 (мультиплет, 2H); 1,62-1,55 (мультиплет, 8H); 1,47-1,39 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{23}H_{28}N_4OS$ : 408,2; одержано  $m/z$ : 409,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 257: 2-[4-[(4-морфолін-4-іл)піперидин-1-іл)метил]фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



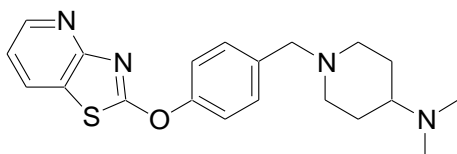
$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,6, 1H); 8,01 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,6, 1H); 7,41-7,33 (мультиплет, 4H); 7,20 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 3,74-3,69 (мультиплет, 4H); 3,51 (синглет, 2H); 2,98-2,90 (мультиплет, 2H); 2,58-2,53 (мультиплет, 4H); 2,25-2,15 (мультиплет, 1H); 2,04-1,94 (мультиплет, 2H); 1,84-1,76 (мультиплет, 2H); 1,59-1,55 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{26}N_4O_2S$ : 410,2; одержано  $m/z$ : 411,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 258: N, N-диметил-2-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-2-іл)етанамін



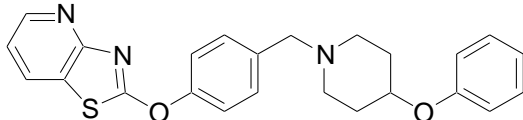
$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,43-7,38 (мультиплет, 2H); 7,36-7,31 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 4,02-3,93 (мультиплет, 1H); 3,32-3,25 (мультиплет, 1H); 2,77-2,69 (мультиплет, 1H); 2,45-2,38 (мультиплет, 1H); 2,38-2,32 (мультиплет, 2H); 2,24 (синглет, 6H); 2,14-2,02 (мультиплет, 1H); 1,86-1,64 (мультиплет, 5H); 1,52-1,43 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{28}N_4OS$ : 396,2; одержано  $m/z$ : 397,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 259: N, N-диметил-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-амін



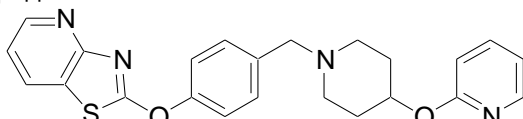
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,41-7,32 (мультиплет, 4H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,51 (синглет, 2H); 2,98-2,87 (мультиплет, 2H); 2,28 (синглет, 6H); 2,19-2,09 (мультиплет, 1H); 2,03-1,94 (мультиплет, 2H); 1,82-1,75 (мультиплет, 2H); 1,61-1,48 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS: 368,2; одержано m/z: 369,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 260: 2-(4-((4-феноксипіперидин-1-іл)метил)фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



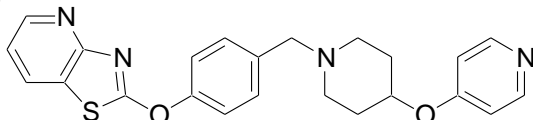
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58-8,53 (мультиплет, 1H); 8,03-7,97 (мультиплет, 1H); 7,44-7,39 (мультиплет, 2H); 7,38-7,33 (мультиплет, 2H); 7,31-7,24 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет, J=7,9; 4,9, 1H); 6,96-6,89 (мультиплет, 3H); 4,39-4,28 (мультиплет, 1H); 3,55 (синглет, 2H); 2,83-2,71 (мультиплет, 2H); 2,38-2,25 (мультиплет, 2H); 2,06-1,96 (мультиплет, 2H); 1,90-1,78 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 417,2; одержано m/z: 418,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 261: 2-(4-((4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл)метил)фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



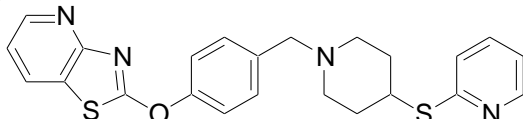
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,60-8,53 (мультиплет, 1H); 8,16-8,10 (мультиплет, 1H); 8,05-7,99 (мультиплет, 1H); 7,60-7,51 (мультиплет, 1H); 7,46-7,40 (мультиплет, 2H); 7,40-7,33 (мультиплет, 2H); 7,24-7,17 (мультиплет, 1H); 6,87-6,78 (мультиплет, 1H); 6,75-6,69 (мультиплет, 1H); 5,18-5,02 (мультиплет, 1H); 3,56 (синглет, 2H); 2,85-2,71 (мультиплет, 2H); 2,43-2,28 (мультиплет, 2H); 2,12-1,99 (мультиплет, 2H); 1,90-1,80 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 418,1; одержано m/z: 419,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 262: 2-(4-((4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл)метил)фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



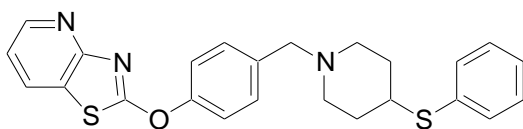
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,59-8,54 (мультиплет, 1H); 8,45-8,38 (мультиплет, 2H); 8,06-7,99 (мультиплет, 1H); 7,45-7,34 (мультиплет, 4H); 7,24-7,17 (мультиплет, 1H); 6,82-6,77 (мультиплет, 2H); 4,50-4,38 (мультиплет, 1H); 3,56 (синглет, 2H); 2,82-2,68 (мультиплет, 2H); 2,42-2,29 (мультиплет, 2H); 2,04-1,98 (мультиплет, 2H); 1,91-1,79 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 418,1; одержано m/z: 419,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 263: 2-(4-((4-(піридин-2-ілсульфаніл)піперидин-1-іл)метил)фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,44-8,40 (мультиплет, 1H); 8,39-8,37 (мультиплет, 1H); 8,04 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,46-7,39 (мультиплет, 4H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,9, 1H); 7,19-7,13 (мультиплет, 1H); 7,01-6,95 (мультиплет, 1H); 4,03-3,91 (мультиплет, 1H); 3,81 (синглет, 2H); 3,09-2,99 (мультиплет, 2H); 2,65-2,52 (мультиплет, 2H); 2,27-2,16 (мультиплет, 2H); 1,99-1,86 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>: 434,1; одержано m/z: 435,1 [M+H]<sup>+</sup>.

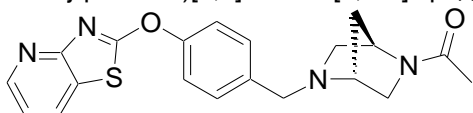
Приклад 264: 2-(4-((4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл)метил)фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,04 (подвійний дублет, J=8,0; 1,6, 1H); 7,69-7,56 (мультиплет, 2H); 7,49-7,43 (мультиплет, 2H); 7,43-7,37 (мультиплет, 2H); 7,34-7,27 (мультиплет, 3H); 7,22 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,10-3,84 (мультиплет, 2H); 3,49-3,26 (мультиплет, 1H); 3,20-3,02 (мультиплет, 2H); 2,58-2,17 (мультиплет, 3H); 2,02-1,84 (мультиплет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>: 433,1; одержано m/z: 434,1 [M+H]<sup>+</sup>.

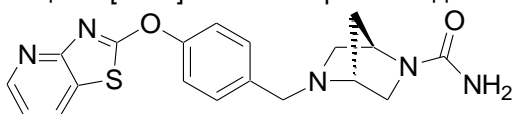
Приклади 265-266 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 109.

Приклад 265: 2-(4-((1R, 4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58-8,54 (мультиплет, 1H); 8,04-7,99 (мультиплет, 1H); 7,45-7,39 (мультиплет, 2H); 7,39-7,34 (мультиплет, 2H); 7,23-7,17 (мультиплет, 1H); 4,81-4,77 (мультиплет, 0,5H); 4,26-4,21 (мультиплет, 0,5H); 3,80-3,77 (мультиплет, 1H); 3,76-3,73 (мультиплет, 1H); 3,61-3,52 (мультиплет, 2H); 3,35-3,24 (мультиплет, 1H); 3,04-2,98 (мультиплет, 0,5H); 2,88-2,75 (мультиплет, 1H); 2,60-2,53 (мультиплет, 0,5H); 2,09 (синглет, 1,5H); 2,01 (синглет, 2H); 1,93-1,88 (мультиплет, 0,5H); 1,84-1,77 (мультиплет, 0,5H); 1,70-1,63 (мультиплет, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 380,1; одержано m/z: 381,1 [M+H]<sup>+</sup>.

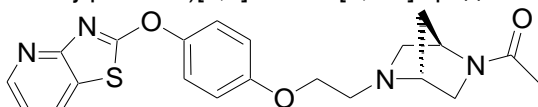
Приклад 266: (1R, 4R)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,58 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,04 (подвійний дублет, J=7,9; 1,7, 1H); 7,46-7,41 (мультиплет, 2H); 7,41-7,35 (мультиплет, 2H); 7,23 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,33-4,26 (мультиплет, 2H); 3,79 (синглет, 2H); 3,59-3,55 (мультиплет, 1H); 3,29-3,22 (мультиплет, 1H); 2,97-2,89 (мультиплет, 1H); 2,82-2,74 (мультиплет, 1H); 1,99-1,92 (мультиплет, 1H); 1,82-1,72 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 381,1; одержано m/z: 382,1 [M+H]<sup>+</sup>.

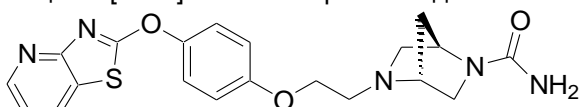
Приклади 267-268 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 43.

Приклад 267: 2-(4-{2-([1R, 4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}етокси)фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,53 (подвійний дублет, J=4,8; 1,7, 1H); 8,01-7,96 (мультиплет, 1H); 7,32-7,26 (мультиплет, 2H); 7,20-7,15 (мультиплет, 1H); 6,95-6,89 (мультиплет, 2H); 4,78-4,70 (мультиплет, 0,5H); 4,25-4,19 (мультиплет, 0,5H); 4,08-4,02 (мультиплет, 2H); 3,74-3,55 (мультиплет, 2H); 3,36-3,22 (мультиплет, 1H); 3,21-3,14 (мультиплет, 0,5H); 3,05-2,92 (мультиплет, 3H); 2,83-2,74 (мультиплет, 0,5H); 2,68-2,59 (мультиплет, 0,5H); 2,07 (синглет, 1H); 1,99-1,94 (мультиплет, 2H); 1,90-1,86 (мультиплет, 0,5H); 1,81-1,76 (мультиплет, 0,5H); 1,70-1,65 (мультиплет, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 410,1; одержано m/z: 411,1 [M+H]<sup>+</sup>.

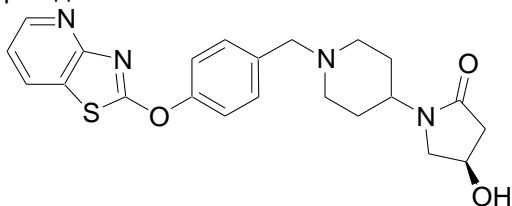
Приклад 268: (1R, 4R)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,35-7,29 (мультиплет, 2H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 6,98-6,92 (мультиплет, 2H); 4,51 (синглет, 2H); 4,47-4,37 (мультиплет, 1H); 4,10-4,06 (мультиплет, 2H);

3,73-3,67 (мультиплет, 1H); 3,59-3,50 (мультиплет, 1H); 3,29-3,22 (мультиплет, 1H); 3,11-3,06 (мультиплет, 1H); 3,06-2,97 (мультиплет, 2H); 2,83-2,76 (мультиплет, 1H); 1,95-1,89 (мультиплет, 1H); 1,80-1,74 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{20}H_{21}N_5O_3S$ : 411,1; одержано  $m/z$ : 412,1  $[M+H]^+$ .

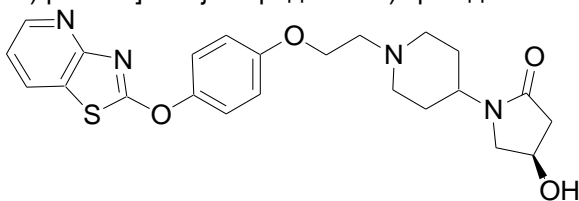
5 Приклад 269: (4R)-4-гідрокси-1-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он



До розчину ацетату (4R)-4-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-(піперидин-4-іл)піролідин-2-ону (252 мг, 0,70 ммоль, 1,2 екв.) в DCE (3,1 мл) додавали  $Et_3N$  (98 мкл, 0,70 ммоль, 1,2 екв.), одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин для одержання аміну у формі вільної основи. До одержаного розчину додавали 4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензальдегід (150 мг, 0,585 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (211 мг, 0,995 ммоль, 1,7 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Потім реакційну суміш розділяли між насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (20 мл) і  $CH_2Cl_2$  (20 мл). Відділений органічний шар промивали розсолем (20 мл), висушували, відфільтровували і концентрували, одержуючи оранжеве масло. До розчину одержаного масла (158 мг, 0,293 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (2,9 мл) додавали  $HCl$  (4 М в діоксані, 1,62 мл, 22,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, а потім концентрували. Одержаний залишок розчиняли у воді (20 мл), і доводили рН до  $\sim$ рН 7, використовуючи 1 М водний розчин  $NaOH$ . Одержану суміш екстрагували  $CH_2Cl_2$  (2×15 мл) і потім  $EtOAc$  (2×15 мл) і відділені органічні шари ( $CH_2Cl_2$  і  $EtOAc$ ) по окремістості промивали водою (30 мл на кожний). Об'єднані органічні фази висушували, відфільтровували і концентрували, одержуючи сирий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору. Одержаний сирий продукт очищали, використовуючи препаративну вискоєфективну рідинну хроматографію з оберненими фазами, одержуючи шукану сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (51 мг, 41 %).

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,58 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,04 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,42-7,40 (мультиплет, 2H); 7,39-7,37 (мультиплет, 2H); 7,22 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 4,38-4,30 (мультиплет, 1H); 4,06-3,95 (мультиплет, 1H); 3,56-3,51 (мультиплет, 2H); 3,45-3,38 (мультиплет, 1H); 3,31-3,22 (мультиплет, 1H); 3,03-2,94 (мультиплет, 2H); 2,82-2,77 (мультиплет, 1H); 2,52-2,43 (мультиплет, 1H); 2,20-2,07 (мультиплет, 2H); 1,98-1,88 (мультиплет, 1H); 1,83-1,73 (мультиплет, 2H); 1,72-1,66 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{24}N_4O_3S$ : 424,2; одержано  $m/z$ : 425,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 270: (4R)-4-гідрокси-1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он

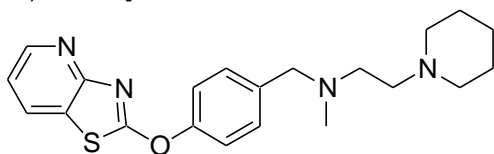


До розчину ацетату (4R)-4-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-1-(піперидин-4-іл)піролідин-2-ону (159 мг, 0,44 ммоль, 1,2 екв.) в  $MeOH$  додавали іонообмінну смолу Dowex 550A для одержання аміну у формі вільної основи. Смола відфільтровували і одержаний фільтрат концентрували до масла. До розчину одержаного масла в  $CH_3CN$  (1,9 мл) додавали 2-[4-(2-брометокси)феноксі][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин (130 мг, 0,37 ммоль) і *N,N*-діізопропілетиламін (97 мкл, 0,56 ммоль, 1,5 екв.). Одержаний розчин перемішували при температурі 70 °C протягом 20 годин. Потім розчин охолоджували до кімнатної температури і розділяли між насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (20 мл) і  $CH_2Cl_2$  (20 мл). Відділений органічний шар промивали розсолем (20 мл), висушували, відфільтровували і концентрували, одержуючи сирий продукт у вигляді твердої речовини темно-оранжевого кольору. До розчину одержаного продукту (185 мг, 0,325 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (3,3 мл) додавали  $HCl$  (4 М в діоксані, 1,79 мл, 22,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, а потім концентрували. Одержаний залишок розчиняли у воді (20 мл) і доводили рН до  $\sim$ рН 7, використовуючи 1 М водний розчин  $NaOH$ . Одержану суміш екстрагували  $CH_2Cl_2$  (2×15 мл) і потім  $EtOAc$  (2×15 мл), і відділені

органічні шари ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і  $\text{EtOAc}$ ) по окремої промивали водою (30 мл на кожний). Об'єднані органічні фази висушували, відфільтровували і концентрували, одержуючи сирий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору. Одержаний сирий продукт очищали, використовуючи препаративну високоефективну рідинну хроматографію з оберненими фазами, одержуючи

5 шукану сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (39 мг, 26 %).  
 $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,6, 1H); 7,35-7,30 (мультиплет, 2H); 7,19 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,9, 1H); 6,97-6,93 (мультиплет, 2H); 4,36-4,27 (мультиплет, 1H); 4,16-4,07 (мультиплет, 2H); 4,05-3,92 (мультиплет, 1H); 3,44-3,35 (мультиплет, 1H); 3,28-3,19 (мультиплет, 1H); 3,13-3,03 (мультиплет, 2H); 2,87-2,79 (мультиплет, 1H); 2,70-2,64 (мультиплет, 1H); 2,51-2,40 (мультиплет, 1H); 2,32-2,20 (мультиплет, 2H); 1,97-1,75 (мультиплет, 3H); 1,74-1,69 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 454,2; одержано  $m/z$ : 455,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

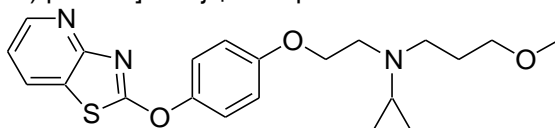
Приклад 271: N-метил-2-піперидин-1-іл-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін



15 До розчину 2-(піперидин-1-іл)-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанаміну в DMF (1 мл) при температурі 0 °C додавали гідрид натрію (60 %, 6 мг, 0,158 ммоль, 1,1 екв.). Через 30 хвилин в одержану суміш додавали йодметан (11 мкл, 0,173 ммоль, 1,2 екв.). Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) і екстрагували етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані органічні фази концентрували, а одержаний залишок очищали, використовуючи препаративну високоефективну рідинну хроматографію з оберненими фазами, одержуючи шукану сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (25 мг, 45 %).

25  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,26 (подвійний дублет,  $J=5,0$ ; 1,6, 1H); 8,07 (подвійний дублет,  $J=7,8$ ; 1,6, 1H); 7,33-7,27 (дублет,  $J=8,8$ , 2H); 7,05 (подвійний дублет,  $J=7,8$ ; 5,0, 1H); 6,94-6,89 (мультиплет, 2H); 3,78 (синглет, 3H); 3,72 (дублет,  $J=7,1$ , 2H); 2,63 (дублет,  $J=7,1$ , 2H); 2,52-2,48 (мультиплет, 4H); 1,62-1,56 (мультиплет, 4H); 1,50-1,45 (мультиплет, 2H) (примітка: два протони виявилися замасковані лініями розчинника або води). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$ : 382,18; одержано  $m/z$ : 383,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

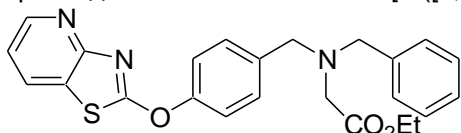
30 Приклад 272: N-(3-метоксипропіл)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}циклопропанамін



Шукану сполуку одержували з N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}циклопропанаміну з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 271, але використовуючи для проведення реакцій більшу кількість гідриду натрію (2,5 екв.) і більшу кількість відповідного аміну (2 екв.).

40  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,58 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,6, 1H); 8,01 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,35-7,30 (мультиплет, 2H); 7,21 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 6,98-6,93 (мультиплет, 2H); 4,13 (триплет,  $J=6,2$ , 2H); 3,43 (триплет,  $J=6,4$ , 2H); 3,35 (синглет, 3H); 3,05 (триплет,  $J=6,2$ , 2H); 2,82-2,77 (мультиплет, 2H); 1,92-1,80 (мультиплет, 3H); 0,55-0,42 (мультиплет, 4H). МС (ІЕР): розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 399,16; одержано  $m/z$ : 400,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 273: етил-N-бензил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцинат

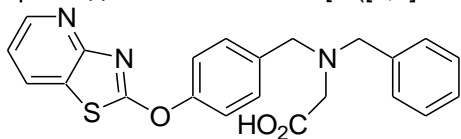


45 82. Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,00 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,50-7,45 (мультиплет, 2H); 7,41-7,30 (мультиплет, 6H); 7,28-7,23 (мультиплет, 1H); 7,19 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 4,8, 1H); 4,21-4,14 (мультиплет, 2H); 3,84 (синглет, 2H); 3,83 (синглет, 2H); 3,31 (синглет, 2H); 1,28 (триплет,  $J=7,1$ , 3H). МС (ІЕР): розраховано для

$C_{24}H_{23}N_3O_3S$ : 433,15; одержано  $m/z$ : 434,1  $[M+H]^+$ .

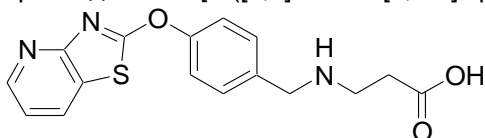
Приклад 274: N-бензил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцин



Шукану сполуку одержували з етил-N-бензил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцинату з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 131.

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ ): 8,52 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,40 (подвійний дублет,  $J=8,0$ ; 1,7, 1H); 7,53 (дублет,  $J=8,6$ , 2H); 7,46 (дублет,  $J=8,6$ , 2H); 7,39-7,32 (мультиплет, 5H); 7,29-7,24 (мультиплет, 1H); 3,81 (синглет, 2H); 3,79 (синглет, 2H); 3,21 (синглет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{19}N_3O_3S$ : 405,11; одержано  $m/z$ : 406,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 275: N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-бета-аланін

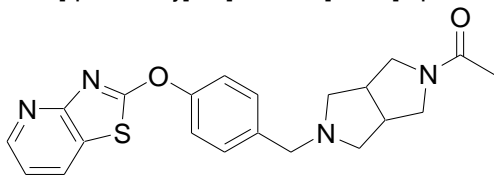


До суміші 4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)-бензальдегіду (100 мг, 0,39 ммоль) і метилового ефіру  $\beta$ -аланіну (54 мг, 0,39 ммоль, 1 екв.) додавали метанол (2 мл) і потім 1 N NaOH (430 мкл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (95 мг, 0,39 ммоль, 1 екв.). Одержану суміш перемішували протягом ще 4 годин, потім концентрували і очищали, використовуючи препаративну високоефективну рідинну хроматографію з оберненими фазами, одержуючи шукану сполуку у вигляді порошку білого кольору (40 мг, 31 %).

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,49 (дублет,  $J=4,8$ , 1H); 8,33 (дублет,  $J=7,9$ , 1H); 8,27 (синглет, 1H); 7,65 (дублет,  $J=8,2$ , 2H); 7,55 (дублет,  $J=8,2$ , 2H); 7,38-7,33 (мультиплет, 1H); 4,28 (синглет, 2H); 3,24 (триплет,  $J=6,4$ , 2H); 2,58 (триплет,  $J=6,4$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{16}H_{15}N_3O_3S$ : 329,08; одержано  $m/z$ : 330,1  $[M+H]^+$ .

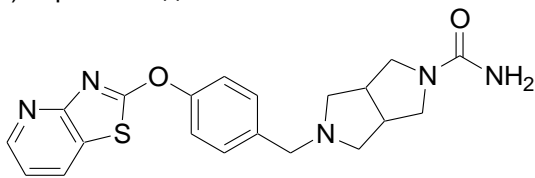
Приклади 276-278 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 116.

Приклад 276: 2-{4-[(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



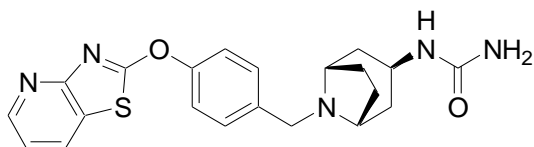
$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,48 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,5, 1H); 8,29 (подвійний дублет,  $J=8,1$ ; 1,6, 1H); 7,48 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 7,38 (дублет,  $J=8,7$ , 2H); 7,33 (подвійний дублет,  $J=7,8$ ; 5,0, 1H); 3,73 (подвійний дублет,  $J=11,1$ ; 8,5, 1H); 3,67 (синглет, 2H); 3,62 (подвійний дублет,  $J=12,4$ ; 8,6, 1H); 3,47-3,40 (мультиплет, 2H); 3,02-2,84 (мультиплет, 2H); 2,74-2,67 (мультиплет, 2H); 2,57-2,47 (мультиплет, 2H); 2,05 (синглет, 3H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{22}N_4O_2S$ : 394,15; одержано  $m/z$ : 395,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 277: 5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід



$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ): 8,47 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,5, 1H); 8,29 (подвійний дублет,  $J=8,1$ ; 1,6, 1H); 7,49 (дублет,  $J=8,6$ , 2H); 7,38 (дублет,  $J=8,6$ , 2H); 7,33 (подвійний дублет,  $J=7,8$ ; 4,8, 1H); 3,67 (синглет, 2H); 3,56-3,48 (мультиплет, 2H); 3,29-3,26 (мультиплет, 2H); 2,95-2,84 (мультиплет, 2H); 2,80-2,73 (мультиплет, 2H); 2,49-2,42 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{20}H_{21}N_5O_2S$ : 395,14; одержано  $m/z$ : 396,1  $[M+H]^+$ .

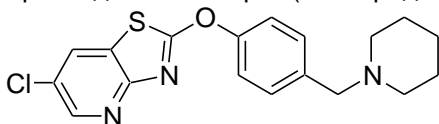
Приклад 278: мезо-1-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)сечовина



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,47 (подвійний дублет, J=5,0; 1,5, 1H); 8,29 (подвійний дублет, J=8,1; 1,6, 1H); 7,55 (дублет, J=8,4, 2H); 7,38 (дублет, J=8,4, 2H); 7,34 (подвійний дублет, J=8,0; 4,7, 1H); 3,87-3,77 (мультиплет, 1H); 3,63 (синглет, 2H); 3,25-3,14 (мультиплет, 2H); 2,26-2,11 (мультиплет, 4H); 2,02-1,91 (мультиплет, 2H); 1,71-1,58 (мультиплет, 2H); 1,39-1,23 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 409,16; одержано m/z: 410,1 [M+H]<sup>+</sup>.

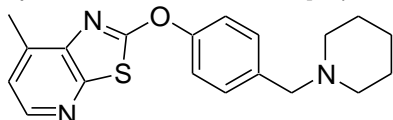
Приклади 279-280 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 129.

Приклад 279: 6-хлор-2-(4-піперидин-1-ілметилфенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,50 (дублет, J=2,4, 1H); 7,98 (дублет, J=2,4, 1H); 7,43-7,38 (мультиплет, 2H); 7,35-7,30 (мультиплет, 2H); 3,49 (синглет, 2H); 2,46-2,33 (мультиплет, 4H); 1,62-1,55 (мультиплет, 4H); 1,49-1,40 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>OS: 359,09; одержано m/z: 360,10 [M+H]<sup>+</sup>.

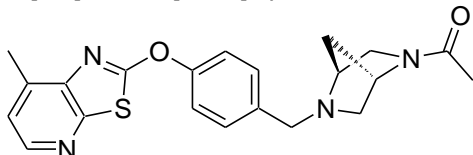
Приклад 280: 7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,28 (дублет, J=4,9, 1H); 7,45-7,41 (мультиплет, 2H); 7,35-7,31 (мультиплет, 2H); 7,17 (дублет, J=4,9, 1H); 3,52 (синглет, 2H); 2,61 (синглет, 3H); 2,42 (синглет, 4H); 1,64-1,58 (мультиплет, 4H); 1,51-1,43 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS: 339,14; одержано m/z: 340,10 [M+H]<sup>+</sup>.

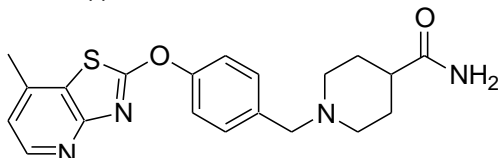
Приклади 281-286 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 118.

Приклад 281: 2-(4-[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]метил)фенокси-7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин



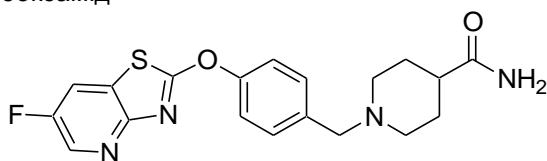
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,26 (дублет, J=4,9, 1H); 7,43 (подвійний дублет, J=8,7; 2,8, 2H); 7,35-7,30 (мультиплет, 2H); 7,15 (дублет, J=4,9, 1H); 4,79 (синглет, 0,5H); 4,24 (синглет, 0,5H); 3,81-3,73 (мультиплет, 2,5H); 3,62-3,53 (мультиплет, 1,5H); 3,33 (подвійний дублет, J=9,3; 2,3, 0,5H); 3,28 (подвійний дублет, J=11,4; 2,0, 0,5H); 3,02 (подвійний дублет, J=9,5; 2,1, 0,5H); 2,85 (подвійний дублет, J=9,7; 2,2, 0,5H); 2,78 (дублет, J=9,7, 0,5H); 2,61-2,57 (мультиплет, 3,5H); 2,08 (синглет, 1,5H); 2,02-1,97 (мультиплет, 2H); 1,92 (дублет, J=9,9, 0,5H); 1,81 (дублет, J=9,7, 0,5H); 1,68 (дублет, J=10,0, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 394,15; одержано m/z: 395,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 282: 1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід



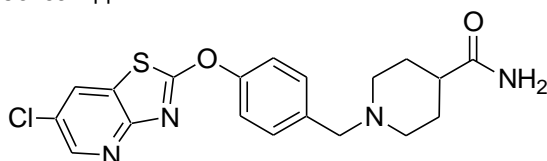
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,46 (дублет, J=5,0, 1H); 7,43-7,35 (мультиплет, 4H); 7,04 (подвійний дублет, J=5,0; 0,7, 1H); 5,48 (синглет, 1H); 5,28 (синглет, 1H); 3,54 (синглет, 2H); 2,97 (дублет, J=11,8, 2H); 2,52 (синглет, 3H); 2,25-2,15 (мультиплет, 1H); 2,05 (потрійний дублет, J=11,6; 2,3, 2H); 1,94-1,87 (мультиплет, 2H); 1,84-1,74 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 382,15; одержано m/z: 383,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 283: 1-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід



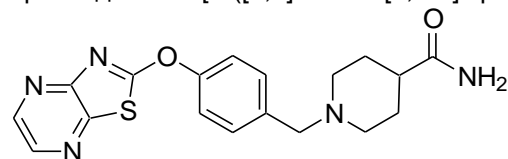
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,42 (подвійний дублет, J=2,8; 1,0, 1H); 7,76 (подвійний дублет, J=7,4; 2,8, 1H); 7,41-7,38 (мультиплет, 2H); 7,36-7,32 (мультиплет, 2H); 5,44 (синглет, 1H); 5,24 (синглет, 1H); 3,52 (синглет, 2H); 2,94 (дублет, J=11,8, 2H); 2,21-2,14 (мультиплет, 1H); 2,07-2,00 (мультиплет, 2H); 1,92-1,86 (мультиплет, 2H); 1,82-1,72 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 386,12; одержано m/z: 387,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 284: 1-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід



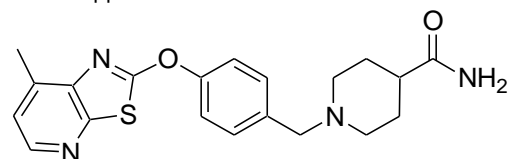
<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,50 (дублет, J=2,4, 1H); 8,00 (дублет, J=2,4, 1H); 7,41-7,38 (мультиплет, 2H); 7,36-7,32 (мультиплет, 2H); 5,45 (синглет, 1H); 5,25 (синглет, 1H); 3,52 (синглет, 2H); 2,94 (дублет, J=11,8, 2H); 2,21-2,14 (мультиплет, 1H); 2,03 (потрійний дублет, J=11,6; 2,4, 2H); 1,89 (дублет, J=12,7, 2H); 1,81-1,72 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 402,09; одержано m/z: 403,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 285: 1-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,51 (дублет, J=2,6, 1H); 8,34 (дублет, J=2,6, 1H); 7,44-7,41 (мультиплет, 2H); 7,36-7,32 (мультиплет, 2H); 5,44 (синглет, 1H); 5,24 (синглет, 1H); 3,53 (синглет, 2H); 2,95 (дублет, J=11,6, 2H); 2,21-2,15 (мультиплет, 1H); 2,04 (потрійний дублет, J=11,6; 2,2, 2H); 1,92-1,86 (мультиплет, 2H); 1,82 1,74 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 369,13; одержано m/z: 370,10 [M+H]<sup>+</sup>.

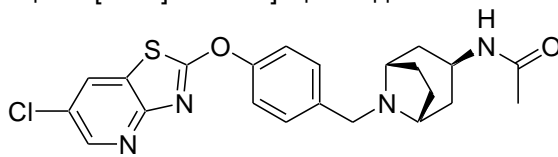
Приклад 286: 1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,26 (дублет, J=4,9, 1H); 7,42-7,39 (мультиплет, 2H); 7,34-7,31 (мультиплет, 2H); 7,15 (подвійний дублет, J=4,9; 0,7, 1H); 5,44 (синглет, 1H); 5,26 (синглет, 1H); 3,53 (синглет, 2H); 2,99-2,91 (мультиплет, 2H); 2,60-2,59 (мультиплет, 3H); 2,21-2,15 (мультиплет, 1H); 2,05 (потрійний дублет, J=11,6; 2,4, 2H); 1,92-1,86 (мультиплет, 2H); 1,82-1,74 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 382,15; одержано m/z: 383,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклади 287-289 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 118, з додаванням Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,6 екв.).

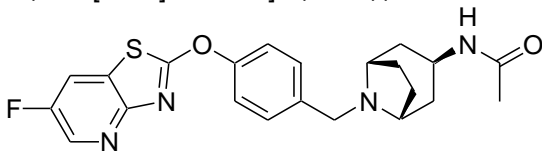
Приклад 287: мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,50 (дублет, J=2,4, 1H); 7,99 (дублет, J=2,4, 1H); 7,47-7,43 (мультиплет, 2H); 7,36-7,32 (мультиплет, 2H); 5,82-5,77 (мультиплет, 1H); 4,13 (квартет, J=7,0, 1H); 3,55 (синглет, 2H); 3,22-3,18 (мультиплет, 2H); 2,25-2,19 (мультиплет, 2H); 2,18-2,12

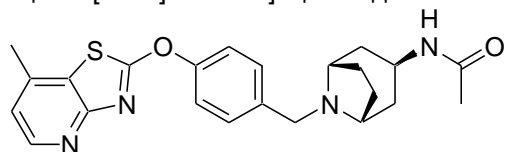
(мультиплет, 2H); 1,97 (синглет, 3H); 1,80-1,74 (мультиплет, 2H); 1,62-1,57 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{23}ClN_4O_2S$ : 442,12; одержано  $m/z$ : 443,10  $[M+H]^+$ .

Приклад 288: мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід



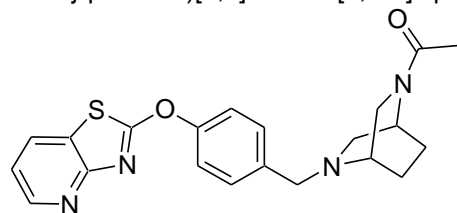
$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,42 (подвійний дублет,  $J=2,8$ ; 1,0, 1H); 7,76 (подвійний дублет,  $J=7,4$ ; 2,8, 1H); 7,50-7,42 (мультиплет, 2H); 7,38-7,32 (мультиплет, 2H); 5,87-5,76 (мультиплет, 1H); 4,12 (подвійний дублет,  $J=14,1$ ; 7,0, 1H); 3,55 (синглет, 2H); 3,20 (синглет, 2H); 2,26-2,19 (мультиплет, 2H); 2,19-2,13 (мультиплет, 2H); 1,97 (синглет, 3H); 1,81-1,74 (мультиплет, 2H); 1,67-1,57 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{22}H_{23}FN_4O_2S$ : 426,15; одержано  $m/z$ : 427,10  $[M+H]^+$ .

Приклад 289: мезо-ендо-N-[8-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід



$^1H$ -ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,37 (дублет,  $J=5,0$ , 1H); 7,39-7,36 (мультиплет, 2H); 7,30-7,26 (мультиплет, 2H); 6,94 (подвійний дублет,  $J=5,0$ ; 0,7, 1H); 5,79-5,71 (мультиплет, 1H); 4,05 (квартет,  $J=7,1$ , 1H); 3,48 (синглет, 2H); 3,17-3,12 (мультиплет, 2H); 2,43 (синглет, 3H); 2,19-2,12 (мультиплет, 2H); 2,10-2,05 (мультиплет, 2H); 1,90 (синглет, 3H); 1,74-1,68 (мультиплет, 2H); 1,54 (дублет,  $J=13,9$ , 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{23}H_{26}N_4O_2S$ : 422,18; одержано  $m/z$ : 423,2  $[M+H]^+$ .

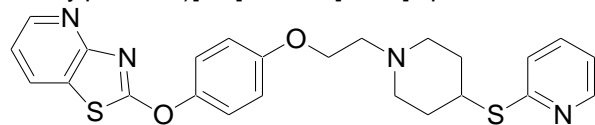
Приклад 290: 2-(4-{[(1S, 4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 112, але використовуючи для проведення реакцій  $Cs_2CO_3$  замість  $Et_3N$  і знижуючи температуру проведення реакції до кімнатної.

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,6, 1H); 8,02 (подвійний триплет,  $J=8,0$ ; 1,3, 1H); 7,44-7,40 (мультиплет, 2H); 7,38-7,34 (мультиплет, 2H); 7,23-7,18 (мультиплет, 1H); 4,58-4,55 (мультиплет, 0,5H); 3,90-3,70 (мультиплет, 3,5H); 3,45 (дублет,  $J=12,7$ , 0,5H); 3,38 (дублет,  $J=10,5$ , 0,5H); 3,01-2,85 (мультиплет, 3H); 2,17-2,00 (мультиплет, 4H); 1,96-1,77 (мультиплет, 2H); 1,69-1,53 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{21}H_{22}N_4O_2S$ : 394,15; одержано  $m/z$ : 395,10  $[M+H]^+$ .

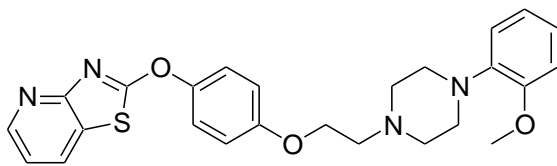
Приклад 291: 2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілсульфаніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 1.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,56 (подвійний дублет,  $J=4,8$ ; 1,7, 1H); 8,45-8,40 (мультиплет, 1H); 8,00 (подвійний дублет,  $J=7,9$ ; 1,7, 1H); 7,51-7,44 (мультиплет, 1H); 7,35-7,29 (мультиплет, 2H); 7,23-7,14 (мультиплет, 2H); 7,01-6,93 (мультиплет, 3H); 4,20 (триплет,  $J=5,6$ , 2H); 4,00-3,88 (мультиплет, 1H); 3,13-3,03 (мультиплет, 2H); 2,98 (триплет,  $J=5,6$ , 2H); 2,66-2,54 (мультиплет, 2H); 2,27-2,14 (мультиплет, 2H); 1,96-1,81 (мультиплет, 2H). МС (ІЕР): розраховано для  $C_{24}H_{24}N_4O_2S_2$ : 464,1; одержано  $m/z$ : 465,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 292: 2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин

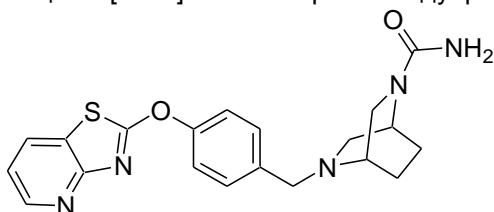


Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу

5 17.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,58 (подвійний дублет, J=7,8; 1,1, 0,5H); 8,53-8,44 (мультиплет, 2H); 8,30 (подвійний дублет, J=8,0; 1,6, 0,5H); 7,45-7,31 (мультиплет, 1H); 7,16-6,89 (мультиплет, 5H); 6,76-6,72 (мультиплет, 2H); 6,72-6,66 (мультиплет, 1H); 5,07 (триплет, J=5,0, 1H); 4,53-4,47 (мультиплет, 1H); 4,30 (триплет, J=5,3, 1H); 4,19 (синглет, 1H); 3,90 (дублет, J=14,7, 3H); 3,84 (синглет, 1H); 3,30-3,15 (мультиплет, 4H); 3,13 (триплет, J=5,3, 1H); 3,02 (синглет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 462,17; одержано m/z: 463,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 293: (1S, 4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду форміат

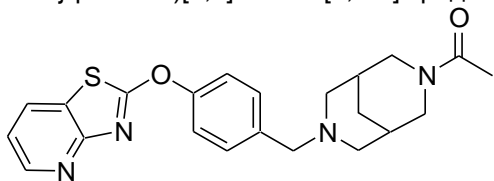


Шукану сполуку одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 112, але використовуючи для проведення реакцій Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> замість Et<sub>3</sub>N і знижуючи температуру проведення реакції до кімнатної.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,02 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,47-7,41 (мультиплет, 2H); 7,39-7,34 (мультиплет, 2H); 7,21 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,45 (синглет, 2H); 3,82-3,73 (мультиплет, 3H); 3,49 (синглет, 1,5H); 3,33-3,22 (мультиплет, 1H); 3,06-2,88 (мультиплет, 3H); 2,16-2,09 (мультиплет, 1H); 1,94 (дублет, J=10,9, 1H); 1,86-1,79 (мультиплет, 1H); 1,78-1,57 (мультиплет, 0,5H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 395,14; одержано m/z: 396,15 [M+H]<sup>+</sup>.

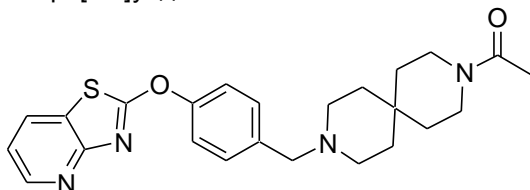
Приклади 294-295 одержували з використанням методів, аналогічних описаним для Прикладу 106.

Приклад 294: мезо-2-(4-([7-ацетил-3,7-діазабіцикло[3.3.1]нон-3-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,01 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,36-7,31 (мультиплет, 4H); 7,20 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 4,67 (дублет, J=13,4, 1H); 3,73 (дублет, J=13,1, 1H); 3,50 (дублет, J=13,0, 1H); 3,34 (дублет подвійних дублетів, J=13,0; 3,3; 1,7, 1H); 3,16 (дублет, J=13,0, 1H); 3,08 (дублет, J=10,8, 1H); 2,91-2,84 (мультиплет, 2H); 2,33 (дублет, J=10,9, 1H); 2,21 (дублет, J=11,1, 1H); 2,03 (синглет, 3H); 1,96-1,87 (мультиплет, 2H); 1,78-1,73 (мультиплет, 1H); 1,71-1,67 (мультиплет, 1H). МС (ІЕР): розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 408,16; одержано m/z: 409,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 295: 3-ацетил-9-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-3,9-діазаспіро[5.5]ундекан



<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (подвійний дублет, J=4,8; 1,6, 1H); 8,02 (подвійний дублет, J=7,9; 1,6, 1H); 7,41-7,33 (мультиплет, 4H); 7,21 (подвійний дублет, J=7,9; 4,8, 1H); 3,57-3,51

(мультиплет, 4H); 3,41-3,35 (мультиплет, 2H); 2,49-2,36 (мультиплет, 4H); 2,08 (синглет, 3H); 1,57-1,53 (мультиплет, 4H); 1,50-1,44 (мультиплет, 4H). МС (IEP): розраховано для  $C_{24}H_{28}N_4O_2S$ : 436,19; одержано  $m/z$ : 437,10  $[M+H]^+$ .

Біологічні способи:

5 Сполуки, що складають предмет даного винаходу, були протестовані згідно з наведеними нижче способами аналізу у формі вільної основи, а також у формі форміатної, сукцинатної і гідрохлоридної солі.

Спосіб аналізу 1. Активність інгібітору LTA4 гідролази в аналізі з рекомбінантною людською LTA4 гідролазою

10 Сполуки, що складають предмет даного винаходу, були протестовані на активність інгібітору LTA4 гідролази в порівнянні з рекомбінантною людською LTA4 гідролазою (rhLTA4H). Вектори для експресії rhLTA4H були підготовлені і використовувалися переважно таким чином: кодууючу LTA4 гідролазу ДНК ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), використовуючи як матрицю бібліотеку плацентарних кРНК людини. Використання для ПЛР олігонуклеотидні праймери основувалися на 5'-кінці і на комплементарній послідовності до 3'-кінця опублікованої послідовності нуклеотидів кодууючої ділянки гена LTA4 гідролази людини (Funk C.D. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84:6677-6681). Ампліфікований фрагмент ДНК розміром 1,9 т.п.н., що кодує LTA4 гідролазу, ізолювали і клонували у вектор pFastBac1 (Invitrogen). Відповідно до рекомендацій виробника був згенерований рекомбінантний бакуловірус, який використовували для інфікування клітин *Spodoptera frugiperda* (Sf-9). Рекомбінантний фермент LTA4 гідролази виділяли з інфікованих клітин Sf-9 в основному відповідно до процедури, описаної в роботі Gierse J.K. et al. (Protein Expression and Purification 1993, 4:358-366). Розчин очищеного ферменту доводили до наступного складу: 0,29 мг/мл LTA4 гідролази, 50 мМ Tris (pH 8,0), 150 мМ NaCl, 5 мМ дитіотреїтолу, 50 % гліцерину і повний коктейль інгібіторів протеази, що не містить ЕДТА (Roche). Питома активність одержаного ферменту становила приблизно 3,8 мкмоль/хв./мг.

Субстрат LTA4 був приготований з метилового ефіру LTA4 (Cayman Chemical) обробкою 67 еквівалентами NaOH в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Одержаний субстрат LTA4 у вигляді вільної кислоти зберігали в замороженому вигляді при температурі -80 °C до запитання. Кожну сполуку розбавляли до декількох концентрацій, використовуючи аналітичний буфер (Assay Designs), що містить 10 % DMSO. Аліквоту об'ємом 25 мкл кожної сполуки у відповідному розведенні інкубували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі з рівним об'ємом аналітичного буфера, що містить 10 нг рекомбінантної LTA4H людини. Потім за допомогою аналітичного буфера об'єм розчину доводили до 200 мкл. LTA4 (у формі вільної кислоти) розморожували і розводили в аналітичному буфері до концентрації 313 нг/мл, а потім додавали 25 мкл (8 нг) субстрату LTA4 в реакційну суміш (до повного об'єму 225 мкл) в нульовий момент часу. Кожну реакцію проводили при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакцію зупиняли розбавивши 10 мкл реакційної суміші 200 мкл аналітичного буфера. Кількість LTB4 в одержаному розбавленому зразку визначали за допомогою стандартного імуноферментного аналізу (Cayman Chemical Co.), додержуючись рекомендацій виробника. Як правило, в кожному експерименті ставили позитивні контролю, використовуючи переважно ідентичні умови, але без додавання інгібувальної сполуки, і негативні контролю, використовуючи всі компоненти для проведення аналізу, за винятком власне ферменту. Величини  $IC_{50}$  визначали способом нелінійної регресії з даних по активності при різних концентраціях сполуки, використовуючи програмний пакет Graphpad Prism 4.0, в моделі конкурентного зв'язування з одним сайтом.

Величини  $IC_{50}$ , одержані для тестованих сполук, представлені в Таблиці 1. Очікується, що такі дані повинні увійти в звичайний для способів аналізу такого типу діапазон трикратної варіабельності. Наведені нижче дані являють собою результат одного визначення або середнє по двох або більше визначеннях, як указано в дужках за кожною величиною. Для сполук, що тестувалися три рази або більше, після середнього значення наведене стандартне відхилення.

Таблиця 1

Приклад	$IC_{50}$ (мкМ)		Приклад	$IC_{50}$ (мкМ)
1	0,001 (1)		70	0,072 (1)
2	0,11 (1)		71	0,081 (1)
3	0,07 (2)		72	0,047 (1)
4	0,009 (1)		73	0,012 (1)
5	0,014 (1)		74	0,0065 (2)

Продовження таблиці 1

6	0,009 (1)	75	0,012 (2)
7	0,31 (1)	76	0,0005 (1)
8	0,13 (1)	77	0,0029 (1)
9	0,006 (1)	78	0,16 (2)
10	0,005 (1)	79	0,006 (1)
11	0,098 (1)	80	0,002 (1)
12	0,011 (1)	81	0,027 (1)
13	0,013 (1)	82	0,14 (1)
14	0,0075±0,0046 (6)	83	0,0063 (1)
15	0,029±0,0052 (3)	84	0,0021 (1)
16	0,003 (1)	85	0,0029 (1)
17	0,002 (1)	86	0,012 (1)
18	0,0055 (2)	87	0,03 (1)
19	0,017 (1)	88	0,008 (1)
20	0,13 (1)	89	0,042 (1)
21	0,16 (1)	90	0,0008 (1)
22	0,062 (1)	91	0,039 (1)
23	0,16 (1)	92	0,004 (1)
24	0,052 (1)	93	0,055 (1)
25	0,16 (1)	94	0,004 (1)
26	0,2 (2)	95	0,011 (1)
27	0,032 (1)	96	0,024 (1)
28	0,052 (1)	97	0,001 (1)
29	0,013 (1)	98	0,006 (1)
30	0,03 (1)	99	0,002 (1)
31	0,029 (1)	100	0,0072 (1)
32	0,0089 (1)	101	0,011 (1)
33	0,017 (1)	102	0,015 (1)
34	0,019 (1)	103	0,01 (1)
35	0,35 (1)	104	0,0019 (1)
36	0,003 (1)	105	0,00053 (1)
37	0,16 (1)	106	0,0035 (2)
38	0,061 (1)	107	0,004 (1)
39	0,26 (1)	108	0,0024 (1)
40	0,099 (1)	109	0,00097 (2)
41	0,34 (1)	110	0,001 (1)
42	0,083 (1)	111	0,0066 (1)
43	0,14 (1)	112	0,37 (1)
44	0,66 (1)	113	0,57 (1)
45	0,0039 (2)	114	0,68 (1)
46	0,013 (1)	115	0,32 (1)
47	0,034 (1)	116	0,001±0,00051 (10)
48	0,015 (2)	117	0,009 (1)
49	0,0007 (1)	118	3,74 (1)
50	0,002 (1)	119	0,07 (1)
51	0,11 (1)	120	0,11±0,037 (3)
52	0,001 (1)	121	0,038±0,017 (3)
53	0,058 (1)	122	0,048 (2)
54	0,0096 (1)	123	0,18 (1)
55	0,0048 (1)	124	0,220 (1)
56	0,0019 (1)	125	0,012 (1)
57	0,003 (1)	126	0,92 (1)
58	0,008 (1)	127	0,005 (2)
59	0,009 (1)	128	0,023 (1)
60	0,003 (2)	129	0,042 (1)

Продовження таблиці 1

61	0,004 (1)		130	0,0025 (1)
62	0,0083 (1)		131	0,0078 (1)
63	0,016 (1)		132	1 (1)
64	0,027 (2)		133	1,87 (1)
65	0,0096 (2)		134	0,038 (1)
66	0,012 (1)		135	0,072 (1)
67	0,19 (1)		136	0,427 (1)
68	0,28 (1)		137	0,008 (1)
69	0,12 (1)		138	0,029 (1)
			139	0,041 (1)

Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)		Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)
140	0,138 (1)		207	1,844 (1)
141	0,002 (1)		208	3,898 (1)
142	0,008 (2)		209	0,157 (1)
143	0,193 (1)		210	0,006 (1)
144	0,350 (1)		211	0,024 (1)
145	0,275 (1)		212	0,018 (1)
146	0,097 (1)		213	0,034 (1)
147	0,252 (1)		214	0,003 (1)
148	0,043 (1)		215	0,021 (1)
149	0,063 (1)		216	0,060 (1)
150	0,602 (1)		217	2,509 (1)
151	0,367 (1)		218	0,212 (1)
152	0,498 (1)		219	0,276 (1)
153	0,035 (1)		220	0,109 (1)
154	0,049 (1)		221	0,181 (1)
155	0,329 (1)		223	0,563 (1)
156	0,494 (1)		224	4,847 (1)
157	0,114 (1)		225	0,021 (1)
158	0,194 (1)		226	1,212 (1)
159	0,009 (1)		227	0,748 (1)
160	0,099 (1)		228	0,135 (1)
161	0,535 (1)		229	1,088 (1)
162	0,003 (1)		246	0,331 (1)
163	0,006 (1)		247	0,033 (1)
164	0,045 (1)		248	1,162 (1)
165	0,053 (1)		249	0,141 (1)
166	0,114 (1)		255	0,071 (1)
167	0,432 (1)		256	0,087 (1)
168	0,647 (1)		257	0,029 (1)
169	0,018 (1)		258	0,002 (1)
170	0,029 (1)		259	0,140 (1)
171	0,042 (1)		260	0,008 (2)
172	0,026 (1)		261	0,007 (2)
173	0,388 (1)		262	0,003 (2)
174	0,094 (1)		263	0,004 (1)
175	0,791 (1)		264	0,030 (1)
176	0,835 (1)		265	0,011 (1)
177	0,624 (1)		266	0,002 (1)
178	0,011 (1)		267	0,003 (1)
179	0,038 (1)		268	0,032 (1)
180	0,071 (1)		269	0,003 (1)
181	0,332 (1)		270	0,010 (1)
182	0,0019 (2)		271	0,293 (1)
183	0,067 (1)		272	0,037 (1)

Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)		Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)
184	0,018 (1)		273	0,176 (1)
185	0,007 (1)		274	0,919 (1)
186	0,263 (1)		275	0,047 (1)
187	0,290 (1)		276	0,003 (1)
188	0,050 (1)		277	0,007 (1)
189	0,308 (1)		278	0,002 (1)
190	0,455 (1)		279	0,032 (1)
191	0,072 (1)		280	>10 (1)
192	0,507 (1)		281	>10 (1)
193	0,058 (1)		282	0,066 (1)
194	0,092 (1)		283	0,016 (1)
195	1,368 (1)		284	0,089 (1)
196	0,087 (1)		285	0,094 (1)
197	0,360 (1)		286	>10 (1)
198	0,175 (1)		287	0,003 (1)
199	0,042 (1)		288	0,015 (1)
200	0,374 (1)		289	0,009 (1)
201	0,891 (1)		290	0,006 (1)
202	~8,999 (1)		291	0,082 (1)
203	0,679 (1)		292	0,072 (1)
204	0,576 (1)		293	0,003 (1)
205	0,049 (1)		294	0,023 (1)
206	0,035 (1)		295	0,006 (1)

Спосіб аналізу 2. Активність інгібітору LTA4 в аналізі з виробленням LTB4 стимульованою кальцієвим іонофором кров'ю миші

- 5 Мишей CD-1 умертвляли, і збирали кров в шприци, що містять гепарин, використовуючи серцеву пункцію. Відібрану кров розводили 1 до 15 в середовищі RPMI-1640, і вносили по 200 мкл розведеної крові в ямки 96-ямкового мікропланшета. Для тесту інгібітору LTA4H приготувляли розчини аналізованих сполук з різними концентраціями в середовищі RPMI-1640, що містить 1 % DMSO, і додавали по 20 мкл кожного тестованого розчину в ямку, що містить розведену цільну кров (кінцева концентрація DMSO становила 0,1 %). Мікропланшет інкубували
- 10 протягом 15 хвилин при температурі 37 °C в інкубаторі із зволоженням, потім в кожную ямку із зразком додавали кальцієвий іонофор A23187 (Sigma Chemical Co., Сент-Луїс, Міссурі) до підсумкової концентрації 7 мкг/мл. Інкубацію продовжували в тих же умовах протягом ще 30 хвилин для утворення LTB4. Реакцію зупиняли центрифугуванням (833×g, 10 хвилин при температурі 4 °C), концентрації LTB4 в супернатанті визначали за допомогою стандартного
- 15 імуноферментного аналізу (Cauman Chemical Co.), додержуючись рекомендацій виробника. Як правило, в кожному експерименті ставили позитивні контролю, використовуючи переважно ідентичні умови, але без додавання інгібувальної сполуки, і негативні нестимульовані контролю, використовуючи всі компоненти для проведення аналізу, за винятком кальцієвого іонофору. Величини IC<sub>50</sub> для тестованих сполук визначали способом нелінійної регресії з даних по
- 20 активності при різних концентраціях сполук, використовуючи програмний пакет Graphpad Prism 4.0, в моделі конкурентного зв'язування з одним сайтом. Величини в Таблиці 2 являють собою результат одного визначення або середнє по двох або більше визначеннях, як указано в дужках за кожною величиною. Для сполук, що тестувалися три рази або більше, після середнього значення наведене стандартне відхилення.

25

Таблиця 2

Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)		Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0,15 (1)		73	0,05 (1)
3	0,38 (1)		74	0,23 (1)
4	0,054 (1)		75	0,044 (1)
5	0,14 (1)		76	0,065 (2)
6	0,064 (1)		77	0,19 (1)
9	0,017 (1)		79	0,02 (1)
10	0,019 (1)		80	0,08 (1)

Продовження таблиці 2

11	0,19 (1)		81	4,25 (1)
12	0,16 (1)		83	0,055 (1)
13	0,12 (1)		84	0,039 (1)
14	0,018±0,013 (4)		85	0,037 (1)
15	0,310(1)		86	0,06 (1)
16	0,026 (1)		87	0,024 (1)
17	0,025 (1)		88	0,05 (1)
18	0,032±0,024 (3)		89	0,11 (1)
19	0,34 (2)		90	0,023 (1)
22	0,2 (1)		91	0,68 (1)
24	0,75 (1)		92	0,067 (1)
26	0,26 (1)		93	0,52 (1)
27	0,16 (1)		94	0,035 (1)
28	0,38 (1)		95	0,029 (1)
29	0,18 (1)		96	0,037 (1)
30	0,15 (1)		97	0,013 (1)
31	0,031 (1)		98	0,009 (1)
32	0,022 (1)		99	0,008 (1)
33	0,48 (1)		100	0,11 (1)
34	0,14 (1)		101	0,003 (1)
36	0,051 (1)		102	0,21 (1)
38	0,95 (2)		103	0,12 (1)
40	0,95 (2)		104	0,028 (1)
42	0,58 (1)		105	0,015 (1)
45	0,17 (1)		106	0,079 (2)
46	0,13 (1)		107	3,0 (1)
47	0,21 (1)		108	0,008 (1)
48	0,1 (1)		109	0,06 (1)
49	0,076 (1)		110	1,44 (2)
50	2,3 (1)		111	0,03 (1)
52	0,013 (1)		116	0,022±0,017 (5)
53	2,5 (1)		117	0,018 (1)
54	0,075±0,071 (3)		119	0,77 (1)
55	0,055 (1)		120	0,15 (1)
56	0,005 (1)		121	0,12±0,042 (3)
57	0,016 (1)		122	0,27 (2)
58	0,045 (1)		124	0,700 (1)
59	0,019 (1)		125	0,019 (1)
60	0,015 (2)		127	0,0075 (2)
61	0,011 (1)		128	0,005 (1)
64	0,22 (1)		129	0,055 (1)
65	0,1 (1)		130	0,11 (1)
66	0,04 (1)		131	1,07 (1)
70	0,35 (1)		134	0,180 (1)
71	0,28 (1)		135	0,088 (1)
72	1,04 (1)		137	0,0056 (2)

Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)		Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)
141	0,014 (1)		265	0,023 (1)
142	1599,930 (1)		266	0,140 (1)
146	0,450 (1)		267	0,110 (1)
148	0,036 (1)		268	0,091 (1)
149	0,180 (1)		269	0,077 (1)
153	0,360 (1)		270	0,120 (1)
154	0,330 (1)		272	0,097 (1)

Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)		Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)
159	0,082 (1)		275	3,300 (1)
160	0,180 (1)		276	0,010 (1)
162	0,012 (1)		277	0,900 (1)
163	0,031 (1)		278	0,280 (1)
169	0,054 (1)		279	0,550 (1)
178	0,260 (1)		282	0,155 (1)
182	0,024 (1)		283	0,068 (1)
184	0,110 (1)		284	0,640 (1)
185	0,850 (1)		285	0,300 (1)
255	1,300 (1)		287	0,110 (1)
256	0,178 (1)		288	0,104 (1)
257	0,097 (1)		289	0,542 (1)
258	0,047 (1)		290	0,005 (1)
260	0,043 (2)		291	0,280 (1)
261	0,038 (2)		292	0,088 (1)
262	0,097 (2)		293	0,029 (1)
263	0,462 (1)		294	0,079 (1)
264	0,159 (1)		295	0,015 (1)

Спосіб аналізу 3. Активність інгібітору LTA4 в тесті з виробленням LTB4 стимульованою кальцієвим іонофором кров'ю людини

- Кров відбирали у здорових донорів в шприци, що містять гепарин. Відібрану кров розводили 1 до 1 в середовищі RPMI-1640, і вносили по 200 мкл розведеної крові в ямки 96-ямкового мікропланшета. Для тесту інгібітору LTA4H приготувляли розчини аналізованих сполук з різними концентраціями в середовищі RPMI-1640, що містить 1 % DMSO, і додавали по 20 мкл кожного тестованого розчину в ямку, що містить розведену цільну кров (кінцева концентрація DMSO становила 0,1 %). Мікропланшет інкубували протягом 15 хвилин при температурі 37 °C в інкубаторі із зволоженням, потім в кожну ямку із зразком додавали кальцієвий іонофор A23187 (Sigma Chemical Co., Сент-Луїс, Міссурі) до підсумкової концентрації 7 мкг/мл. Інкубацію продовжували в тих же умовах протягом ще 30 хвилин для утворення LTB4. Реакцію зупиняли центрифугуванням (833×g, 10 хвилин при температурі 4 °C), концентрації LTB4 в супернатанті визначали за допомогою стандартного імуноферментного аналізу (Cayman Chemical Co.), додержуючись рекомендацій виробника. Як правило, в кожному експерименті ставили позитивні контролю, використовуючи переважно ідентичні умови, але без додавання інгібувальної сполуки, і негативні нестимульовані контролю, використовуючи всі компоненти для проведення аналізу, за винятком кальцієвого іонофору. Величини IC<sub>50</sub> для тестованих сполук визначали способом нелінійної регресії з даних по активності при різних концентраціях сполук, використовуючи програмний пакет Graphpad Prism 4.0, в моделі конкурентного зв'язування з одним сайтом. Одержані величини наведені в Таблиці 3. Вони являють собою результат одного визначення або середнє по двох або більше визначеннях, як указано в дужках за кожною величиною.

Таблиця 3

Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)		Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ)
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)

- Спосіб аналізу 4. Мишача модель індукованого арахідоною кислотою запалення

Сполуки-інгібітори LTA4H, що складають предмет даного винаходу, розчиняли в суміші 20 % циклодекстран/H<sub>2</sub>O до концентрації 3 мг/мл. Приготовані розчини вводили перорально через зонд самицям миші Balb/c вагою приблизно 20 грам кожна (0,2 мл на мишу, 30 мг сполуки-інгібітору LTA4H на кілограм ваги). Через 60 хвилин після введення інгібітору LTA4 кожній миші

місцево наносили 20 мкл арахідонової кислоти (розчин 100 мг/мл в ацетоні) на ліве вухо і 20 мкл чистого ацетону на праве вухо. Через 3 години мишей умертвляли, відбирали кров в шприци з гепарином і брали біопсії тканин вуха розміром 8 мм. Біопсії вуха зважували для визначення ступеня набрякості, потім заморожували до -80 °C і зберігали до подальшого визначення припливу нейтрофілів.

У кожну ямку мікропланшета поміщали по 100 мкл гепаринізованої крові і такий же об'єм середовища RPMI-1640, потім в кожну ямку із зразком додавали кальцієвий іонофор A23187 до підсумкової концентрації 7 мкг/мкл. Мікропланшет інкубували протягом 30 хвилин при температурі 37 °C в інкубаторі із зволоженням. Реакцію зупиняли центрифугуванням (833×g, 10 хвилин при температурі 4 °C). Концентрації LTB<sub>4</sub> в супернатанті визначали за допомогою стандартного імуноферментного аналізу (Cayman Chemical Co.), додержуючись рекомендацій виробника. Процентну міру інгібування ex vivo стимульованого вироблення LTB<sub>4</sub> (% інг. LTB<sub>4</sub>) визначали шляхом порівняння з тваринами, що пройшли ту ж процедуру, але одержували через зонд розчин, що не містив інгібувальної сполуки.

Приплив нейтрофілів кількісно визначили шляхом вимірювання активності нейтрофіл-специфічного ферменту мієлопероксидази (MPO). Взяті раніше біопсії вушної тканини гомогенізували в 0,5 мл буфера для екстракції (0,3 М сахарози, 0,22 % (ваг./об'єм) гексадецилтриметиламонію броміду (CTAB) і 2,5 мМ цитрату, приготований з 0,5 М маточного розчину цитрату (pH 5,0)) в гомогенізаторі Fast-Prep-24 (MP™) (40 секунд при 6 м/с). Зважені частинки видаляли центрифугуванням при 14000×g протягом 10 хвилин. Потім в ямки мікропланшета вносили 10 мкл аліквоти одержаного супернатанту, по 90 мкл буфера для розбавлення (10 мМ цитрату, 0,22 % CTAB), потім додавали по 20 мкл субстрату-розчину ТМБ (Sigma Chemical Co.). Мікропланшет інкубували при кімнатній температурі доти, поки оптичне поглинання в ямці з найбільшою концентрацією MPO не досягало величини 0,4 на довжині хвилі 650 нм. Потім реакцію зупиняли, додаючи в кожну ямку по 50 мкл 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і визначали активність мієлопероксидази в кожній ямці з величини оптичного поглинання на довжині хвилі 405 нм. Для кожної тварини з одержаного значення для лівого вуха, обробленого розчином арахідонової кислоти в ацетоні, віднімали як фонове значення для правого вуха, яке обробляли тільки чистим ацетоном. Процентну міру інгібування припливу нейтрофілів (% інг. MPO) сполуками, що складають предмет даного винаходу, визначали шляхом порівняння з тваринами, що пройшли ту ж процедуру, але одержували через зонд розчин, що не містив інгібувальної сполуки.

Одержані для тестованих сполук результати представлені в Таблиці 4. Кількість проведених для даної сполуки визначень вказана в дужках після кожної величини.

Таблиця 4

Приклад	% інг. LTB <sub>4</sub>	% інг. MPO	Приклад	% інг. LTB <sub>4</sub>	% інг. MPO
10	68 (1)	62,23 (1)	73	85,7 (1)	79,37 (1)
14	84,0 (1)	72,3 (1)	75	89,5 (1)	68,1 (1)
15	61,9 (1)	47,7 (1)	76	85,3 (1)	78,31 (1)
16	84,6 (1)	73,61 (1)	79	86,7 (1)	82,23 (1)
17	81,52 (1)	63,4 (1)	80	72,1 (1)	36,99 (1)
18	80,9 (1)	86,1 (1)	83	81 (1)	88,21 (1)
27	78,2 (1)	83,7 (1)	84	53,9 (1)	72,04 (1)
31	79,8 (1)	70,5 (1)	85	66,85 (1)	48,42 (1)
32	89 (1)	76 (1)	86	70,77 (1)	51,55 (1)
45	86,84 (1)	71,13 (1)	89	79,5 (1)	79,12 (1)
46	86,49 (1)	75,3 (1)	100	85,3 (1)	88,73 (1)
49	83,04 (1)	66,03 (1)	106	90,48 (2)	95,19 (2)
52	78,26 (1)	60,25 (1)	108	79,8 (1)	71,42 (1)
54	81,2 (1)	87,69 (1)	109	84,8 (1)	71,48 (1)
55	83,74 (1)	73,55 (1)	111	56,8 (1)	66,94 (1)
56	71,2 (1)	81,58 (1)	116	81 (2)	70 (2)
59	92,7 (1)	89,88 (1)	120	57,75 (1)	48,09 (1)
60	69,5 (1)	35,76 (1)	121	83 (1)	83 (1)
61	67,4 (1)	62,82 (1)	122	72 (1)	66,9 (1)
66	76,2 (1)	59,97 (1)	127	91,53 (1)	87,64 (1)

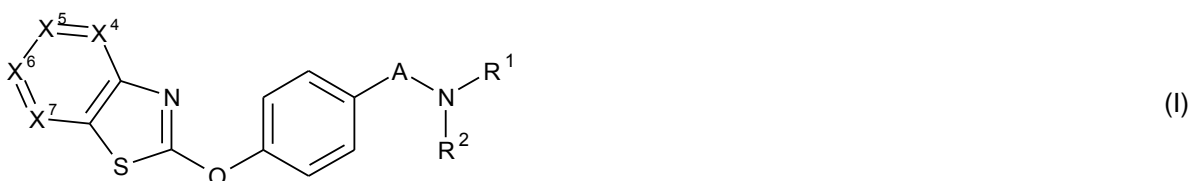
Приклад	% інг. LTB4	% інг. MPO	Приклад	% інг. LTB4	% інг. MPO
257	85,96 (1)	70,49 (1)	276	57,40 (1)	94,90 (1)
258	75,00 (1)	13,80 (1)	282	62,80 (1)	61,07 (1)
265	84,43 (1)	90,85 (1)	283	78,20 (1)	88,28 (1)
266	78,60 (1)	85,84 (1)	285	19,70 (1)	12,35 (1)
267	83,43 (1)	90,56 (1)	287	89,80 (1)	86,70 (1)
269	84,43 (1)	90,56 (1)	288	61,70 (1)	94,60 (1)
270	75,92 (1)	60,59 (1)	290	82,90 (1)	86,90 (1)

Хоч винахід, що викладається, був проілюстрований з відсиланням до конкретних прикладів, повинно бути зрозуміло, що даний винахід не обмежується наведеним вище докладним описом.

5

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні проліки і сольвати



10

де

$X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$  визначаються одним з наступних пунктів а) і b):

а) один з  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$  являє собою атом N, а інші являють собою  $CR^a$ ;

де кожний з  $R^a$  незалежно вибраний з H, метилу, хлору, фтору або трифторметилу;

15

б) кожний з  $X^4$  і  $X^7$  являє собою атом N, а кожний з  $X^5$  і  $X^6$  являє собою CH;

$R^1$  і  $R^2$  кожний незалежно вибраний з H,  $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ ,  $-(CH_2)_3NH_2$ ,  $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ , бензилу, 3-(2-окспіролідін-1-іл)-пропілу, 1-ацетилазетидин-3-ілметилу, моноциклічного циклоалкілу, 1-метил-4-піперидинілу або  $-C_{1-4}$ алкілу, незаміщеного або заміщеного фенілом, моноциклічним циклоалкілом, OH або  $NR^bR^c$ ;

20

де  $R^b$  і  $R^c$  кожний незалежно вибраний з H,  $-C(O)CH_3$  або  $C_{1-4}$ алкілу, або  $R^b$  і  $R^c$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце; або

$R^1$  і  $R^2$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють

25

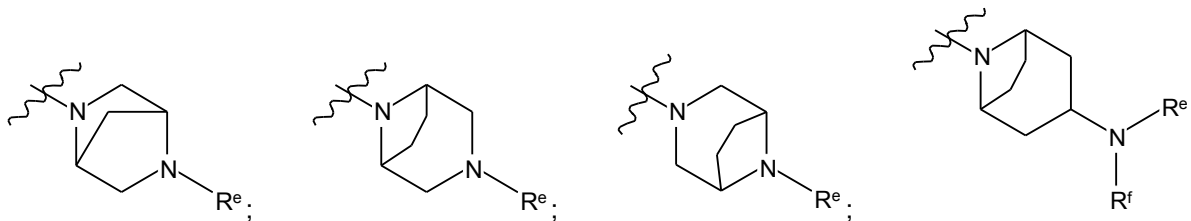
i) насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково конденсоване з фенільним кільцем, незаміщене або заміщене одним або двома замісниками  $R^d$ ;

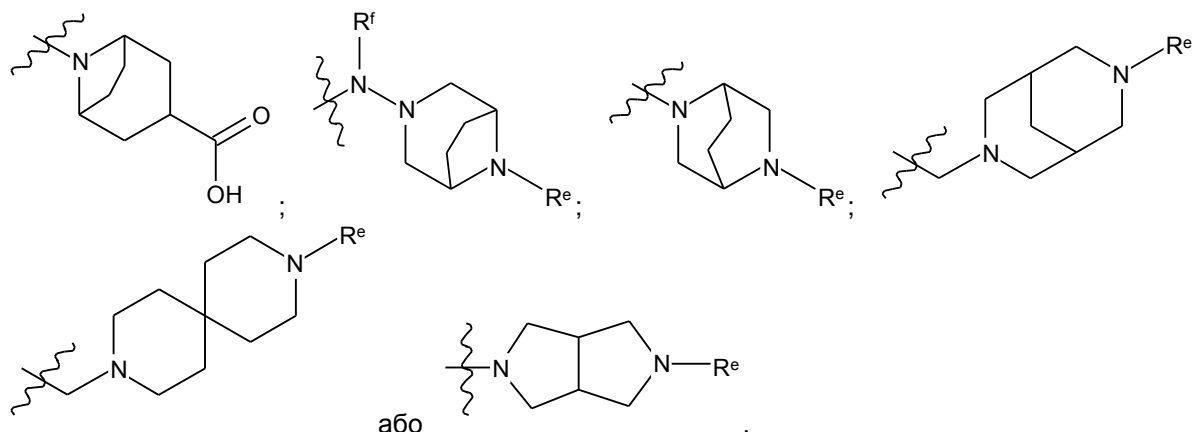
де кожний з  $R^d$  незалежно вибраний з  $C_{1-4}$ алкілу, незаміщеного або заміщеного  $-OH$ ;  $-OH$ ;  $=O$ ;  $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$ ;  $-CF_3$ ; галогену;  $-CO_2C_{1-4}$ алкілу;  $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ;  $-C(O)NH_2$ ; фенілу; бензилу; морфолін-4-ілу; піридилу; піримідинілу; 1-піперидилу; фенокси; 2-окспіролідін-1-ілу; 4-гідроксі-2-окспіролідін-1-ілу;  $-C(O)NR^fC_{1-4}$ алкілу;  $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$ ;  $-O$ -піридинілу,  $-O$ -піримідинілу;  $-S$ -фенілу; (4-метилфеніл)сульфанілу;  $-S$ -піридинілу;  $-C(O)-C_{1-4}$ алкілу;  $-C(O)$ -насиченого моноциклічного циклоалкілу;  $-C(O)-(CH_2)_{0-1}$ -2-тіофенілу;  $-C(O)$ -2-фуранілу;  $-C(O)$ -4-морфолінілу;  $-C(O)$ -піридилу;  $-C(O)$ -1-піролідинілу;  $-C(O)$ -фенілу, необов'язково додатково заміщеного атомом хлору;  $-C(O)$ -1-піперазинілу, необов'язково додатково заміщеного  $C_{1-4}$ алкілом;  $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)-C_{1-4}$ алкілу;  $-NHC(O)$ -насиченого моноциклічного циклоалкілу;  $NHS(O)(O)CH_3$ ;  $-NHC(O)-CH_2OCH_3$ ;  $-NHC(O)$ -піридинілу або  $-NHC(O)$ -2-тіофенілу,

35

де кожний феніл в  $R^d$  є незаміщеним або заміщеним  $-CF_3$ , галогеном або метоксигрупою; або

ii) один з наступних фрагментів





де  $R^e$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C(O)C_{1-4}$ алкіл,  $-SO_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_2NH_2$  або  $-C(O)NH_2$ ;

$R^f$  являє собою H або  $-CH_3$ ; і

5 А являє собою  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  або  $-OCH_2CH_2-$ .

2. Сполука за п. 1, де

кожний з  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибраний з H, моноциклічного циклоалкілу або  $-C_{1-4}$ алкілу, незаміщеного або заміщеного фенілом, моноциклічним циклоалкілом, OH або  $-NR^bR^c$ ;

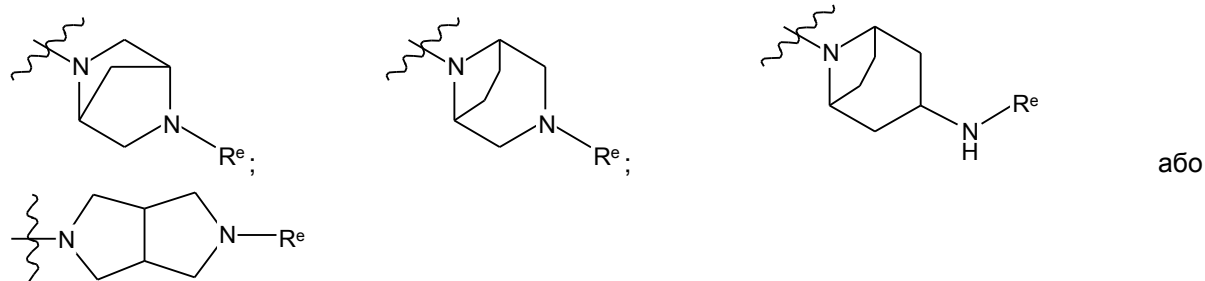
10 де  $R^b$  і  $R^c$  кожний незалежно вибраний з H або  $-C_{1-4}$ алкілу, або  $R^b$  і  $R^c$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце; або  $R^1$  і  $R^2$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють

i) насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково конденсоване з фенільним кільцем, незаміщене або заміщене одним або двома  $R^d$ ;

15 де кожний з  $R^d$  незалежно вибраний з  $-C_{1-4}$ алкілу, незаміщеного або заміщеного  $-OH$ ;  $-CF_3$ ; галогену;  $-CO_2C_{1-4}$ алкілу;  $-CO_2H$ ;  $-CONH_2$ ; фенілу; бензилу; піридилу; піримідинілу; фенокси;  $-O$ -піридинілу;  $-O$ -піримідинілу;  $-S$ -фенілу або піролідінілу;

де кожний феніл в  $R^d$  є незаміщеним або заміщеним  $-CF_3$ , хлором або метоксигрупою; або

ii) одну з наступних конденсованих або місточкових біциклічних структур



20

де  $R^e$  являє собою  $-COC_{1-4}$ алкіл або  $-CONH_2$ .

3. Сполука за п. 2, де  $X^4$  являє собою атом N, а кожний з  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$  являє собою  $CR^a$ , де  $R^a$  для  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$  вибраний незалежно, де  $R^a$  вибраний з H, метилу, хлору або фторгрупи.

4. Сполука за п. 2, де  $X^5$  являє собою атом N, а кожний з  $X^4$ ,  $X^6$  і  $X^7$  являє собою CH.

25 5. Сполука за п. 2, де кожний з  $X^4$ ,  $X^5$  і  $X^7$  являє собою CH, а  $X^6$  являє собою атом N.

6. Сполука за п. 2, де кожний з  $X^4$  і  $X^7$  являє собою атом N, а кожний з  $X^5$  і  $X^6$  являє собою CH.

7. Сполука за п. 2, де  $R^a$  являє собою H.

8. Сполука за п. 2, де кожний з  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибраний з H, циклопропілу, метилу, етилу, пропілу, гідроксietiлу, циклопропілметилу, бензилу, 1-фенілетилу або 2-піперидин-1-ілетиламіно.

9. Сполука за п. 2, де  $R^1$  і  $R^2$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідін, піперидин, морфолін, піперазин, дигідроізоіндол, тетрагідрохінолін або тетрагідроізохінолін, незаміщений або заміщений одним або двома  $R^d$ .

35 10. Сполука за п. 2, де кожний з  $R^d$  незалежно вибраний з гідрокси, метилу, трифторметилу, гідроксиметилу, 1-гідрокси-1-метилетилу, фтору, етоксикарбонілу, карбокси, карбамоїлу, фенілу, 3-трифторметилфенілу, 2-метоксифенілу, 4-хлорфенілу, бензилу, піридин-4-ілу, піридин-2-ілу, піримідин-2-ілокси, піридин-3-ілокси, фенокси, фенілсульфанілу, 4-хлорфенілсульфанілу, піридин-2-ілокси, піридин-4-ілокси або піролідін-2-онілу.

40 11. Сполука за п. 2, де  $R^1$  і  $R^2$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил, гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил

або 3-аміно-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил, кожний заміщений R<sup>e</sup>.

12. Сполука за п. 2, де R<sup>e</sup> являє собою ацетил або карбамоїл.

13. Сполука за п. 2, де A являє собою -CH<sub>2</sub>-.

14. Сполука за п. 2, де A являє собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

5 15. Сполука за п. 2, де A являє собою -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

16. Сполука, вибрана з групи, що включає:

2-(4-{2-[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

2-{4-[2-(1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

2-(4-{2-[4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

10 2-(4-{2-[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

4-піридин-2-іл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;

2-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

2-{4-[2-(4-феноксипіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

15 2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

2-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

20 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

(1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;

25 мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;

мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;

2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

30 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;

4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;

2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

35 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;

1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;

1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;

1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;

2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

40 N-бензил-N-метил-2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етанамін;

(1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;

1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;

4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол;

45 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;

мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;

50 мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;

мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

2-(етил{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}аміно)етанол;

N-(циклопропілметил)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін;

55 (1R)-N-метил-1-феніл-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}етанамін;

2-[4-(2-морфолін-4-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

2-[4-(2-піперидин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол;

60 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

- 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;
- 2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід;
- 5 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-*c*]пірол-2(1*H*)-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-*c*]пірол-2(1*H*)-карбоксамід;
- 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 10 мезо-*N*-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;
- 2-(4-{2-[(1*S*,4*R*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 15 (1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
- 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбонову кислоту;
- {4-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]морфолін-2-іл}метанол;
- 20 1-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідін-2-он;
- 2-[4-(піролідін-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 2-[4-(морфолін-4-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 2-(4-{[(3*R*)-3-фторпіролідін-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 25 2-(4-{[(3*S*)-3-метилморфолін-4-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 2-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}пропан-2-ол;
- 2-(4-{[(2*S*)-2-метилпіперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 2-піперидин-1-іл-*N*-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;
- 2-(4-{[4-(трифторметил)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 30 2-{4-[3,3-дифторпіролідін-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- (3*R*)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піролідін-3-ол;
- {1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}метанол;
- 2-{4-[4-фторпіперидин-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 2-{4-[4-метилпіперидин-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 35 2-(4-{[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 2-(4-{[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід;
- 4-піридин-2-іл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;
- 2-{4-[4-бензилпіперидин-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 40 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;
- 4-(4-хлорфеніл)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;
- 4-феніл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;
- (1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
- 45 мезо-2-(4-{[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- {(2*S*)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піролідін-2-іл}метанол;
- мезо-*N*-[(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}сечовину;
- 50 *N*-етил-*N*-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;
- мезо-*N*-[(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- мезо-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;
- 55 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;
- 60

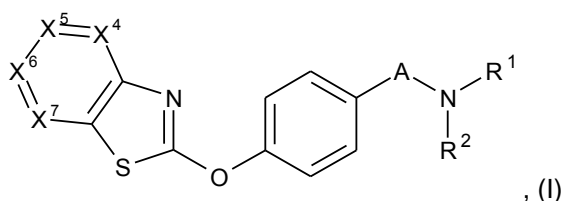
- 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси)-5-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1-((1S,4S)-5-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)етанон;
- 5 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси)-6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
6-фтор-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
етил-1-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксилат;  
1-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонову кислоту;
- 10 2-(4-{2-[4-(2-метоксибеніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(2-{4-[(4-хлорфеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл}етокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
N-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}циклопропанамін;
- 15 2-метил-N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)піперидин-4-іл]пропанамід;  
мезо-2-{4-[2-(3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;
- 20 7-метил-2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
6-метил-2-(4-{2-[4-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{2-[5-(циклобутилкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси}фенокси)-7-
- 25 метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
6-хлор-2-(4-{2-[4-(фуран-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-3-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси]етил)піперидин-4-іл]ацетамід;
- 30 1-{3-[(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси]етил)(метил)аміно}пропіл}піролідин-2-он;  
1-(2-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси]етил)-4-піридин-2-ілпіперидин-4-ол;  
мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;
- 35 N-метил-2-(метилокси)-N-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}окси)етил]етанамін;  
мезо-2-{4-[(2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил)окси]феніл}окси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
N-[1-(2-{4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл}окси)етил]піперидин-4-іл]метансульфонамід;
- 40 N-метил-1-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}окси)етил]піперидин-4-карбоксамід;  
мезо-N-{(3-ендо)-8-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}окси)етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}гліцинамід;  
мезо-3-{4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл}метил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-
- 45 карбоксамід;  
N,N-диметил-1-({4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)піперидин-4-карбоксамід;  
N-етил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)бутан-1-амін;  
мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-8-
- 50 азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
мезо-N-{(3-ендо)-8-[(4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}метансульфонамід;  
2-({4-[(4-циклобутилпіперазин-1-іл)метил]феніл}окси)-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-2-{4-[(4-[(8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метил)феніл]окси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 55 6-хлор-2-{4-[(4-(2-тієнілкарбоніл)піперазин-1-іл)метил]феніл}окси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
6-хлор-2-{4-[(5-(метилсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]метил}феніл}окси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
6-хлор-2-{4-(тіоморфолін-4-ілметил)феніл}окси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
(1R,4R)-5-({4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-2,5-
- 60 діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;

- (1S,4S)-5-((4-((6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси)феніл)метил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
6-хлор-2-((4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл]етил}феніл)окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 5 6-метил-2-((4-{2-[4-(піролідін-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етил}феніл)окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-3-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
мезо-7-метил-2-(4-{[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 10 N-(1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)піридин-4-карбоксамід;  
мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 15 мезо-3-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
мезо-8-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 20 мезо-2-(4-{2-[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;
- 25 2-метокси-N-(1-{4-((6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси)бензил}піперидин-4-іл)ацетамід;  
2-{4-[(4-трет-бутилпіперидин-1-іл)метил]фенокси}-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
N-(1-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід;
- 30 1'-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл)етил)-1,4'-біпіперидин;  
3-(4-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперазин-1-іл)пропанову кислоту;  
6-метил-2-(4-{4-(піперазин-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 35 мезо-3-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл)етил)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл)етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл)етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;
- 40 N<sup>2</sup>-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі)етил)-N<sup>2</sup>-метилгліцинамід;  
мезо-8-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонову кислоту;  
6-хлор-2-(4-{2-[5-(1-метилетил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 45 N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі)етил)-бета-аланін;  
N-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл)етил)-N,1-диметилпіперидин-4-амін;  
6-метил-2-(4-{2-[4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1-(1-ацетилазетидин-3-іл)-N-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-N-метилметиламін;
- 50 мезо-(3-екзо)-3-{4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]бензил}аміно}-8-азабіцикло[3,2.1]октан-8-карбоксамід;  
2-[4-(2-{4-[(4-метилфеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл]етокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1'-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4'-біпіперидин;  
2-{4-[(4-морфолін-4-ілпіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 55 N,N-диметил-2-(1-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-2-іл)етиламін;  
N,N-диметил-1-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-амін;  
2-{4-[(4-феноксіпіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 60 2-(4-{[4-(піридин-2-ілсульфаніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

- 2-(4-{{4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл}метил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{{(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}метил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 (1R,4R)-5-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид}бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 2-(4-{{2-[[4-{{(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}етокси}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 (1R,4R)-5-[2-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид}феноксид}етил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 (4R)-4-гідрокси-1-{1-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид}бензил}піперидин-4-іл]піролідин-2-он;  
 (4R)-4-гідрокси-1-(1-{2-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид}феноксид}етил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он;  
 N-метил-2-піперидин-1-іл-N-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид}бензил}етанамін;  
 N-(3-метоксипропіл)-N-[2-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид}феноксид}етил]циклопропанамін;  
 етил-N-бензил-N-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид}бензил}гліцинат;  
 N-бензил-N-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид}бензил}гліцин;  
 N-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид}бензил}-бета-аланін;  
 2-{4-{{5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}метил}феноксид}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 5-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид}бензил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;  
 мезо-1-{(3-ендо)-8-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілоксид}бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}сечовину;  
 6-хлор-2-(4-піперидин-1-ілметилфеноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1-{4-{{7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл}окси}бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 1-{4-{{6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл}окси}бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 1-{4-{{6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл}окси}бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 мезо-ендо-N-[8-{4-{{(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл}окси}бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 мезо-ендо-N-[8-{4-{{(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл}окси}бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 мезо-ендо-N-[8-{4-{{(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл}окси}бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 2-(4-{{(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил}метил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил}бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 2-(4-{{(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}метил}бензил)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[2-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил}феноксид}етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 2-(4-{{2-[[4-{{(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}етокси}беизил][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-[4-{{(піперидин-1-ілметил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілоксид}бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1-(2-{{4-{{(1,3)тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілоксид}феніл}окси}етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 2-{{4-{{2-[4-(трифторметил)піперидин-1-іл}етил}окси}феніл}окси}[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 N-(циклопропілметил)-N-{{4-{{(1,3)тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілоксид}феніл}метил}пропан-1-амін;  
 2-{{4-{{(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)метил}феніл}окси}[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 N-(1-{2-[4-{{(1,3)тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілоксид}феніл}етил}піперидин-4-іл}циклопропанкарбоксамід;  
 (4-хлорфеніл)(1-{2-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілоксид}феніл}етил}піперидин-4-іл)метанон;  
 N-пропіл-N-[2-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілоксид}феніл}етил}пропан-1-амін;  
 мезо-3-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілоксид}бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)феноксид][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 1-метил-4-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілоксид}бензил}піперазин-2-он;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілоксид}бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-8-{2-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілоксид}феноксид}етил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
 N-(циклопропілметил)-N-[2-[4-{{(1,3)тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілоксид}феноксид}етил]-бета-аланін;  
 мезо-2-(4-{{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил}етокси}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;

- N-етил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін;  
2-[4-(піперидин-1-ілметил)феноксид][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
мезо-N-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамід;
- 5 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
2-(4-{2-[(1R,4R)-5-(метилсульфоніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
3-[(циклопропілметил){2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}аміно]пропан-1-ол;  
N-метил-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін;
- 10 2-{4-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етил]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
мезо-1-((3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)сечовину;  
N-(циклопропілметил)-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]пропан-1,3-діамін;  
3-(циклопропіл{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}аміно)пропан-1-ол;
- 15 2-(4-{[4-(піридин-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
2-{4-[(4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл)метил]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
2-[4-((4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл)піперидин-1-іл]метил}феноксид][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
2-[4-(2-азетидин-1-ілетокси)феноксид][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;
- 20 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;  
2-(4-{[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
мезо-N-((3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)метансульфонамід;
- 25 N-[(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-іл)метил]ацетамід;  
2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
(1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
- 30 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-ол;
- 35 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-ол;  
2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперидин-1-іл]етокси}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-карбонову кислоту;
- 40 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
мезо-N-((3-ендо)-8-[2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамід;  
мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;
- 45 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етил]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;
- 50 мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)сечовину;  
(1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
- 55 1-{1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он;  
1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}феноксид)-5-метил[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;
- 60 мезо-N-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-

- ил}ацетамід;  
 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил}фенокси)-6-фтор[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонову кислоту;  
 2-{4-[2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 2-[(циклопропілметил){2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно]етанол;  
 7-метил-2-({4-[(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)метил]феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 N-етил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}циклопропанамін;  
 мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід;  
 мезо-(3-екзо)-3-{[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 4-метил-1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4-діазепан-5-он;  
 N-{1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}пропанамід;  
 2-(4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 мезо-N-метил-N-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 2-(циклопропіл{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно)етанол;  
 2-{4-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 2-(4-{2-[4-((1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-({4-[(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-[(4-[(4-(2-тієнілацетил)піперазин-1-іл)метил]феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феніл]етил}-1,4-діазепан-5-он;  
 2-[(4-(2-азепан-1-ілетил)феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-({4-[2-(4-фторпіперидин-1-іл)етил]феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-[(4-[(4-піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил]феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}сечовину;  
 2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 3-ацетил-9-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-3,9-діазаспіро[5.5]ундекан;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
 і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати.
17. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і сольватів



де

$X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$  визначаються одним з наступних пунктів а) і b):

а) один з  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$  являє собою атом N, а інші являють собою  $CR^a$ ;

5 де кожний з  $R^a$  незалежно вибраний з H, метилу, хлору, фтору або трифторметилу;

б) кожний з  $X^4$  і  $X^7$  являє собою атом N, а кожний з  $X^5$  і  $X^6$  являє собою CH;

кожний з  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибраний з H,  $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ ,  $-(CH_2)_3NH_2$ ,  $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ , бензилу, 3-(2-оксопіролідін-1-іл)-пропілу, 1-ацетилазетидин-3-ілметилу, моноциклічного циклоалкілу, 1-метил-4-піперидинілу або  $-C_{1-4}$ алкілу, незаміщеного

10 або заміщеного фенілом, моноциклічним циклоалкілом, OH або  $NR^bR^c$ ;

де  $R^b$  і  $R^c$  кожний незалежно вибраний з H,  $-C(O)CH_3$  або  $C_{1-4}$ алкілу, або  $R^b$  і  $R^c$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене моноциклічне гетероциклоалکیلне кільце; або

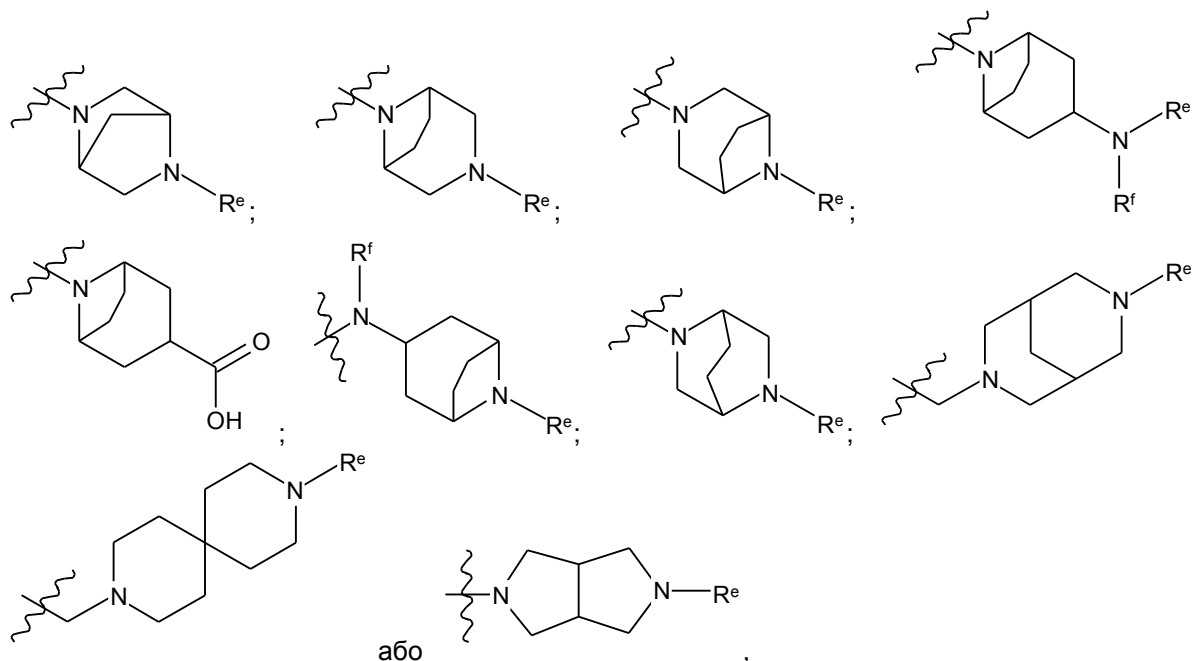
$R^1$  і  $R^2$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють

15 і) насичене моноциклічне гетероциклоалکیلне кільце, необов'язково конденсоване з фенільним кільцем, незаміщене або заміщене одним або двома  $R^d$ ;

де кожний з  $R^d$  незалежно вибраний з  $C_{1-4}$ алкілу, незаміщеного або заміщеного  $-OH$ ;  $-OH$ ;  $=O$ ;  $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$ ;  $-CF_3$ ; галогену;  $-CO_2C_{1-4}$ алкілу;  $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ;  $-C(O)NH_2$ ; фенілу; бензилу; морфолін-4-ілу; піридилу; піримідинілу; 1-піперидилу; фенокси; 2-оксопіролідін-1-ілу; 4-гідроксі-2-оксопіролідін-1-ілу;  $-C(O)NR^fC_{1-4}$ алкілу;  $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$ ;  $-O$ -піридинілу,  $-O$ -піримідинілу;  $-S$ -фенілу; (4-метилфеніл)сульфанілу;  $-S$ -піридинілу;  $-C(O)-C_{1-4}$ алкілу;  $-C(O)$ -насиченого моноциклічного циклоалкілу;  $-C(O)-(CH_2)_{0-1}$ -2-тіофенілу;  $-C(O)$ -2-фуранілу;  $-C(O)$ -4-морфолінілу;  $-C(O)$ -піридилу;  $-C(O)$ -1-піролідинілу;  $-C(O)$ -фенілу, необов'язково заміщеного атомом хлору;  $-C(O)$ -1-піперазинілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкілом;  $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)-C_{1-4}$ алкілу;  $-NHC(O)$ -насиченого моноциклічного циклоалкілу;  $-NHS(O)(O)CH_3$ ;  $-NHC(O)-CH_2OCH_3$ ;  $-NHC(O)$ -піридинілу або  $NHC(O)$ -2-тіофенілу,

25 де кожний феніл в  $R^d$  є незаміщеним або заміщеним  $-CF_3$ , галогеном або метоксигрупою; або

ii) один з наступних фрагментів



де  $R^e$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл,  $C(O)C_{1-4}$ алкіл,  $-SO_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_2NH_2$  або  $C(O)NH_2$ ;

$R^f$  являє собою H або  $-CH_3$ ; і

A являє собою  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  або  $-OCH_2CH_2-$ .

35 18. Фармацевтична композиція за п. 17, де сполука вибрана з групи, що включає:

2-(4-{2-[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

- 2-{4-[2-(1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-(4-{2-[4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-(4-{2-[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 4-піридин-2-іл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 5 2-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-теірагідрохінолін;  
 2-{4-[2-(4-феноксіпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 10 2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 15 (1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 мезо-*N*-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 мезо-*N*-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 20 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-*c*]пірол-2(1*H*)-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}гексагідропіроло[3,4-*c*]пірол-2(1*H*)-карбоксамід;  
 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 25 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 30 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
*N*-бензил-*N*-метил-2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феноксі]етанамін;  
 (1*S*,4*S*)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 35 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол;  
 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 мезо-*N*-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 40 мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;  
 мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
 45 мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-(етил{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}аміно)етанол;  
*N*-(циклопропілметил)-*N*-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін;  
 (1*R*)-*N*-метил-1-феніл-*N*-(2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил)етиламін;  
 2-[4-(2-морфолін-4-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 50 2-[4-(2-піперидин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол;  
 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
 55 2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-*c*]пірол-2(1*H*)-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-*c*]пірол-2(1*H*)-карбоксамід;  
 60

- 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- 5 мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;  
2-(4-{2-[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
(1R,4R)-5-{2-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
- 10 1-{2-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбонову кислоту;  
4-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]морфолін-2-іл]метанол;  
1-{1-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл]піролідін-2-он;  
2-[4-(піролідін-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 15 2-[4-(морфолін-4-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{[(3R)-3-фторпіролідін-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{[(3S)-3-метилморфолін-4-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-{1-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл]пропан-2-ол;  
2-(4-{[(2S)-2-метилпіперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 20 2-піперидин-1-іл-N-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;  
2-(4-{[4-(трифторметил)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-{4-{[3,3-дифторпіролідін-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
(3R)-1-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піролідін-3-ол;  
{1-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл]метанол;
- 25 2-{4-{[4-фторпіперидин-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-{4-{[4-метилпіперидин-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 30 1-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
4-піридин-2-іл-1-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
2-{4-{[4-бензилпіперидин-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
4-(4-хлорфеніл)-1-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;
- 35 4-феніл-1-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
(1S,4S)-5-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
мезо-2-(4-{[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
{(2S)-1-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піролідін-2-іл]метанол;
- 40 мезо-N-[(3-екзо)-8-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піперидин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
мезо-1-[(3-екзо)-8-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;  
N-етил-N-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;
- 45 мезо-N-[(3-ендо)-8-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
мезо-8-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 50 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-5-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 55 1-{(1S,4S)-5-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 60 6-фтор-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

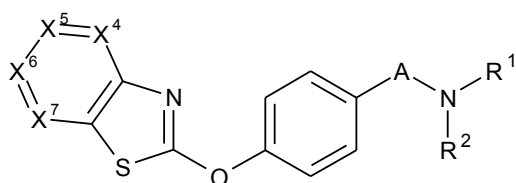
- етил-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксилат;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонову кислоту;  
 2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-[4-(2-{4-[(4-хлорфеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл}етокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 5 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
 7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}циклопропанамін;  
 2-метил-N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі}етил)піперидин-4-іл]пропанамід;  
 10 мезо-2-{4-[2-(3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-1-{(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;  
 7-метил-2-[4-(2-[4-(піридин-4-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 15 6-метил-2-[4-(2-[4-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{2-[5-(циклобутилкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-(4-{2-[4-(фуран-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 20 мезо-3-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі}етил)піперидин-4-іл]ацетамід;  
 1-{3-[(2-[4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі]етил)(метил)аміно]пропіл}піролідин-2-он;  
 25 1-(2-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі}етил)-4-піридин-2-ілпіперидин-4-ол;  
 мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 N-метил-2-(метилокси)-N-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}оксі)етил]етанамін;  
 30 мезо-2-{4-({2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}окси)феніл}оксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-[1-(2-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл}оксі)етил]піперидин-4-іл]метансульфонамід;  
 N-метил-1-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}оксі)етил]піперидин-4-карбоксамід;  
 35 мезо-N-((3-ендо)-8-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}оксі)етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]гліцинамід;  
 мезо-3-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл}метил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 N,N-диметил-1-({4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)піперидин-4-карбоксамід;  
 40 N-етил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)бутан-1-амін;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-({4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-N-[(3-ендо)-8-([4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід;  
 45 2-({4-[(4-циклобутилпіперазин-1-іл)метил]феніл}оксі)-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-2-{4-([8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метил}феніл}оксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-([4-({4-(2-тієнілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}феніл}оксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-([4-({5-(метилсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]метил}феніл}оксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 50 6-хлор-2-[4-(тіоморфолін-4-ілметил)феніл}оксі][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 (1R,4R)-5-({4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 (1S,4S)-5-({4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 55 6-хлор-2-([4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл]етил}феніл}оксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-метил-2-[4-{2-[4-(піролідин-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етил}феніл}оксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 60 мезо-3-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-

- карбоксамід;  
 мезо-7-метил-2-(4-{[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-  
 ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-(1-{4-[7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)піридин-4-  
 5 карбоксамід;  
 мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 мезо-3-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-  
 карбоксамід;  
 10 мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-  
 карбоксамід;  
 мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-2-(4-{2-[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-  
 ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 15 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-(2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил)-8-  
 азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-(2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил)-8-  
 азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 2-метокси-N-(1-{4-([6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)ацетамід;  
 20 2-{4-([4-трет-бутилпіперидин-1-іл)метил}фенокси)-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-(1-{4-([6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)тіофен-2-  
 карбоксамід;  
 1'-2-{4-([6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-1,4'-біпіперидин;  
 3-(4-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперазин-1-іл)пропанову кислоту;  
 25 6-метил-2-(4-{[4-(піперазин-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 мезо-3-(2-{4-([6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-3,8-  
 діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-(2-[4-([6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл)етил)-8-  
 30 азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-метил-N-(2-[4-([6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-  
 іл)окси]феніл)етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 N<sup>2</sup>-(2-{4-([6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)-N<sup>2</sup>-метилгліцинамід;  
 мезо-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонову  
 35 кислоту;  
 6-хлор-2-(4-{2-[5-(1-метилетил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-  
 іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-метил-N-(2-{4-([6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)-бета-аланін;  
 N-(2-{4-([6-хлор-[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-N,1-диметилпіперидин-4-амін;  
 40 6-метил-2-(4-{2-[4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1-(1-ацетилазетидин-3-іл)-N-{4-([6-хлор-[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-N-  
 метилметанамін;  
 мезо-(3-екзо)-3-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-  
 карбоксамід;  
 45 2-[4-(2-{4-([4-метилфеніл]сульфаніл)піперидин-1-іл]етокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1'-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4'-біпіперидин;  
 2-{4-([4-морфолін-4-ілпіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N,N-диметил-2-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-2-іл}етанамін;  
 N,N-диметил-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-амін;  
 50 2-{4-([4-феноксипіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[4-(піридин-2-ілсульфаніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 55 2-(4-{[1(R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 (1R,4R)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-  
 карбоксамід;  
 2-(4-{2-[1(R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-  
 60 b]піридин;

- (1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 (4R)-4-гідрокси-1-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он;  
 (4R)-4-гідрокси-1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 5 N-метил-2-піперидин-1-іл-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;  
 N-(3-метоксипропіл)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}циклопропанамін;  
 етил-N-бензил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцинат;  
 N-бензил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцин;  
 10 N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-бета-аланін;  
 2-{4-[(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;  
 мезо-1-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}сечовину;  
 15 6-хлор-2-(4-піперидин-1-ілметилфенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 1-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 1-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 20 мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 мезо-ендо-N-[8-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 25 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}бензил)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил)феноксі]етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 30 2-(4-{2-[[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}бензил)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 35 N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1-(2-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]окси}етил)піперидин-4-карбоксамід;  
 2-{4-[(2-[4-(трифторметил)піперидин-1-іл]етил)окси]феніл}окси}[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 N-(циклопропілметил)-N-{4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]метил}пропан-1-амін;  
 40 2-{4-[(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)метил]феніл}окси}[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 N-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)циклопропанкарбоксамід;  
 (4-хлорфеніл)(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)метанон;  
 N-пропіл-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін;  
 45 мезо-3-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 1-метил-4-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]піперазин-2-он;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 50 мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
 N-(циклопропілметил)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-бета-аланін;  
 мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 N-етил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін;  
 55 2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 2-(4-{2-[[(1R,4R)-5-(метилсульфоніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 60

- 3-[(циклопропілметил){2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно]пропан-1-ол;  
N-метил-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін;  
2-{4-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етил]феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
мезо-1-[(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
5 ил]сечовину;  
N-(циклопропілметил)-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]пропан-1,3-діамін;  
3-(циклопропіл{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно)пропан-1-ол;  
2-(4-{4-(піридин-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл}метил)феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
2-{4-[(4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл)метил]феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
10 2-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]піперидин-1-іл]метил)феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
2-[4-(2-азетидин-1-ілетокси)феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-  
карбоксамід;  
15 2-(4-{4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл}метил)феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
мезо-N-[(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
ил]метансульфонамід;  
N-[(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)метил]ацетамід;  
2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-  
20 b]піридин;  
(1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-  
карбоксамід;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-  
25 ол;  
2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперидин-1-іл]етокси}феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
30 2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси]феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбонову кислоту;  
2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-  
b]піридин;  
35 мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
ил]ацетамід;  
мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
40 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етил]феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-  
карбоксамід;  
мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-  
карбоксамід;  
45 мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
ил]сечовину;  
(1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-  
карбоксамід;  
1-{1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он;  
50 1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}феноксі)-5-метил[1,3]тіазоло[5,4-  
b]піридин;  
мезо-N-[(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
ил]ацетамід;  
55 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}феноксі)-6-фтор[1,3]тіазоло[5,4-  
b]піридин;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-  
b]піридин;  
1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонову кислоту;  
60 2-{4-[2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)етокси]феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;

- мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 2-[(циклопропілметил){2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно]етанол;  
 7-метил-2-{4-[(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)метил]феніл}окси[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 5 мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 N-етил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}циклопропанамін;  
 10 мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід;  
 мезо-(3-екзо)-3-{[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 4-метил-1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4-діазепан-5-он;  
 15 N-{1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}пропанамід;  
 2-(4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 мезо-N-метил-N-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 2-(циклопропіл{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно)етанол;  
 20 2-{4-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 2-(4-{2-[4-([1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 25 1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
 30 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 35 мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-{4-[(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]феніл}окси[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-[4-([4-(2-тієнілацетил)піперазин-1-іл]метил)феніл}окси[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 40 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феніл]етил}-1,4-діазепан-5-он;  
 2-[4-(2-азепан-1-ілетил)феніл]окси[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-{4-[2-(4-фторпіперидин-1-іл)етил]феніл}окси[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-[4-([4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил)феніл]окси[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}сечовину;  
 45 2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 3-ацетил-9-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-3,9-діазаспіро[5.5]ундекан;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід  
 і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати.  
 50 19. Спосіб модуляції активності лейкотриєн-A4-гідролази, в якому здійснюють дію на LTA<sub>4</sub>H ефективною кількістю щонайменше однієї із сполук, вибраних із сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і сольватів



(I)



- прурит, короста, шкірний свербіж, atopічний дерматит, кропивниця, алергічний висип, контактний дерматит, склеродермія, опіки шкіри, вугровий висип, запальні захворювання кишечника, коліт, хвороба Крона, виразковий коліт, хронічне обструктивне захворювання легень, атеросклероз, артрит, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, інфаркт міокарда,
- 5 інсульт, больовий синдром, гінгівіт, бронхіт, кістозний фіброз, рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, сепсис, аутоімунні тиреоїдні захворювання, імунно-опосередковуваний цукровий діабет, вовчак, важка псевдопаралітична міастенія, аутоімунні нейропатії, синдром Гійєна-Барре, аутоімунний увеїт, аутоімунна гемолітична анемія, злаякісна анемія, аутоімунна тромбоцитопенія, скроневий артеріїт, антифосфоліпідний синдром, васкуліти, грануломатоз
- 10 Вегенера, хвороба Бехчета, герпетиформний дерматит, пухирчатка звичайна, вітиліго, первинний біліарний цироз печінки, аутоімунний гепатит, аутоімунний оофорит і орхіт, аутоімунне захворювання надниркових залоз, поліміозит, дерматоміозит, спондилоартропатії, анкілозуючий спондилоартрит, синдром Шегрена і синдром Шегрена-Ларссона.
24. Спосіб за п. 20, де захворювання, розлад або медичний стан вибрано з наступної групи:
- 15 алергія, аневризма аорти, астма, аутоімунні захворювання, прурит, запальні захворювання кишечника, виразковий коліт і серцево-судинні захворювання.
25. Спосіб за п. 20, де щонайменше одна сполука вибрана з групи, що включає:
- 2-(4-{2-[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-{4-[2-(1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 20 2-(4-{2-[4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{2-[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 4-піридин-2-іл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 2-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;  
 25 2-{4-[2-(4-феноксипіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 30 2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 35 мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 40 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;  
 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 45 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 2-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
 50 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-бензил-N-метил-2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етанамін;  
 (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідип-2-он;  
 55 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол;  
 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;
- 60

- мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(етил{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}аміно)етанол;  
5 N-(циклопропілметил)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін;  
(1R)-N-метил-1-феніл-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}етанамін;  
2-[4-(2-морфолін-4-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(2-піперидин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
10 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол;  
2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
15 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;  
2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
20 мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;  
25 2-(4-{2-[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
(1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбонову кислоту;  
30 {4-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]морфолін-2-іл}метанол;  
1-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он;  
2-[4-(піролідин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(морфолін-4-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
35 2-(4-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{[(3S)-3-метилморфолін-4-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}пропан-2-ол;  
2-(4-{[(2S)-2-метилпіперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-піперидин-1-іл-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;  
40 2-(4-{4-(трифторметил)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-{4-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
(3R)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піролідин-3-ол;  
{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}метанол;  
2-{4-[(4-фторпіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
45 2-{4-[(4-метилпіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
4-піридин-2-іл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
50 2-{4-[(4-бензилпіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
4-(4-хлорфеніл)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
4-феніл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
(1S,4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
55 мезо-2-(4-{3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
{(2S)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піролідин-2-іл}метанол;  
мезо-N-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
60 мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-

- ил}сечовину;  
 N-етил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;  
 мезо-N-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамід;
- 5 мезо-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
 2-(4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-хлор-[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 10 2-(4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-5-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;
- 15 2-(4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-фтор-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 етил-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксилат;
- 20 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонову кислоту;  
 2-(4-{2-[4-(2-метоксибеніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-[4-(2-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-1-іл}етокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
 7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 25 N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}циклопропанамін;  
 2-метил-N-[1-(2-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил)піперидин-4-іл]пропанамід;  
 мезо-2-{4-[2-(3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;
- 30 7-метил-2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-метил-2-(4-{2-[4-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 35 2-(4-{2-[5-(циклобутилкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-(4-{2-[4-(фуран-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-3-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;
- 40 N-[1-(2-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил)піперидин-4-іл]ацетамід;  
 1-{3-([2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил)(метил)аміно]пропіл}піролідин-2-он;  
 1-(2-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил)-4-піридин-2-ілпіперидин-4-ол;  
 мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-
- 45 азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 N-метил-2-(метилокси)-N-[2-([4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]оксі)етил]етанамін;  
 мезо-2-{4-([2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил)окси]феніл}оксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 50 N-[1-(2-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл}оксі)етил]піперидин-4-іл]метансульфонамід;  
 N-метил-1-[2-([4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]оксі)етил]піперидин-4-карбоксамід;  
 мезо-N-((3-ендо)-8-[2-([4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]оксі)етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]гліцинамід;
- 55 мезо-3-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 N,N-диметил-1-([4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил)піперидин-4-карбоксамід;  
 N-етил-N-(2-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл}етил)бутан-1-амін;
- 60 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-

- азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-N-[(3-ендо)-8-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід;  
 2-[(4-[(4-циклобутилпіперазин-1-іл)метил]феніл)окси]-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 5 мезо-2-[(4-[(8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метил)феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-[(4-[(2-тієнілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил)феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-[(4-[(5-(метилсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]метил)феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-[(4-[(тіоморфолін-4-ілметил)феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 10 (1R,4R)-5-[(4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл)метил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 (1S,4S)-5-[(4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл)метил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 6-хлор-2-[(4-[(2-[(4-циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл]етил)феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 15 6-метил-2-[(4-[(2-[(4-піролідін-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етил)феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-3-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 20 мезо-7-метил-2-(4-{[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-(1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)піридин-4-карбоксамід;  
 мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 25 мезо-3-{2-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 мезо-3-{2-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]фенокси]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 30 мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-2-(4-{2-[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{2-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 35 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{2-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]фенокси]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 2-метокси-N-(1-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)ацетамід;  
 2-{4-[(4-трет-бутилпіперидин-1-іл)метил]фенокси}-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-(1-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід;  
 40 1'-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-1,4'-біпіперидин;  
 3-(4-{2-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл]етил}піперазин-1-іл)пропанову кислоту;  
 6-метил-2-(4-{4-(піперазин-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 45 мезо-3-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 50 N<sup>2</sup>-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси]етил)-N<sup>2</sup>-метилгліцинамід;  
 мезо-8-[4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонову кислоту;  
 6-хлор-2-(4-{2-[5-(1-метилетил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 55 N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси]етил)-бета-аланін;  
 N-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-N,1-диметилпіперидин-4-амін;  
 6-метил-2-(4-{2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1-(1-ацетилазетидин-3-іл)-1-N-{4-[(6-хлор-[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-N-метилметанамін;  
 60

- мезо-(3-екзо)-3-[[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]аміно]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 2-[4-(2-{4-[(4-метилфеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл}етокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1'-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4'-біпіперидин;  
 5 2-{4-[(4-морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]метил}фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N,N-диметил-2-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-2-іл}етанамін;  
 N,N-диметил-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-амін;  
 2-{4-[(4-феноксипіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 10 2-(4-{[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[4-(піридин-2-ілсульфаніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 15 (1R,4R)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-  
 карбоксамід;  
 2-(4-{2-[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 (1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-  
 20 карбоксамід;  
 (4R)-4-гідрокси-1-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідін-2-он;  
 (4R)-4-гідрокси-1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-  
 іл)піролідін-2-он;  
 N-метил-2-піперидин-1-іл-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;  
 25 N-(3-метоксипропіл)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}циклопропанамін;  
 етил-N-бензил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцинат;  
 N-бензил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцин;  
 N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-бета-аланін;  
 2-{4-[(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 30 5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;  
 мезо-1-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил}сечовину;  
 6-хлор-2-(4-піперидин-1-ілметилфенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 35 1-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 1-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил]ацетамід;  
 мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 40 ил]ацетамід;  
 мезо-ендо-N-[8-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил]ацетамід;  
 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 45 ил}ацетамід;  
 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}бензил)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил)феноксі]етил]-8-  
 азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
 2-(4-{2-[1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}бензил)[1,3]тіазоло[4,5-  
 50 b]піридин;  
 2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил}ацетамід;  
 N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1-(2-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-  
 55 ілокси)феніл]оксі}етил)піперидин-4-карбоксамід;  
 2-{[4-({2-[4-(трифторметил)піперидин-1-іл]етил}окси)феніл]окси}[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 N-(циклопропілметил)-N-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]метил}пропан-1-амін;  
 2-{[4-([4-піридин-4-іл)піперидин-1-іл]метил]феніл]окси}[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 N-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-  
 60 іл)циклопропанкарбоксамід;

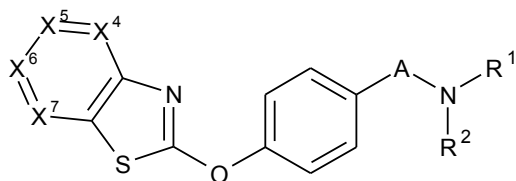
- (4-хлорфеніл)(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)метанон;  
 N-пропіл-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін;  
 мезо-3-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)феноксид][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 5 1-метил-4-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]піперазин-2-он;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
 10 N-(циклопропілметил)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}-бета-аланін;  
 мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етокси}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
 N-етил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін;  
 2-[4-(піперидин-1-ілметил)феноксид][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 мезо-N-((3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)ацетамід;  
 15 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 2-(4-{2-[(1R,4R)-5-(метилсульфоніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 3-[(циклопропілметил){2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}аміно]пропан-1-ол;  
 20 N-метил-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін;  
 2-{4-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етил]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 мезо-1-((3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)сечовину;  
 N-(циклопропілметил)-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]пропан-1,3-діамін;  
 25 3-(циклопропіл{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}аміно)пропан-1-ол;  
 2-(4-{[4-(піридин-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 2-{4-[(4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл)метил]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 2-[4-((4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл)піперидин-1-іл]метил)феноксид][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 30 2-[4-(2-азетидин-1-ілетокси)феноксид][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;  
 2-(4-{[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 мезо-N-((3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)метансульфонамід;  
 35 N-[(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-іл)метил]ацетамід;  
 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин;  
 (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 40 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин;  
 45 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-ол;  
 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-ол;  
 2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперидин-1-іл]етокси}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин;  
 2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин;  
 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 50 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-карбонову кислоту;  
 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин;  
 мезо-N-((3-ендо)-8-[2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феніл]етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)ацетамід;  
 55 мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етил]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-б]піридин;  
 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-б]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;  
 60

- мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
 мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;
- 5 (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 1-{1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-5-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;
- 10 мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-фтор[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;
- 15 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонову кислоту;  
 2-{4-[2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- 20 2-[(циклопропілметил){2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніксі]етил}аміно]етанол;  
 7-метил-2-[(4-{(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)метил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;
- 25 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 N-етил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}циклопропанамін;  
 мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід;
- 30 мезо-(3-екзо)-3-{[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 4-метил-1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4-діазепан-5-он;  
 N-{1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}пропанамід;  
 2-(4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;
- 35 мезо-N-метил-N-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 2-(циклопропіл{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно)етанол;  
 2-{4-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 2-(4-{2-[4-((1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;
- 40 7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 2-(4-{[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;
- 45 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;
- 50 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;
- мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- 55 2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-[(4-{(4-примідин-2-ілпіперазин-1-іл)метил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-[4-{[4-(2-тієнілацетил)піперазин-1-іл]метил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феніл]етил}-1,4-діазепан-5-он;  
 2-{[4-(2-азепан-1-ілетил)феніл]окси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;
- 60 2-[(4-[2-(4-фторпіперидин-1-іл)етил]феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;

2-[(4-{[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил}сечовину;

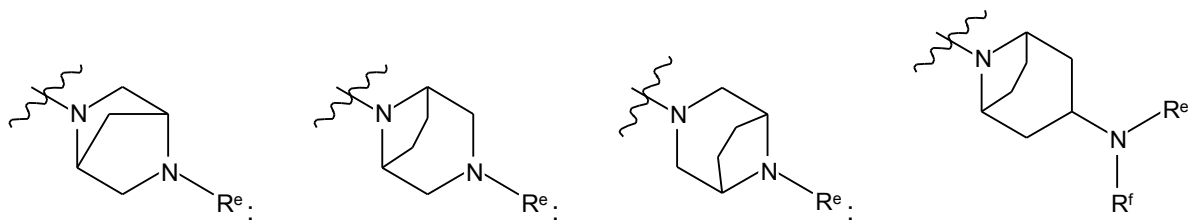
- 2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 5 3-ацетил-9-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-3,9-діазаспіро[5,5]ундекан;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід  
 і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати.

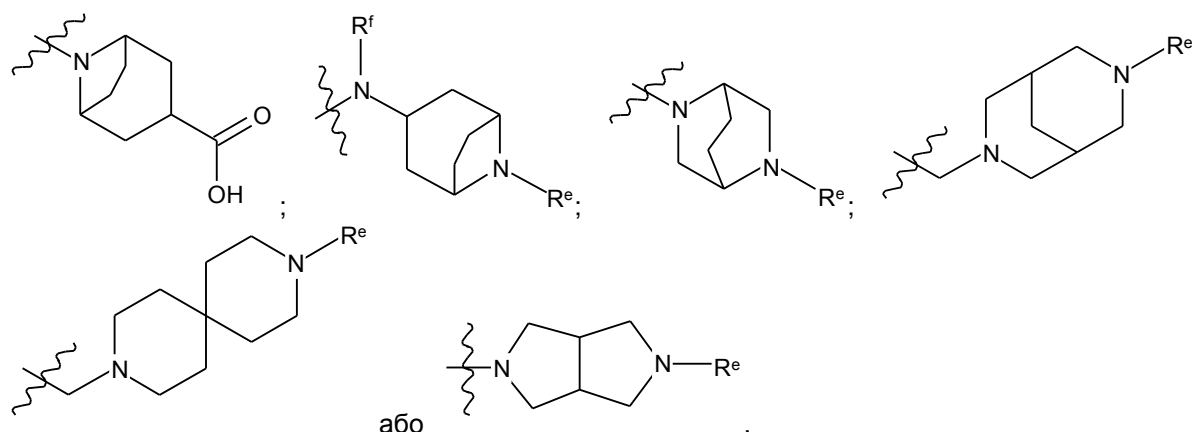
26. Спосіб лікування пацієнта, який страждає від або має діагностоване захворювання, розлад  
 або медичний стан, опосередковуваний активністю лейкотриєн-А4-гідролази, який полягає у  
 10 введенні потребуючому подібного лікування пацієнту ефективної кількості щонайменше однієї із  
 сполук, вибраних із сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей,  
 фармацевтично прийнятних проліків і сольватів



(I)

- 15 де  
 $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$  визначаються одним з наступних пунктів а) і b):  
 а) один з  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  і  $X^7$  являє собою атом N, а інші являють собою  $CR^a$ ,  
 де кожний з  $R^a$  незалежно вибраний з H, метилу, хлору, фтору або трифторметилу;  
 б) кожний з  $X^4$  і  $X^7$  являє собою атом N, а кожний з  $X^5$  і  $X^6$  являє собою CH;  $R^1$  і  $R^2$  кожний  
 20 незалежно вибраний з H,  $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ ,  $-(CH_2)_3NH_2$ ,  $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ , бензилу, 3-(2-окспіролідін-1-іл)-пропілу, 1-ацетилазетидин-3-ілметилу,  
 моноциклічного циклоалкілу, 1-метил-4-піперидинілу або  $-C_{1-4}$ алкілу, незаміщеного або  
 заміщеного фенілом, моноциклічним циклоалкілом, OH або  $NR^bR^c$ ,  
 де  $R^b$  і  $R^c$  кожний незалежно вибраний з H,  $-C(O)CH_3$  або  $C_{1-4}$ алкілу, або  $R^b$  і  $R^c$  разом з атомом  
 25 азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце;  
 або  
 $R^1$  і  $R^2$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють  
 і) насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково конденсоване з фенільним  
 кільцем, незаміщене або заміщене одним або двома  $R^d$ ,  
 30 де кожний з  $R^d$  незалежно вибраний з  $C_{1-4}$ алкілу, незаміщеного або заміщеного -OH; -OH; =O;  $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$ ,  $-CF_3$ ; галогену;  $-CO_2C_{1-4}$ алкілу;  $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ;  $-C(O)NH_2$ ; фенілу; бензилу;  
 морфолін-4-ілу; піридилу; піримідинілу; 1-піперидилу; фенокси; 2-окспіролідін-1-ілу; 4-гідроксі-  
 2-окспіролідін-1-ілу;  $-C(O)NR^1C_{1-4}$ алкілу;  $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$ ; -O-піридинілу, -O-  
 піримідинілу; -S-фенілу; (4-метилфеніл)сульфанілу; -S-піридинілу;  $-C(O)-C_{1-4}$ алкілу;  $-C(O)-$   
 35 насиченого моноциклічного циклоалкілу;  $-C(O)-(CH_2)_{0-1}-2$ -тіофенілу;  $-C(O)-2$ -фуранілу;  $-C(O)-4$ -  
 морфолінілу;  $-C(O)-$ піридилу;  $-C(O)-1$ -піролідинілу;  $-C(O)-$ фенілу, необов'язково заміщеного  
 атомом хлору;  $-C(O)-1$ -піперазинілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкілом;  $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)-C_{1-4}$   
 алкілу;  $-NHC(O)-$ насиченого моноциклічного циклоалкілу;  $-NHS(O)(O)CH_3$ ;  $-NHC(O)-CH_2OCH_3$ ;  $-$   
 40  $NHC(O)-$ піридинілу або  $-NHC(O)-2$ -тіофенілу,  
 де кожний феніл в  $R^d$  є незаміщеним або заміщеним  $-CF_3$ , галогеном або метоксигрупою; або  
 ii) один з наступних фрагментів:





де  $R^e$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C(O)C_{1-4}$ алкіл,  $-SO_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_2NH_2$  або  $-C(O)NH_2$ ;

$R^f$  являє собою H або  $-CH_3$ ; і

5 А являє собою  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  або  $-OCH_2CH_2-$ .

27. Спосіб за п. 26, де захворювання, розлад або медичний стан являє собою запалення.

28. Спосіб за п. 26, де захворювання, розлад або медичний стан вибрано з наступної групи: запальні розлади, алергічні розлади, дерматологічні розлади, аутоімунні розлади, лімфатичні розлади і імунodefіцитні розлади.

10 29. Спосіб за п. 26, де захворювання, розлад або медичний стан вибрано з наступної групи: алергія, аневризма черевної аорти, астма, носові поліпи, алергічний риніт, носовий свербіж, запалення очей, постхірургічне запалення очей, кон'юнктивіт, увеїт, синдром сухого ока, псоріаз, прурит, короста, шкірний свербіж, атонічний дерматит, кропивниця, алергічний висип, контактний дерматит, склеродермія, опіки шкіри, вугровий висип, запальні захворювання  
15 кишечника, коліт, хвороба Крона, виразковий коліт, хронічне обструктивне захворювання легень, атеросклероз, артрит, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, інфаркт міокарда, інсульт, больовий синдром, гінгівіт, бронхіт, кістозний фіброз, рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, сепсис, аутоімунні тиреоїдні захворювання, імунно-опосередковуваний цукровий діабет, вовчак, важка псевдопаралітична міастенія, аутоімунні нейропатії, синдром  
20 Гійєна-Барре, аутоімунний увеїт, аутоімунна гемолітична анемія, злоякісна анемія, аутоімунна тромбоцитопенія, скроневий артеріїт, антифосфоліпідний синдром, васкуліти, грануломатоз Вегенера, хвороба Бехчета, герпетиформний дерматит, пухирчатка звичайна, вітіліго, первинний біліарний цироз печінки, аутоімунний гепатит, аутоімунний оофорит і орхіт, аутоімунне захворювання надниркових залоз, поліміозит, дерматоміозит, спондилоартропатії, анкілозуючий спондилоартрит, синдром Шегрена і синдром Шегрена-Ларссона.

30. Спосіб за п. 26, де захворювання, розлад або медичний стан вибрано з наступної групи: алергія, аневризма аорти, астма, аутоімунні захворювання, прурит, запальні захворювання кишечника, виразковий коліт і серцево-судинні захворювання.

31. Спосіб за п. 26, де щонайменше одна сполука вибрана з групи, що включає:

30 2-(4-{2-[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-{4-[2-(1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{2-[4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{2-[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
4-піридин-2-іл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
35 2-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;  
2-{4-[2-(4-феноксипіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
40 2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
45 (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;

- мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
5-2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-
- 5 карбоксамід;  
4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
2-{4-[2-(4-бензиліперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
10 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
15 N-бензил-N-метил-2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етанамін;  
(1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол;  
20 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;  
25 мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
мезо-2-{4-[2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(етил{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}аміно)етанол;  
N-(циклопропілметил)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін;  
30 (1R)-N-метил-1-феніл-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}етанамін;  
2-[4-(2-морфолін-4-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(2-піперидин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол;  
35 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
40 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;  
2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
45 мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;  
2-(4-{2-[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
50 (1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбонову кислоту;  
{4-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]морфолін-2-іл}метанол;  
55 1-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он;  
2-[4-(піролідин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(морфолін-4-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
60 2-(4-{[(3S)-3-метилморфолін-4-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

- 2-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}пропан-2-ол;  
 2-(4-((2S)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-піперидин-1-іл-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;  
 2-(4-{[4-(трифторметил)піперидин-1-іл]метил}феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 5 2-{4-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)метил]феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 (3R)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піролідин-3-ол;  
 {1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}метанол;  
 2-{4-[(4-фторпіперидин-1-іл)метил]феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-{4-[(4-метилпіперидин-1-іл)метил]феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 10 2-(4-{[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил}феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
 4-піридин-2-іл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
 2-{4-[(4-бензилпіперидин-1-іл)метил]феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 15 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
 4-(4-хлорфеніл)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
 4-феніл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
 (1S,4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-  
 карбоксамід;  
 20 мезо-2-(4-{[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил}феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 {(2S)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піролідин-2-іл}метанол;  
 мезо-N-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил}ацетамід;  
 мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 25 ил}сечовину;  
 N-етил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил}ацетамід;  
 мезо-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
 30 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)феноксид-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)феноксид-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)феноксид-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-  
 35 b]піридин;  
 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)феноксид-5-метил[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 1-{(1S,4S)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-  
 ил}етанон;  
 40 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)феноксид-6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 6-фтор-2-[4-(піперидин-1-ілметил)феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 етил-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонову кислоту;  
 45 2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етокси}феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-[4-(2-{4-[(4-хлорфеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл]етокси}феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
 7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}циклопропанамін;  
 50 2-метил-N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)оксид]феноксид]етил)піперидин-4-  
 ил]пропанамід;  
 мезо-2-{4-[2-(3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)етокси]феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-1-{(3-екзо)-8-[2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксид]етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-  
 3-ил}сечовину;  
 55 7-метил-2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}феноксид[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 6-метил-2-(4-{2-[4-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етокси}феноксид[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 2-(4-{2-[5-(циклобутилкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси}феноксид)-7-  
 60 метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

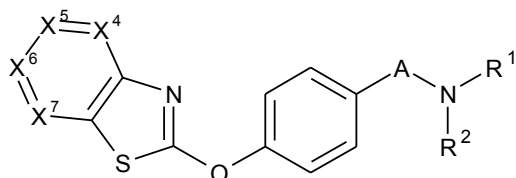
- 6-хлор-2-(4-{2-[4-(фуран-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-3-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридинілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-  
 карбоксамід;  
 N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі}етил)піперидин-4-іл]ацетамід;  
 5 1-{3-[(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-  
 іл)окси]феноксі}етил)(метил)аміно]пропіл}піролідин-2-он;  
 1-(2-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі}етил)-4-піридин-2-ілпіперидин-4-ол;  
 мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-  
 азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 10 N-метил-2-(метилокси)-N-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-  
 іл)окси]феніл}окси)етил]етанамін;  
 мезо-2-{4-({2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}окси)феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 N-[1-(2-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл}окси)етил]піперидин-4-іл]метансульфонамід;  
 15 N-метил-1-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}окси)етил]піперидин-4-  
 карбоксамід;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}окси)етил]-8-  
 азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}гліцинамід;  
 мезо-3-{4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл}метил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-  
 карбоксамід;  
 20 N,N-диметил-1-({4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)піперидин-4-  
 карбоксамід;  
 N-етил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)бутан-1-амін;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-({4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-8-  
 азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 25 мезо-N-[(3-ендо)-8-({4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл}метил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил]метансульфонамід;  
 2-({4-[(4-циклобутилпіперазин-1-іл)метил]феніл}окси)-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-2-[(4-([8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метил)феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 30 6-хлор-2-[(4-{4-(2-тієнілкарбоніл)піперазин-1-іл}метил)феніл]окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-[(4-{5-(метилсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-  
 іл}метил)феніл]окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-[(4-{(тіоморфолін-4-ілметил)феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 (1R,4R)-5-({4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-2,5-  
 35 діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 (1S,4S)-5-({4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-2,5-  
 діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 6-хлор-2-[(4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл]етил}феніл)окси)[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 40 6-метил-2-[(4-{2-[4-(піролідин-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етил}феніл)окси)[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 мезо-3-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-  
 карбоксамід;  
 мезо-7-метил-2-(4-{3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-  
 45 ил}метил)фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-(1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)піридин-4-  
 карбоксамід;  
 мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-  
 b]піридин;  
 50 мезо-3-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-  
 карбоксамід;  
 мезо-3-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-  
 карбоксамід;  
 мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 55 мезо-2-(4-{2-[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-  
 ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-  
 азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-  
 60 азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;

- 2-метокси-N-(1-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)ацетамід;  
2-{4-[(4-трет-бутилпіперидин-1-іл)метил]фенокси}-6-хлор-[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
N-(1-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід;
- 5 1'-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-1,4'-біпіперидин;  
3-(4-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперазин-1-іл)пропанову кислоту;  
6-метил-2-(4-{4-(піперазин-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл}метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-3-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-3,8-
- 10 діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;
- 15 N<sup>2</sup>-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)-N<sup>2</sup>-метилгліцинамід;  
мезо-8-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонову кислоту;  
6-хлор-2-(4-{2-[5-(1-метилетил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 20 N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)-бета-аланін;  
N-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-N,1-диметилпіперидин-4-амін;  
6-метил-2-(4-{2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1-(1-ацетилазетидин-3-іл)-N-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-N-метилметанамін;
- 25 мезо-(3-екзо)-3-{4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил}аміно-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
2-[4-(2-{4-[(4-метилфеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл}етокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1'-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4'-біпіперидин;  
2-{4-[(4-морфолін-4-ілпіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 30 N,N-диметил-2-{1-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-2-іл}етанамін;  
N,N-диметил-1-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-амін;  
2-{4-[(4-феноксипіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл}метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл}метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 35 2-(4-{4-(піридин-2-ілсульфаніл)піперидин-1-іл}метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл}метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-(4-{[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
(1R,4R)-5-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-
- 40 карбоксамід;  
2-(4-{2-[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
(1R,4R)-5-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
- 45 (4R)-4-гідрокси-1-{1-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідін-2-он;  
(4R)-4-гідрокси-1-(1-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}піперидин-4-іл)піролідін-2-он;  
N-метил-2-піперидин-1-іл-N-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;  
N-(3-метоксипропіл)-N-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}циклопропанамін;
- 50 етил-N-бензил-N-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцинат;  
N-бензил-N-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцин;  
N-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-бета-аланін;  
2-{4-[(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
5-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;
- 55 мезо-1-{(3-ендо)-8-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл}сечовину;  
6-хлор-2-(4-піперидин-1-ілметилфенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
1-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;
- 60 1-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;

- мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- 5 мезо-ендо-N-[8-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-N-[(3-ендо)-8-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- 10 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}бензил)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-N-[(3-ендо)-8-[2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил)феноксі]етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}бензил)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 15 2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
мезо-N-[(3-ендо)-8-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1-(2-{[4-[(1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси]феніл]оксі}етил)піперидин-4-карбоксамід;
- 20 2-[4-{2-[4-(трифторметил)піперидин-1-іл]етил}окси]феніл]оксі][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
N-(циклопропілметил)-N-{4-[(1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси]феніл]метил}пропан-1-амін;  
2-[(4-{[4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл]метил}феніл]оксі)[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
N-(1-{2-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси]феніл]етил}піперидин-4-іл)циклопропанкарбоксамід;
- 25 (4-хлорфеніл)(1-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси]феніл]етил}піперидин-4-іл)метанон;  
N-пропіл-N-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси]феніл]етил}пропан-1-амін;  
мезо-3-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
1-метил-4-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]піперазин-2-он;
- 30 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
мезо-8-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси]феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
N-(циклопропілметил)-N-{2-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси]феноксі]етил}-бета-аланін;
- 35 мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
N-етил-N-[4-[(1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін;  
2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
мезо-N-[(3-ендо)-8-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- 40 1-(1-{2-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси]феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
2-(4-{2-[(1R,4R)-5-(метилсульфоніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
3-[(циклопропілметил){2-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси]феноксі]етил}аміно]пропан-1-ол;  
N-метил-N-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін;
- 45 2-[4-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етил]фенокси][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;  
N-(циклопропілметил)-N-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]пропан-1,3-діамін;  
3-(циклопропіл{2-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси]феноксі]етил}аміно)пропан-1-ол;
- 50 2-(4-{[4-(піридин-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
2-[4-[(4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл)метил]фенокси][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
2-[4-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]піперидин-1-іл}метил]фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
2-[4-(2-азетидин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;
- 55 5-{2-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси]феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;  
2-(4-{[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
мезо-N-[(3-екзо)-8-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід;
- 60 N-[(1-{2-[4-[(1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси]феноксі]етил}піперидин-4-іл)метил]ацетамід;

- 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
(1S,4S)-5-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
- 5 1-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
1-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси}фенокси][1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феноксі]етил}піперидин-4-ол;
- 10 4-феніл-1-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
1-(1-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
1-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феноксі]етил}піперидин-4-карбонову кислоту;
- 15 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;
- 20 1-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
1-(1-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
5-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;
- 25 мезо-8-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;  
(1S,4S)-5-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
- 30 1-{1-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он;  
1-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-5-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;
- 35 мезо-N-[(3-ендо)-8-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-фтор[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;
- 40 1-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}бензил]піперидин-4-карбонову кислоту;  
2-{4-[2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)етокси}фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- 45 2-[(циклопропілметил){2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феноксі]етил}аміно]етанол;  
7-метил-2-[(4-[(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)метил]феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-[(4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси}феніл]метил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-[(4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси}феніл]метил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;
- 50 N-етил-N-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феніл]етил}циклопропанамін;  
мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід;  
мезо-(3-екзо)-3-{[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}бензил]аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;
- 55 4-метил-1-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}бензил]-1,4-діазепан-5-он;  
N-{1-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}бензил]піперидин-4-іл}пропанамід;  
2-(4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
мезо-N-метил-N-[(3-екзо)-8-[4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси}бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- 60

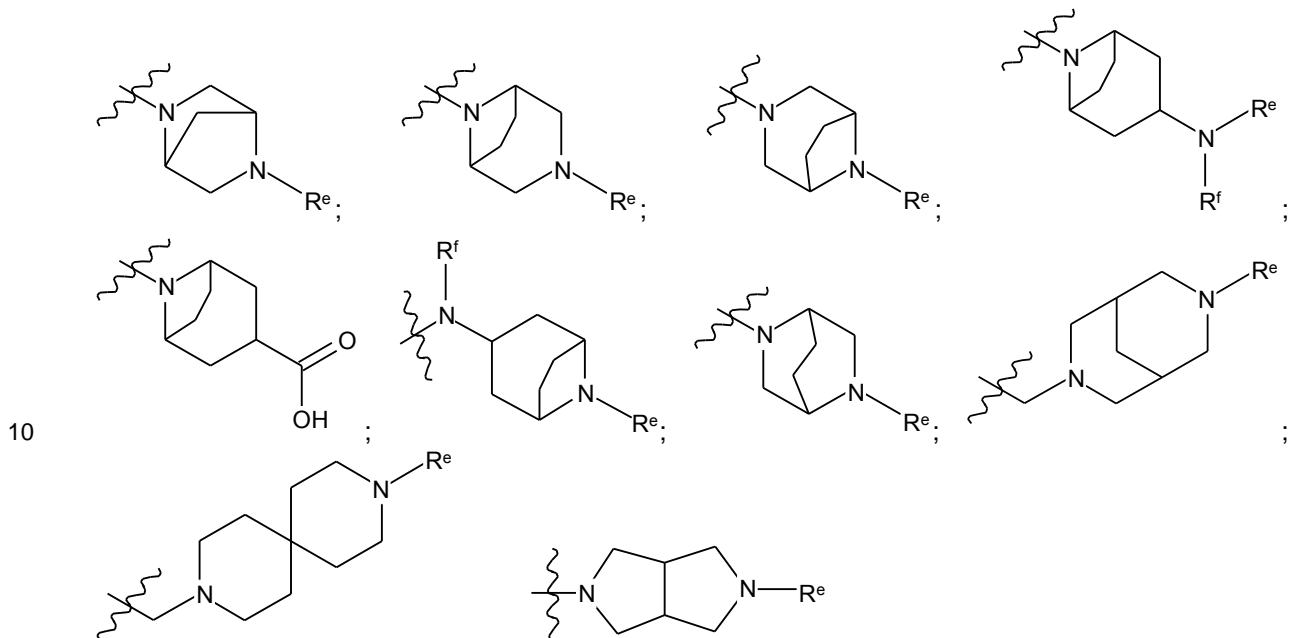
- 2-(циклопропіл{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно)етанол;  
 2-{4-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]феноксі}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 2-(4-{2-[1(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}феноксі)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 5 7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)феноксі][1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}феноксі)-7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 10 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]феноксі}[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 15 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
 2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феноксі][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 20 2-[(4-{[(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]феніл}окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-[(4-{[4-(2-тієнілацетил)піперазин-1-іл]метил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феніл]етил}-1,4-діазепан-5-он;  
 2-[(4-(2-азепан-1-ілетил)феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-[(4-[2-(4-фторпіперидин-1-іл)етил]феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 25 2-[(4-{[(4-піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}сечовину;  
 2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етил}феноксі)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 3-ацетил-9-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-3,9-діазаспіро[5.5]ундекан;  
 30 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід  
 і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати.  
 32. Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків і сольвату



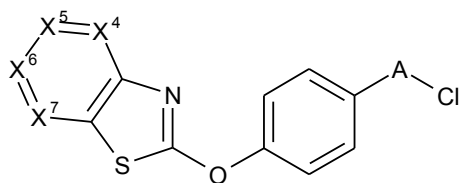
(1)

- 35 де  
 X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> і X<sup>7</sup> визначаються одним з наступних пунктів а) і b):  
 а) один з X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> і X<sup>7</sup> являє собою атом N, а інші являють собою CR<sup>a</sup>;  
 де кожний з R<sup>a</sup> незалежно вибраний з H, метилу, хлору, фтору або трифторметилу;  
 40 б) кожний з X<sup>4</sup> і X<sup>7</sup> являє собою атом N, а кожний з X<sup>5</sup> і X<sup>6</sup> являє собою CH; R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> кожний незалежно вибраний з H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, бензилу, 3-(2-окспіролідін-1-іл)пропілу, 1-ацетилазетидин-3-ілметилу, моноциклічного циклоалкілу, 1-метил-4-піперидинілу або -C<sub>1-4</sub>алкілу, незаміщеного або заміщеного фенілом, моноциклічним циклоалкілом, OH або NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;  
 45 де R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> кожний незалежно вибраний з H, -C(O)CH<sub>3</sub> або C<sub>1-4</sub>алкілу, або R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце; або  
 R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють  
 і) насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково конденсоване з фенільним  
 50 кільцем, незаміщене або заміщене одним або двома R<sup>d</sup>;  
 де кожний з R<sup>d</sup> незалежно вибраний з C<sub>1-4</sub>алкілу, незаміщеного або заміщеного -OH; -OH; =O; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CF<sub>3</sub>; галогену; -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкілу; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CO<sub>2</sub>H; -C(O)NH<sub>2</sub>; фенілу; бензилу; морфолін-4-ілу; піридилу; піримідинілу; 1-піперидилу; феноксі; 2-окспіролідін-1-ілу; 4-гідроксі-2-окспіролідін-1-ілу; -C(O)NR<sup>t</sup>C<sub>1-4</sub>алкілу; -C(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; -O-піридинілу; -O-

- піримідинілу; -S-фенілу; (4-метилфеніл)сульфанілу; -S-піридинілу; -C(O)-C<sub>1-4</sub>алкілу; -C(O)-насиченого моноциклічного циклоалкілу; -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-2-тіофенілу; -C(O)-2-фуранілу; -C(O)-4-морфолінілу; -C(O)-піридилу; -C(O)-1-піролідінілу; -C(O)-фенілу, необов'язково заміщеного атомом хлору; -C(O)-1-піперазинілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкілом; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>NHC(O)-C<sub>1-4</sub>алкілу; -NHC(O)-насиченого моноциклічного циклоалкілу; -NHS(O)(O)CH<sub>3</sub>; -NHC(O)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; -NHC(O)-піридинілу або -NHC(O)-2-тіофенілу,  
 де кожний феніл в R<sup>d</sup> є незаміщеним або заміщеним -CF<sub>3</sub>, галогеном або метоксигрупою; або  
 ii) один з наступних фрагментів:



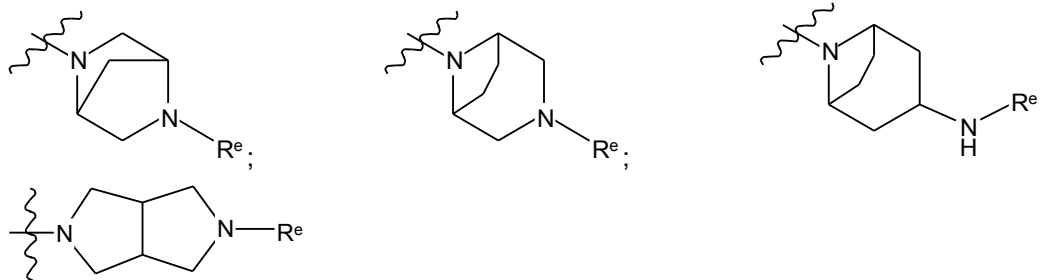
де R<sup>e</sup> являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл, -C(O)C<sub>1-4</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або -C(O)NH<sub>2</sub>;  
 R<sup>f</sup> являє собою H або -CH<sub>3</sub>; і  
 A являє собою -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, що включає взаємодію сполуки D4



D4

з аміном HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>.

33. Спосіб за п. 32, де кожний з вказаних R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> незалежно вибраний з H, моноциклічного циклоалкілу або -C<sub>1-4</sub>алкілу, незаміщеного або заміщеного фенілом, моноциклічним циклоалкілом, OH або -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;  
 де R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> кожний незалежно вибраний з H або -C<sub>1-4</sub>алкілу, або R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце; або R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють  
 i) насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково конденсоване з фенільним кільцем, незаміщене або заміщене одним або двома R<sup>d</sup>;  
 де кожний з R<sup>d</sup> незалежно вибраний з -C<sub>1-4</sub>алкілу, незаміщеного або заміщеного -OH; -CF<sub>3</sub>; галогену; -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкілу; -CO<sub>2</sub>H; -CONH<sub>2</sub>; фенілу; бензилу; піридилу; піримідинілу; фенокси; -O-піридинілу, -O-піримідинілу; -S-фенілу або піролідінілу;  
 де кожний феніл в R<sup>d</sup> є незаміщеним або заміщеним -CF<sub>3</sub>, хлором або метоксигрупою; або  
 ii) одну з наступних конденсованих або місточкових біциклічних структур

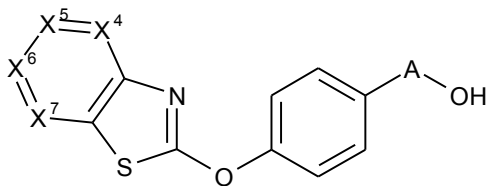


або

де  $R^e$  являє собою  $-COC_{1-4}$ алкіл або  $-CONH_2$ .

34. Спосіб за п. 32, в якому здійснюють хлорування сполуки D3

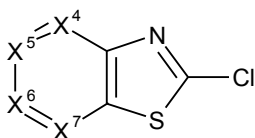
5



D3

з утворенням сполуки D4.

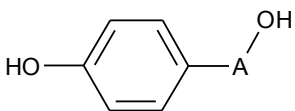
35. Спосіб за п. 33, в якому здійснюють взаємодію сполуки D1



D1

10

із сполукою D2

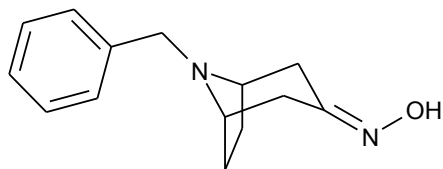


D2

з утворенням сполуки D3.

15 36. Спосіб за п. 33, де амін  $HNR^1R^2$  являє собою N-[(3-ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід.

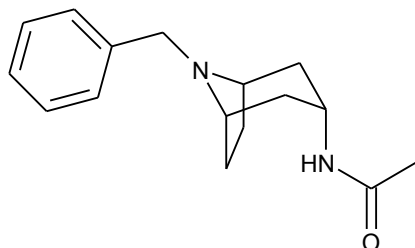
37. Спосіб за п. 35, в якому здійснюють а) взаємодію сполуки E4



E4

20

з воднем в присутності оцтового ангідриду з утворенням сполуки E5



E5

- b) взаємодію сполуки E5 з утворенням N-[(3-ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетаміду.
38. Спосіб за п. 29, де щонайменше одна сполука вибрана з групи, що включає:
- 2-(4-{2-[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-{4-[2-(1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-(4-{2-[4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-(4-{2-[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 4-піридин-2-іл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;
  - 2-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;
  - 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідрохінолін;
  - 2-{4-[2-(4-феноксипіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-[4-(2-піролідін-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
  - мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
  - мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
  - 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;
  - 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;
  - 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;
  - 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;
  - 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідін-2-он;
  - 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;
  - 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - N-бензил-N-метил-2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етанамін;
  - (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;
  - 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідін-2-он;
  - 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол;
  - 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - мезо-N-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
  - мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;
  - мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;
  - мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-(етил{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}аміно)етанол;
  - N-(циклопропілметил)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін;
  - (1R)-N-метил-1-феніл-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}етанамін;
  - 2-[4-(2-морфолін-4-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-[4-(2-піперидин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 2-[4-(2-піролідін-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-ол;
  - 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
  - 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;
  - 2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;

- 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-*c*]пірол-2(1*H*)-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 5-2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-*c*]пірол-2(1*H*)-  
 карбоксамід;  
 5 2-(4-{2-[(1*S*,4*S*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-  
*b*]піридин;  
 мезо-*N*-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил]ацетамід;  
 мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил]сечовину;  
 10 2-(4-{2-[(1*R*,4*R*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-  
*b*]піридин;  
 (1*R*,4*R*)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-  
 карбоксамід;  
 15 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбонову кислоту;  
 {4-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]морфолін-2-іл}метанол;  
 1-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідін-2-он;  
 2-[4-(піролідін-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 20 2-[4-(морфолін-4-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-(4-{[(3*R*)-3-фторпіролідін-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-(4-{[(3*S*)-3-метилморфолін-4-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}пропан-2-ол;  
 2-(4-{[(2*S*)-2-метилпіперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 25 2-піперидин-1-іл-*N*-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;  
 2-(4-{[4-(трифторметил)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-{4-[3-(3-дифторпіролідін-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 (3*R*)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піролідін-3-ол;  
 {1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}метанол;  
 30 2-{4-[4-фторпіперидин-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-{4-[4-метилпіперидин-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-(4-{[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 2-(4-{[4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
 35 4-піридин-2-іл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
 2-{4-[4-бензилпіперидин-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
 4-(4-хлорфеніл)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
 4-феніл-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
 40 (1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-  
 карбоксамід;  
 мезо-2-(4-{[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин;  
 {(2*S*)-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]піролідін-2-іл}метанол;  
 мезо-*N*-[(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил]ацетамід;  
 45 мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил]сечовину;  
*N*-етил-*N*-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;  
 мезо-*N*-[(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил]ацетамід;  
 50 мезо-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;  
 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-  
*b*]піридин;  
 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-  
*b*]піридин;  
 55 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-  
*b*]піридин;  
 2-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-5-метил[1,3]тіазоло[4,5-  
*b*]піридин;  
 60 1-{(1*S*,4*S*)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-

- ил)етанон;  
 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)фенокси)-6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-фтор-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 5 етил-1-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксилат;  
 1-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонову кислоту;  
 2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-[4-(2-{4-[(4-хлорфеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл}етокси)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 1-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-ол;  
 10 7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}циклопропанамін;  
 2-метил-N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)піперидин-4-іл]пропанамід;  
 мезо-2-{4-[2-(3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 15 мезо-1-[(3-екзо)-8-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сечовину;  
 7-метил-2-(4-{2-[4-(піридин-4-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-метил-2-(4-{2-[4-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 20 2-(4-{2-[5-(циклобутилкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-(4-{2-[4-(фуран-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-3-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 25 N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)піперидин-4-іл]ацетамід;  
 1-{3-[(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)(метил)аміно]пропіл}піролідин-2-он;  
 1-(2-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]фенокси}етил)-4-піридин-2-ілпіперидин-4-ол;  
 30 мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)фенокси]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 N-метил-2-(метилокси)-N-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}окси)етил]етанамін;  
 мезо-2-{4-[(2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил)окси]феніл}окси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 35 N-[1-(2-{4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл}окси)етил]піперидин-4-іл]метансульфонамід;  
 N-метил-1-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}окси)етил]піперидин-4-карбоксамід;  
 мезо-N-{(3-ендо)-8-[2-({4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}окси)етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}гліцинамід;  
 40 мезо-3-{4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл}метил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 N,N-диметил-1-({4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)піперидин-4-карбоксамід;  
 45 N-етил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)бутан-1-амін;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-N-[(3-ендо)-8-[(4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси]феніл]метил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамід;  
 50 2-({4-[(4-циклобутилпіперазин-1-іл)метил]феніл}окси)-6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-2-[(4-[(8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метил)феніл]окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-[(4-[(4-(2-тієнілкарбоніл)піперазин-1-іл)метил]феніл]окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-2-[(4-[(5-(метилсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]метил)феніл]окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 55 6-хлор-2-[(4-(тіоморфолін-4-ілметил)феніл]окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 (1R,4R)-5-({4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 (1S,4S)-5-({4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}метил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
 60 6-хлор-2-[(4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл]етил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-

- b]піридин;  
 6-метил-2-[(4-{2-[4-(піролідин-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]етил}феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-3-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 5 мезо-7-метил-2-(4-{[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-(1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)піридин-4-карбоксамід;  
 10 мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)-7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-3-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 15 мезо-2-(4-{2-[8-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-2-(4-{2-[3-(метилсульфоніл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-(2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 20 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-(2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 2-метокси-N-(1-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)ацетамід;  
 2-{4-[(4-трет-бутилпіперидин-1-іл)метил]фенокси}-6-хлор-[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 25 N-(1-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід;  
 1'-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-1,4'-біпіперидин;  
 3-(4-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперазин-1-іл)пропанову кислоту;  
 6-метил-2-(4-{[4-(піперазин-1-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 30 мезо-3-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 35 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 N<sup>2</sup>-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі}етил)-N<sup>2</sup>-метилгліцинамід;  
 мезо-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонову кислоту;  
 40 6-хлор-2-(4-{2-[5-(1-метилетил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феноксі}етил)-бета-аланін;  
 N-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]феніл}етил)-N,1-диметилпіперидин-4-амін;  
 6-метил-2-(4-{2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 45 1-(1-ацетилазетидин-3-іл)-N-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-N-метилметанамін;  
 мезо-(3-екзо)-3-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 2-[4-(2-{4-[(4-метилфеніл)сульфаніл]піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 50 1'-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4'-біпіперидин;  
 2-{4-[(4-морфолін-4-ілпіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 N,N-диметил-2-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-2-іл}етанамін;  
 N,N-диметил-1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-амін;  
 2-{4-[(4-феноксіпіперидин-1-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 55 2-(4-{[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[4-(піридин-4-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[4-(піридин-2-ілсульфаніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[4-(фенілсульфаніл)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 2-(4-{[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 60 b]піридин;

- (1R,4R)-5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
2-(4-{2-([1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 5 (1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід;  
(4R)-4-гідрокси-1-{1-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он;  
(4R)-4-гідрокси-1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;
- 10 N-метил-2-піперидин-1-іл-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]етанамін;  
N-(3-метоксипропіл)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}циклопропанамін;  
етил-N-бензил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцинат;  
N-бензил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гліцин;  
N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-бета-аланін;
- 15 2-{4-[(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил]фенокси}[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
5-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксамід;  
мезо-1-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}сечовину;  
6-хлор-2-(4-піперидин-1-ілметилфенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;
- 20 1-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
1-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
1-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}піперидин-4-карбоксамід;  
мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-хлор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- 25 мезо-ендо-N-[8-{4-[(6-фтор[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;  
мезо-ендо-N-[8-{4-[(7-метил[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)окси]бензил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамід;
- 30 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;  
2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}бензил)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
мезо-N-{(3-ендо)-8-[2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілметил)феноксі]етил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;
- 35 2-(4-{2-([1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етокси}бензил)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамід;
- 40 N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-1-(2-{[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]окси}етил)піперидин-4-карбоксамід;  
2-[4-{2-[4-(трифторметил)піперидин-1-іл]етил}окси]феніл]окси}[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
N-(циклопропілметил)-N-{4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]метил}пропан-1-амін;  
2-{[4-([4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)метил]феніл]окси}[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;
- 45 N-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)циклопропанкарбоксамід;  
(4-хлорфеніл)(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)метанон;  
N-пропіл-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}пропан-1-амін;  
мезо-3-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;
- 50 2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)фенокси][1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
1-метил-4-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]піперазин-2-он;  
мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксамід;
- 55 N-(циклопропілметил)-N-{2-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-бета-аланін;  
мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин;  
N-етил-N-[4-([1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін;  
2-[4-(піперидин-1-ілметил)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;
- 60 мезо-N-{(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-

- ил}ацетамід;  
 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 2-(4-{2-([1R,4R)-5-(метилсульфоніл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-  
 5 ил}етокси)фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 3-[(циклопропілметил){2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно]пропан-1-ол;  
 N-метил-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]циклогексанамін;  
 2-{4-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 мезо-1-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 10 ил}сечовину;  
 N-(циклопропілметил)-N-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]пропан-1,3-діамін;  
 3-(циклопропіл{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}аміно)пропан-1-ол;  
 2-(4-{[4-(піридин-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 2-{4-{[4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл]метил}фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 2-[4-{[4-([4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]піперидин-1-іл)метил}фенокси][1,3]тіазоло[5,4-  
 15 с]піридин;  
 2-[4-(2-азетидин-1-ілетокси)фенокси][1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-  
 карбоксамід;  
 2-(4-{[4-(піридин-3-ілокси)піперидин-1-іл]метил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин;  
 20 мезо-N-{(3-екзо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил}метансульфонамід;  
 N-[(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)метил]ацетамід;  
 2-(4-{2-([1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}етокси)фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-  
 25 b]піридин;  
 (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-  
 карбоксамід;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-  
 30 ол;  
 2-{4-[2-(4-піридин-2-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 4-феніл-1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-ол;  
 2-(4-{2-[4-(2-метоксифеніл)піперидин-1-іл]етокси}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 2-{4-[2-(4-піридин-4-ілпіперидин-1-іл)етокси]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 35 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксі]етил}піперидин-4-карбонову кислоту;  
 2-(4-{2-([1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил}етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-  
 b]піридин;  
 мезо-N-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 40 ил]ацетамід;  
 мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етил}фенокси)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 1-(1-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 2-{4-[2-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)етил]фенокси}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 45 5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-  
 карбоксамід;  
 мезо-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-  
 карбоксамід;  
 мезо-1-[(3-ендо)-8-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 50 ил]сечовину;  
 (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-  
 карбоксамід;  
 1-{1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}піролідин-2-он;  
 1-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
 55 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-5-метил[1,3]тіазоло[5,4-  
 b]піридин;  
 мезо-N-[(3-ендо)-8-[4-([1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-  
 ил]ацетамід;  
 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-фтор[1,3]тіазоло[5,4-  
 60 b]піридин;

- 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)феноксид[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 1-[4-((1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбонову кислоту;  
 2-{4-[2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)етокси]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 5 мезо-N-((3-екзо)-8-{2-[4-((1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамід;  
 2-[(циклопропілметил){2-[4-((1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}аміно]етанол;  
 7-метил-2-((4-[(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)метил]феніл)окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин;  
 10 мезо-(3-ендо)-8-ацетил-N-{4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 мезо-(3-екзо)-8-ацетил-N-{4-[(1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)феніл]метил}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін;  
 N-етил-N-{2-[4-((1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}циклопропанамін;  
 15 мезо-N-((3-екзо)-8-{2-[4-((1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феніл]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)метансульфонамід;  
 мезо-(3-екзо)-3-{4-[(1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил}аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксамід;  
 4-метил-1-[4-((1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-1,4-діазепан-5-он;  
 N-{1-[4-((1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-іл}пропанамід;  
 20 2-(4-{2-[4-(циклопропілкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]етил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 мезо-N-метил-N-((3-екзо)-8-[4-((1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамід;  
 2-(циклопропіл{2-[4-((1,3)тіазоло[5,4-b]піридин-2-ілокси)феноксид]етил}аміно)етанол;  
 2-{4-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]феноксид}[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 25 2-(4-{2-[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етил}феноксид)[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 7-метил-2-[4-(піперидин-1-ілметил)феноксид][1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)феноксид-7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин;  
 30 1-[4-[(7-метил[1,3]тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)окси]бензил]піперидин-4-карбоксамід;  
 4-феніл-1-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-ол;  
 2-{4-[2-(4-бензилпіперидин-1-іл)етокси]феноксид}[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 1-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксид]етил}-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;  
 35 4-(4-хлорфеніл)-1-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-ол;  
 1-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксид]етил}піперидин-4-карбоксамід;  
 2-(4-((1S,4S)-5-ацетил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)феноксид[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 40 мезо-N-((3-ендо)-8-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феноксид]етил}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамід;  
 2-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феноксид][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-((4-[(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]феніл)окси)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-[(4-[(4-(2-тієнілацетил)піперазин-1-іл)метил]феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 1-{2-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)феніл]етил}-1,4-діазепан-5-он;  
 45 2-[(4-(2-азепан-1-ілетил)феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-[(4-[2-(4-фторпіперидин-1-іл)етил]феніл)окси][1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 2-[(4-[(4-піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл]метил]феніл)окси][3,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 мезо-1-((3-екзо)-8-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)сечовину;  
 50 2-(4-{2-[4-(піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]етил}феноксид)[1,3]тіазоло[4,5-b]піразин;  
 3-ацетил-9-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піридин-2-ілокси)бензил]-3,9-діазаспіро[5,5]ундекан;  
 1-[4-((1,3)тіазоло[4,5-b]піразин-2-ілокси)бензил]піперидин-4-карбоксамід  
 і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати.  
 39. Спосіб за п. 26, який додатково включає введення потребуючому подібного лікування  
 55 пацієнту ефективної кількості щонайменше одного з антагоністів рецепторів CysLT і інгібіторів LTC<sub>4</sub> синтази.  
 40. Спосіб за п. 27, який додатково включає введення потребуючому подібного лікування  
 пацієнту ефективної кількості щонайменше одного з антагоністів рецепторів CysLT і інгібіторів LTC<sub>4</sub> синтази.  
 60 41. Спосіб за п. 28, який додатково включає введення потребуючому подібного лікування

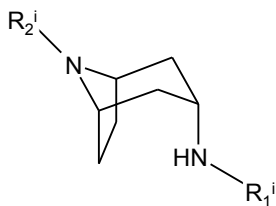
пацієнту ефективної кількості щонайменше одного з антагоністів рецепторів CysLT і інгібіторів LTC<sub>4</sub> синтази.

42. Спосіб за п. 29, який додатково включає введення потребуючому подібного лікування пацієнту ефективної кількості щонайменше одного з антагоністів рецепторів CysLT і інгібіторів LTC<sub>4</sub> синтази.

43. Спосіб за п. 30, який додатково включає введення потребуючому подібного лікування пацієнту ефективної кількості щонайменше одного з антагоністів рецепторів CysLT і інгібіторів LTC<sub>4</sub> синтази.

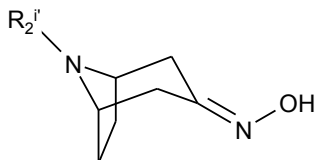
44. Спосіб за п. 31, який додатково включає введення потребуючому подібного лікування пацієнту ефективної кількості щонайменше одного з антагоністів рецепторів CysLT і інгібіторів LTC<sub>4</sub> синтази.

45. Спосіб синтезу аміну E5<sup>1</sup>



E5<sup>1</sup>

15 в якому здійснюють ацетилювання-відновлення оксиму E4<sup>1</sup>



E4<sup>1</sup>

шляхом взаємодії вказаного оксиму E4<sup>1</sup> з ангідридом карбонової кислоти і воднем в присутності каталізатора гідрування, де

20 R<sub>1</sub><sup>i</sup> являє собою один з C<sub>1-6</sub>алкілC(O)-, арилC(O)- і етерифікованих -OC(O)-, де C<sub>1-6</sub>алкіл являє собою лінійний або розгалужений алкіл, і арил і C<sub>1-6</sub>алкіл можуть незалежно бути заміщені щонайменше одним замісником, вибраним з атома галогену і лінійного або розгалуженого C<sub>1-6</sub>алкілу;

25 R<sub>2</sub><sup>i</sup> являє собою один з C<sub>1-10</sub>алкілу, -CH<sub>2</sub>арилу, -S(O)<sub>2</sub>арилу і -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкілу, де C<sub>1-10</sub>алкіл являє собою лінійний або розгалужений алкіл, і C<sub>1-10</sub>алкіл і арил можуть бути заміщені щонайменше одним замісником, вибраним з атома галогену і C<sub>1-6</sub>алкілу; і

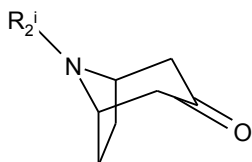
R<sub>2</sub><sup>i</sup> являє собою один з H і R<sub>2</sub><sup>i</sup>.

46. Спосіб за п. 45, де каталізатор гідрування являє собою 10 % Pt/C.

30 47. Спосіб за п. 45, де взаємодію здійснюють в апараті для гідрування в безперервному потоці H-Cube Midi<sup>TM</sup>.

48. Спосіб за п. 45, де ангідрид карбонової кислоти являє собою оцтовий ангідрид і R<sub>2</sub><sup>i</sup> являє собою бензил.

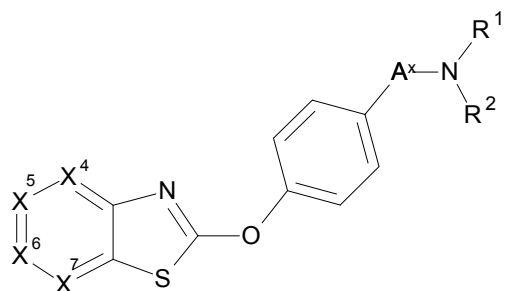
49. Спосіб за п. 45, в якому додатково здійснюють взаємодію сполуки E3<sup>1</sup> з гідрохлоридом гідроксил аміну



E3<sup>1</sup>

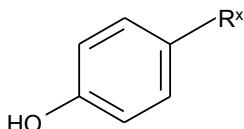
з утворенням сполуки E4<sup>1</sup>.

50. Спосіб одержання сполуки формули (I<sup>x</sup>)



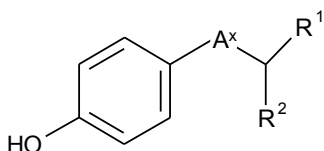
(I')

в якому здійснюють взаємодію сполуки формулі ВХ



ВХ

5 з  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  з утворенням сполуки формули F1



F1

де

$\text{R}^x$  являє собою один з  $-\text{CHO}$  і  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ;

10  $\text{A}^x$  являє собою один з  $-\text{CH}_2-$  і  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$\text{X}^4$ ,  $\text{X}^5$ ,  $\text{X}^6$  і  $\text{X}^7$  визначаються одним з наступних пунктів а) і б):

а) один з  $\text{X}^4$ ,  $\text{X}^5$ ,  $\text{X}^6$  і  $\text{X}^7$  являє собою атом N, а інші являють собою  $\text{CR}^a$ ;

де кожний  $\text{R}^a$  незалежно вибраний з H, метилу, хлору, фтору або трифторметилу;

б) кожний з  $\text{X}^4$  і  $\text{X}^7$  являє собою атом N, а кожний з  $\text{X}^5$  і  $\text{X}^6$  являє собою CH;

15  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  кожний незалежно вибраний з H,  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , бензилу, 3-(2-оксопіролідін-1-іл)-пропілу, 1-ацетилазетидин-3-ілметилу, моноциклічного циклоалкілу, 1-метил-4-піперидинілу або  $-\text{C}_{1-4}$ алкілу, незаміщеного або

заміщеного фенілом, моноциклічним циклоалкілом, OH або  $\text{NR}^b\text{R}^c$ ;

20 де  $\text{R}^b$  і  $\text{R}^c$  кожний незалежно вибраний з H,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  або  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, або  $\text{R}^b$  і  $\text{R}^c$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце; або

$\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють

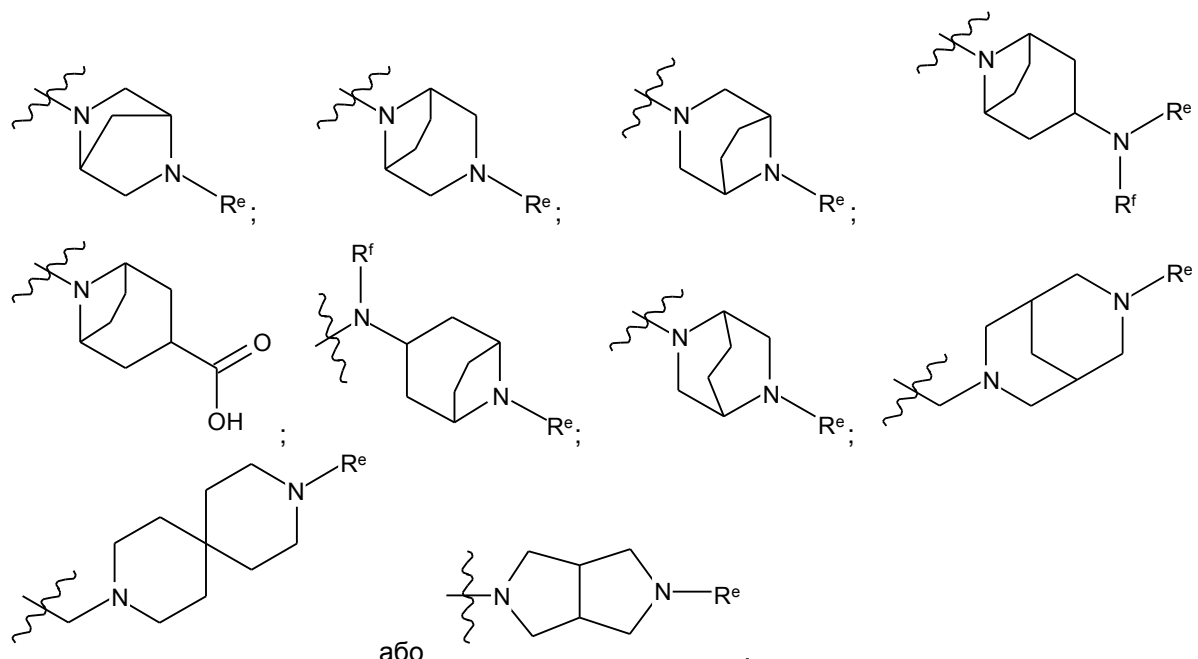
і) насичене моноциклічне гетероциклоалкільне кільце, необов'язково конденсоване з фенільним

кільцем, незаміщене або заміщене одним або двома  $\text{R}^d$ ;

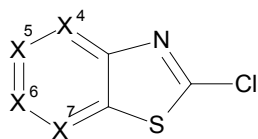
25 де кожний з  $\text{R}^d$  незалежно вибраний з  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, незаміщеного або заміщеного  $-\text{OH}$ ;  $-\text{OH}$ ;  $=\text{O}$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{CH}_3)_2$ ;  $-\text{CF}_3$ ; галогену;  $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкілу;  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CO}_2\text{H}$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ; фенілу; бензилу; морфолін-4-ілу; піридилу; піримідинілу; 1-піперидилу; фенокси; 2-оксопіролідін-1-ілу; 4-гідроксі-2-оксопіролідін-1-ілу;  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{C}_{1-4}$ алкілу;  $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $-\text{O}$ -піридинілу,  $-\text{O}$ -піримідинілу;  $-\text{S}$ -фенілу; (4-метилфеніл)сульфанілу;  $-\text{S}$ -піридинілу;  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкілу;  $-\text{C}(\text{O})$ -насиченого моноциклічного циклоалкілу;  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-1}$ -2-тіофенілу;  $-\text{C}(\text{O})$ -2-фуранілу;  $-\text{C}(\text{O})$ -4-морфолінілу;  $-\text{C}(\text{O})$ -піридилу;  $-\text{C}(\text{O})$ -1-піролідинілу;  $-\text{C}(\text{O})$ -фенілу, необов'язково заміщеного атомом хлору;  $-\text{C}(\text{O})$ -1-піперазинілу, необов'язково заміщеного  $\text{C}_{1-4}$ алкілом;  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкілу;  $-\text{NHC}(\text{O})$ -насиченого моноциклічного циклоалкілу;  $-\text{NHS}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$ ;  $-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;  $-\text{NHC}(\text{O})$ -піридинілу або  $-\text{NHC}(\text{O})$ -2-тіофенілу,

35 де кожний феніл в  $\text{R}^d$  є незаміщеним або заміщеним  $-\text{CF}_3$ , галогеном або метоксигрупою; або

ii) один з наступних фрагментів:



- де  $R^e$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл,  $C(O)C_{1-4}$ алкіл,  $-SO_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_2NH_2$  або  $C(O)NH_2$ ; і  
 $R^f$  являє собою H або  $-CH_3$ .  
 51. Спосіб за п. 50, в якому додатково здійснюють взаємодію сполуки формули F1 із сполукою формули A3



A3

- з утворенням сполуки формули ( $I^x$ ).  
 52. Спосіб за п. 50, де взаємодію сполуки формули BX з  $HNR^1R^2$  здійснюють в присутності відновника.  
 53. Спосіб за п. 52, де відновник вибраний з групи, що включає  $NaB(OAc)_3H$ ,  $NaCNBH_3$  і їх суміші.  
 54. Спосіб за п. 53, де взаємодію сполуки формули BX з  $HNR^1R^2$  здійснюють в присутності кислотного каталізатора.  
 55. Спосіб за п. 54, де кислотний каталізатор являє собою оцтову кислоту.  
 56. Спосіб за п. 50, де амін  $HNR^1R^2$  знаходиться у вигляді солі.  
 57. Спосіб за п. 51, де взаємодію сполуки формули F1 із сполукою формули A3 здійснюють в присутності основи.  
 58. Спосіб за п. 57, де основа вибрана з групи, що включає  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $K_3PO_4$  і їх суміші.  
 59. Сполука за п. 16, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою сукцинат, гідрохлорид, малеат, ацетат, формат, фумарат, цитрат, тартрат, сульфат, фосфат, малат, малонат і бензоат.  
 60. Сполука за п. 16, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою сукцинат і гідрохлорид.  
 61. Фармацевтична композиція за п. 18, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою сукцинат, гідрохлорид, формат, малеат, ацетат, фумарат, цитрат, тартрат, сульфат, фосфат, малат, малонат і бензоат.  
 62. Фармацевтична композиція за п. 61, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою сукцинат і гідрохлорид.

---

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601