

【發明說明書】

【中文發明名稱】 新融合咪唑苯并噻唑化合物

【英文發明名稱】 Novel Fused Imidazobenzothiazole Compounds

【技術領域】

本發明與新的融合咪唑苯并噻唑衍生物、其藥學上可接受鹽類、以及其異構物、立體異構物、構型異構物（**atropisomer**）、構形物（**conformer**）、互變異構物、同素異形體、水合物、溶劑化物以及N氧化物有關。本發明亦包含該化合物的藥學上可接受組成物以及製備新化合物的步驟。本發明進一步地相關於上述化合物在製備用作藥品之藥劑的用途。

【先前技術】

儘管治療的進步，氣道疾病的發病率在最近數十年來提高。在氣道疾病中，氣喘發作與慢性阻塞性肺臟疾病（**COPD**）為住院的主要原因。氣喘與**COPD**兩者皆涉及呼吸道慢性發炎。儘管如呼吸困難、咳嗽、哮喘和咳痰之類的類似症狀表現，這些氣道疾病具有不同的基本病理生理過程。**COPD**為涉及以干擾正常呼吸的空氣流動阻礙為特徵之大肺臟疾病群組。肺氣腫和慢性支氣管炎為構成**COPD**最重要的症狀（*COPD-Chronic Bronchitis & Emphysema; Australian lung foundation, 2006*）。**COPD**涉及周圍氣道與肺實質的慢性發炎，其導致氣道的逐漸狹窄以及呼吸的短促。另一方面，氣喘是以陣發性的氣道阻塞與症狀為特徵，並且經常在生命的早期開始。氣喘與**COPD**間的發炎作用截然不同，有不同的細胞、媒介物、結果、以及對皮質類固醇不同的反應（*Clinics (Sao Paulo)*。2012; 67(11) : 1335-43）。然而，近來更明顯的是嚴重的氣喘更類似於**COPD**，其具有發炎作用的相似性且共享對皮質類固醇的不良反應（*J Allergy Clin Immunol.*

2013; 131(3) : 636-45)。有意思的是，分子遺傳學研究目前顯示出嚴重的氣喘與 COPD 共享數個基因多型性（*Comp Funct Genomics*. 2012; 2012: 968267）。

慢性阻塞性肺臟疾病（COPD）為一個越來越普遍的主要全球性健康問題，特別是在發展中國家。它是世界上最常見的疾病之一，具有估計高達25%的終身風險，且現在同樣會影響男性與女性（*Nature Reviews* 2013 ; 12: 543-559）。

目前COPD的治療形式是相對無效的，因為還沒有大大降低疾病惡化或死亡或對病情加重有重大影響的可用藥物，這些是醫院接診的最常見原因之一。

長效支氣管擴張器為目前COPD療法中的支柱。在 β 2-腎上腺素受體促效劑與蕁毒受體致效劑的發展方法已有若干的進步，僅需要一日服藥一次。而且，長效 β 2-腎上腺素受體促效劑（LABA）與長效蕁毒乙醯膽鹼受體致效劑（LAMA）對支氣管擴張以及症狀的改善方面具有加成效果，這導致了LABA-LAMA組合吸入器的發展。然而，雖然這些藥物產生了有效的支氣管擴張，它們無法治療COPD病患的潛在發炎性疾病。

替代地或除了支氣管擴張器之外，亦可使用口服或吸入式皮質類固醇作為COPD療法。由於長期口服皮質類固醇療法並不受推薦、且已知吸入的皮質類固醇在肺炎病人中與增加的風險相關聯（www.bcguidelines.ca），皮質類固醇有其限制。而且，作為COPD的抗發炎療法，發現吸入式皮質類固醇在大量的COPD患者中基本上是無效的（*Ann Fam Med*. 2006; 4(3) : 253-62）。雖然其效用被相關類別的副作用阻礙，磷酸二酯酶抑制劑（PDE-4 抑制劑）近來已於記錄顯示在COPD的臨床療效（*International Journal of COPD* 2007; 2(2) : 121-129）。

隨著對COPD疾病進程的病理生理學更多的了解以及發炎作用的辨識為重要的特徵，可以預料針對潛在發炎作用的COPD疾病修飾療法將證明是有效的方式，它已在其他慢性發炎性症狀像是RA的治療是成功的。

許多激酶涉及促發炎轉錄因子與發炎基因的調控。促分裂原活化蛋白激酶（**MAPK**）家族包括**p38**激酶，其由高度保留的脯胺酸導向的絲胺酸-蘇胺酸蛋白激酶組成，其回應發炎訊號而活化。由細胞壓力活化的**p38 MAPK**路徑調節許多涉及**COPD**的發炎性基因的表現（*Nature Reviews* 2013; 12: 543-559）。促發炎的細胞介素/化學激活素與環境壓力經由磷酸化作用活化**p38**促分裂原活化蛋白激酶（**MAPK**），其接著活化**p38 MAPK**傳訊路徑。經由促發炎細胞介素/化學激活素的活化與釋放、這些基因的後轉譯調控以及發炎性細胞遷移的活化，**p38**涉及由不同刺激誘發的發炎性反應。因此，**p38**抑制劑針對包括**COPD**的慢性發炎性症狀呈現潛在引人注目的治療標的。在迄今已知的四個異型體（**isoform**）中，**p38 α**為發炎細胞中最豐富並且已被研究最多者。

在過去的二十年中，**p38 MAPK**（促分裂原活化蛋白激酶）已經是熱烈的多學科研究的主題。**p38 MAPK**抑制劑在包括類風濕性關節炎、牛皮蘚、克隆氏病以及中風的數個疾病模式中已顯示是有效的。新近研究支持**p38 MAPK**在例如氣喘、囊腫纖維化、自發性肺部纖維化以及慢性阻塞性肺臟疾病之類的若干肺部疾病的發展、維持及/或惡化的角色。現在有很豐富的文獻，證實在慢性發炎症狀下 **p38 MAPK** 會被活化，並且其活化造成進一步的促發炎反應（**pro-inflammatory**）細胞介素的加工與釋放（*Expert Opin. Investig. Drugs* 2008; 17(10) : 1411-1425）。

雖然在最初的臨床研究中以**p38 MAPK**為標的口服給藥小分子抑制劑已證實在降低從**COPD**患者獲得的細胞與組織發炎的各種參數上是有效的，阻礙**p38 MAPK**抑制劑在治療人類慢性發炎疾病的潛在效用的定義與開發的主要障礙為已經在患者中觀察到的毒性。這已經足夠嚴重到造成許多進行的化合物從臨床開發中撤銷。目前，因為與所選分子相關聯的一或更多問題(例如，毒性或選擇

性)，它們之中尚沒有任何一者在世界上任何地方被批准（*Expert Opin. Investig. Drugs* 2008; 17(10) : 1411-1425 & *Chest* 2011; 139(6) : 1470-1479）。

例如，發現以吡啶基咪唑為基礎的p38 MAPK抑制劑在臨床試驗中與不能接受的安全性特性相關。在臨床前與臨床報導的其他類似的p38 MAPK抑制劑之副作用包括肝臟毒性、心臟毒性、頭暈及其他CNS毒性、皮疹（skin rash）、腸胃道症狀及感染。這些分子的一些關於選擇性的問題亦隨之產生。同樣地，針對ATP的非競爭性p38 MAPK抑制劑BIRB-796評估其活性，但它可能由於肝酵素的升高，已從類風濕性關節炎的第II期臨床試驗中撤回（*Expert Opin. Investig. Drugs* 2008; 17(10) : 1411-1425 & *Chest* 2011; 139(6) : 1470-1479）。

以另一p38 MAPK抑制劑Vx-745在類風濕性關節炎患者中的II期研究，相較於以單一低劑量的安慰劑測試之下，展現了顯著的臨床益處。然而，由於在6個月安全研究期間對狗的未揭露之CNS毒性，它也被停止了（*Expert Opin. Investig. Drugs* 2008; 17(10) : 1411-1425）。

為克服毒性以及與已知p38 MAPK抑制劑相關聯標的選擇性的這些問題，設計一些替代性的策略。其中之一者為設計將p38激酶抑制劑直接給劑予發炎的器官的治療方法。

其他策略包括開發具有改良的選擇性及較小副作用特性之更新一代的p38 MAPK 抑制劑。例如，當處理長達12-24週時，PH-797804與Losmapimod已於臨床研究中顯示良好的耐受性（*Thorax*. 2013 Aug; 68(8) : 738-45 & *J Clin Pharmacol*. 2012 Mar; 52(3) : 416-24）。

仍然需要辨識並開發新的p38 MAPK抑制劑，此抑制劑提供期望的治療潛力以及改良的藥物動力學特性及/或較小的副作用。

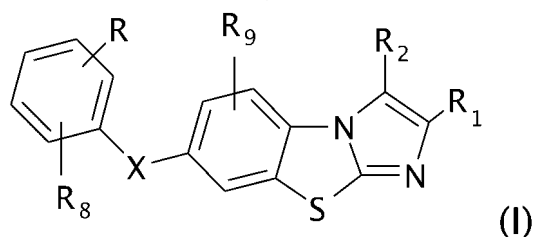
WO200214321揭露了作為STAT-6抑制劑的多環咪唑衍生物，以用於癌症的治療或使對其他抗癌治療的癌症細胞敏感。

GB 2232666 及 GB 2211186 揭露用於記憶問題、肥胖治療、或可用作為次要鎮靜劑之苯并二氮呋反向致效劑的咪唑苯并噻唑。

本發明提供新的融合咪唑苯并噻唑衍生物作為 p38 MAPK 抑制劑，已証實具有期望的療效及安全特性。

【發明內容】

在一具體實施例中，本發明提供新的結構式(I)化合物，



其藥學上可接受鹽類、以及其異構物、立體異構物、構型異構物、構形物、互變異構物、同素異形體、水合物、溶劑化物以及N氧化物；

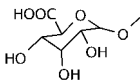
其中，

X 選自 O、S(O)_n、NH 以及 N(C₁-C₃) 烷基；

R₁ 及 R₂ 獨立地選自氫、A、CHO、C=N-OH、C=N-O-(C₁-C₆) 烷基、CH₂OH、CH₂R₃、N(R₅)CO₂R₄、CH₂-鹵素、NR₅R₆、N(R₅)C(O)-A、N(R₅)S(O)_m-A、N(R₅)C(O)N(R₅)-A、N(R₅)C(S)N(R₅)-A、C(O)NR₅R₆、CO₂R₇、C(O)-A、CH(OH)-A、C(CH₃)=N-OH、C(CH₃)=N-O-(C₁-C₆) 烷基、C(O)CH₂-鹵素以及 C(O)CH₂R₃；

R 獨立地選自氫、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₁₀) 碳環、CN、CHO、C(O)-A、C(CH₃)=N-OH、C(CH₃)=N-O-(C₁-C₆) 烷基、C(O)CH₂-鹵素、C(O)CH₂R₃、NR₅R₆、N(R₅)C(O)-A、N(R₅)S(O)_m-A、N(R₅)C(O)O-A、N(R₅)C(O)N(R₅)-A、N(R₅)C(S)N(R₅)-A、CO₂R₇、C(O)N(R₅)-A、(C₁-C₆) 烷基-OR₇、(C₁-C₆) 烷基-鹵素、(C₁-C₆) 烷基-N₃、(C₁-C₆) 烷基-NR₅R₆、(C₁-C₆) 烷基-N(R₅)C(O)-A、(C₁-C₆) 烷基

$-N(R_5)S(O)_m-A$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $N(R_5)C(O)O-A$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $N(R_5)C(O)N(R_5)-A$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $N(R_5)C(S)N(R_5)-A$ 以及 (C_1-C_6) 烷基- $OC(O)N(R_5)-A$ ；

A 獨立地選自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 碳環、芳基、雜芳基及雜環基，該 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 碳環、芳基、雜芳基及雜環基可選地以 1-3 個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 碳環、芳基、雜芳基、雜環基、羥基、 CF_3 、 OCF_3 、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O-(C_3-C_{10})$ 碳環、 NO_2 、 $C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)CH_2$ -鹵素、 $C(O)CH_2R_3$ 、 NR_5R_6 、 CO_2R_7 、 $C(O)N(R_5)-A$ 、 $N(R_5)S(O)_m-A$ 、 SH 、 $S(O)_n(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_mN(R_5)-A$ 、 CN 、 CHO 、 (C_1-C_6) 烷基- OR_7 、 (C_1-C_6) 烷基-鹵素以及 (C_1-C_6) 烷基- NR_5R_6 ，其中每個芳基或雜芳基可進一步地可選地以 1-3 個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 碳環、芳基、雜芳基、雜環基、羥基、 CF_3 、 OCF_3 、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $O-(C_3-C_{10})$ 碳環、 NO_2 、 $C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)CH_2$ -鹵素、 $C(O)CH_2R_3$ 、 NR_5R_6 、 CO_2R_7 、 $C(O)N(R_5)-A$ 、 $N(R_5)S(O)_m-A$ 、 SH 、 $S(O)_n(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_mN(R_5)-A$ 、 CN 、 OSO_3H 、 CHO 、 (C_1-C_6) 烷基- OR_7 、 (C_1-C_6) 烷基-鹵素、 (C_1-C_6) 烷基- NR_5R_6 以及 ；

R_3 獨立地選自 $O-A$ 、 NR_5R_6 、 $S(O)_n-A$ 、 $S(O)_n(C_1-C_6)$ 烷基- $CO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_n(C_1-C_6)$ 烷基- OH 、 $S(O)_n(C_1-C_6)$ 烷基- CO_2H 、 $N(R_5)C(O)-A$ 、 $N(R_5)C(O)O-A$ 、 $N(R_5)C(O)N(R_5)-A$ 、 $N(R_5)S(O)_m-A$ 、 $N(R_5)C(O)$ -雜環以及 $N(R_5)C(S)N(R_5)-A$ ；

R_4 為氫或 A；

R_5 及 R_5' 獨立地選自氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_{10}) 碳環以及 (C_3-C_{10}) 碳環；

R_6 及 R_6' 獨立地選自氫、A、 (C_1-C_6) 烷基- OH 、 (C_1-C_6) 烷基- $NR_5'R_6'$ 、 $CH(CH_2OH)$ -芳基、 $CH(CH_2OH)_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基-芳基、 (C_1-C_6) 烷基-雜環以及 (C_1-C_6) 烷基-雜芳基；

R_5 及 R_6 、或 R_5' 及 R_6' 與它們相連的氮一起可形成3至8元的單環或8至12元的雙環之雜環之環，該環可選地包含選自O、S或N的額外雜原子，且該環可選地以一或更多 R_9 或 R_{10} 取代基取代，該環的氮亦可形成N氧化物，在雙環的雜環系統中，該環可以螺（**spiro**）或熔合（**fused**）的方式與彼此相連接；

R_7 為氫或A；

每個 R_8 獨立地為1-2個取代基，且每個取代基選自氫、鹵素、A、CN、CHO、C(O)-A、C(O)CH₂-鹵素、C(O)CH₂R₃、羥基、CF₃、OCF₃、NR₅R₆、N(R₅)C(O)-A、N(R₅)S(O)_m-A、C(O)N(R₅)-A、O-(C₁-C₆)烷基、O-(C₃-C₁₀)碳環、S(O)_n-A以及S(O)_mN(R₅)-A，其中R及 R_8 不同時為氫；

R_9 獨立地選自氫、鹵素、A、羥基、CF₃、OCF₃、O(C₁-C₆)烷基、O-(C₃-C₁₀)碳環、NO₂、C(O)-A、C(O)CH₂-鹵素、C(O)CH₂R₃、NR₅R₆、N(R₅)C(O)O-A、N(R₅)C(O)N(R₅)-A、N(R₅)C(S)N(R₅)-A、CO₂R₇、C(O)N(R₅)-A、CN、CHO、(C₁-C₆)烷基-OR₇、(C₁-C₆)烷基-鹵素、(C₁-C₆)烷基-芳基、(C₁-C₆)烷基-NR₅R₆、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)C(O)O-A、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)C(O)N(R₅)-A、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)C(S)N(R₅)-A、(C₁-C₆)烷基-OC(O)N(R₅)-A以及N(R₅)S(O)_m-A；

R_{10} 是選自氫、鹵素、A、羥基、(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₁₀)碳環、(C₁-C₆)烷基-芳基、C(O)-A、CO₂R₇、C(O)N(R₅)-A、C(O)(C₁-C₆)烷基-A、氧代、硫基、=N-OH、=N-O-(C₁-C₆)烷基、O-(C₁-C₆)烷基、O-(C₃-C₁₀)碳環、O-芳基、O-雜芳基、S(O)_n-A、NR₅R₆、N(R₅)C(O)-A、N(R₅)C(O)O-A、N(R₅)C(O)N(R₅)-A、N(R₅)S(O)_m-A、N(R₅)C(O)-雜環以及N(R₅)C(S)N(R₅)-A；

m為1或2；

n為0、1或2；

在另一具體實施例中，本發明涉及上述化合物，然而僅包括其藥學上可接受鹽類。

在另一具體實施例中，本發明涉及上述化合物，然而僅包括N氧化物。

在另一具體實施例中，本發明包括製備結構式(I)化合物有用的合成中間產物以及製備此類中間產物的步驟。

本發明的另一具體實施例為如本文方案1至6中描述的結構式(I)化合物的製備方法。

本發明的另一具體實施例為包括結構式(I)化合物的藥學組成物，該組成物可選地與藥學上可接受佐劑或載體混合。

本發明的另一具體實施例為藉由將治療有效量之結構式(I)化合物給藥予對其有需要的包括人類的哺乳動物來治療過敏性及非過敏性氣道疾病的方法。

本發明的另一具體實施例為藉由將治療有效量之結構式(I)化合物給藥予對其有需要的包括人類的哺乳動物來治療慢性阻塞性肺臟疾病及氣喘的方法。

本發明的另一具體實施例為結構式(I)化合物用於製備治療過敏性及非過敏性氣道疾病的藥劑的用途。

本發明的另一具體實施例為結構式(I)之化合物於治療慢性阻塞性肺臟疾病及氣喘的藥劑製備的用途。

【圖式簡單說明】

第1圖：編號31化合物在肺功能參數的治療效果；

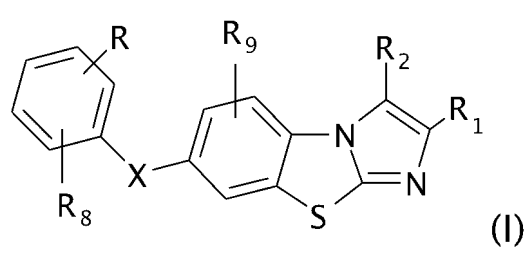
1. 功能肺餘容量（第1a圖），2. 肺餘體積（第1b圖）。

第2圖：編號31化合物在肺功能參數的治療效果；

1. 吸氣容量對肺總容量比率（第2a圖）以及2. 總肺阻力（第2b圖）。

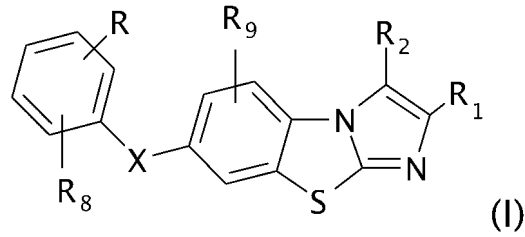
【實施方式】

在一具體實施例中，本發明提供新的結構式(I)化合物，



其藥學上可接受鹽類、以及其異構物、立體異構物、構型異構物、構形物、互變異構物、同素異形體、水合物、溶劑化物以及N氧化物，其中R、R₁、R₂、R₈、R₉及X為如上定義者。

在另一具體實施例中，本發明提供新的結構式(I)化合物，



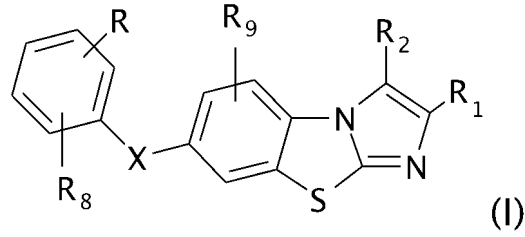
其藥學上可接受鹽類、以及其異構物、立體異構物、構型異構物、構形物、互變異構物、同素異形體、水合物、溶劑化物以及N氧化物；

其中

X為O或S(O)_n；

R、R₁、R₂、R₈、R₉以及n被定義如上。

在較佳的具體實施例中，本發明提供新的結構式(I)化合物，



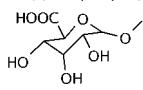
其藥學上可接受鹽類、以及其異構物、立體異構物、構型異構物、構形物、互變異構物、同素異形體、水合物、溶劑化物以及N氧化物；

其中，

X為O、NH 或 S(O)_n；

R_1 及 R_2 是獨立地選自氫、A、CHO、 CH_2OH 、 CH_2R_3 、 CH_2 -鹵素、 $N(R_5)CO_2R_4$ 、 $C(O)NR_5R_6$ 、 CO_2R_7 以及 $C(O)-A$ ；

R是獨立地選自CN、CHO、 $C(O)-A$ 、 NR_5R_6 、 $N(R_5)C(O)-A$ 、 $N(R_5)C(O)O-A$ 、 $N(R_5)C(O)N(R_5)-A$ 、 $C(O)N(R_5)-A$ 、 (C_1-C_6) 烷基- OR_7 、 (C_1-C_6) 烷基-鹵素、 (C_1-C_6) 烷基- N_3 、 (C_1-C_6) 烷基- NR_5R_6 、 (C_1-C_6) 烷基- $N(R_5)C(O)-A$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $N(R_5)C(O)O-A$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $N(R_5)C(O)N(R_5)-A$ 以及 (C_1-C_6) 烷基- $OC(O)N(R_5)-A$ ；

A是獨立地選自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 碳環、芳基、雜芳基及雜環，該 (C_1-C_6) 烷基、芳基或雜芳基可進一步地以1-3個取代基取代，該取代基是獨立地選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 碳環、芳基、雜環、羥基 CF_3 、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $N(R_5)S(O)_m-A$ 以及 (C_1-C_6) 烷基- OR_7 ，每個芳基可進一步地以1-3個取代基取代，該取代基是獨立地選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、羥基、 OSO_3H 、 $O(C_1-C_6)$ 烷基以及  ；

R_3 是獨立地選自O-A、 NR_5R_6 、 $S(O)_n-A$ 、 $S(O)_n-(C_1-C_6)$ 烷基- $CO_2(C_1-C_6)$ 烷基 以及 $S(O)_n-(C_1-C_6)$ 烷基-OH ；

R_4 為氫或 A ；

R_5 為氫或 (C_1-C_6) 烷基 ；

R_6 是獨立地選自氫、A、 (C_1-C_6) 烷基-OH、 $CH(CH_2OH)$ -芳基、 $CH(CH_2OH)_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基-芳基、 (C_1-C_6) 烷基-雜環 以及 (C_1-C_6) 烷基-雜芳基 ；

R_5 及 R_6 與其附接至的氮一起可形成一個3至8元的單環雜環之環，該環包含從O、S及N中選出的額外雜原子，並且該環以 R_9 取代；該環的氮亦可形成N氧化物 ；

R_7 為氫或 A，A為 (C_1-C_6) 烷基 ；

R_8 為氫或 A，A為 (C_1-C_6) 烷基 ；

R₉為氫、羥基或A，A為(C₁-C₆)烷基；

n為0；

m為2。

在本發明的範圍內特別感興趣的特定化合物家族是由下列化合物及其藥學上可接受鹽類組成：

化合物 編號	化學名稱
1	7-[4-({ [3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 苯氧基]-N-[2-(嗎啉-4-基)乙基]咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-2-甲醯胺
2	7-[4-({ [3-叔丁基-1-(4-甲基苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 苯氧基]-N-[2-(嗎啉-4-基)乙基]咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-2-甲醯胺
3	7-[4-({ [3-叔丁基-1-(4-甲基苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 苯氧基]-N-(2-羥基-1-苯乙基)咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-2-甲醯胺
4	7-[4-({ [3-叔丁基-1-(4-甲基苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 苯氧基]-N-(2-羥乙基)咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-2-甲醯胺
5	乙基 7-[4-({ [3-叔丁基-1-(3-氯-4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸酯
6	7-[4-({ [3-叔丁基-1-(3-氯-4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸
7	7-[4-({ [3-叔丁基-1-(3-氯-4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 苯氧基]-N-(2-羥乙基)咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-甲醯胺
8	7-[4-({ [3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸
9	7-{ [4-({ [3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 苯基]磺醯基} 咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸
10	7-{ [4-({ [3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 苯基]磺醯基} 咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸
11	7-{ [4-({ [3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 苯基]磺醯基} -N-(2-羥乙基)咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-甲醯胺
12	乙基 7-{ 2-[({ [3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 甲基] 苯氧基} 咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸酯
13	7-{ 2-[({ [3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 甲基] 苯氧基} 咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸
14	7-{ 2-[({ [3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基) 甲基] 苯氧基} -N-(2-羥乙基)咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-甲醯胺

15	1-[3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]-3-(4-{[3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苯基)脲
16	1-[3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基)脲
17	乙基 7-{2-[(3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基)甲基]苯氧基} 咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
18	1-[3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(4-{[3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]磺醯基} 苯基)脲
19	7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基)甲基]苯氧基} 咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸
20	7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基)甲基]苯氧基} -N-(2-羥乙基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-甲醯胺
21	7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基)甲基]苯氧基} -N-(1,3-二羥丙基-2-基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-甲醯胺
22	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基)脲
23	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-{2-[(3-{(2-羥乙基)磺醯基)甲基} 咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基} 脲
24	7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基)甲基]苯基} 磺醯基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸
25	乙基 7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基)甲基]苯氧基} 咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
26	乙基 7-[4-{[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
27	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(4-{[3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苯基)脲
28	7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基)甲基]苯氧基} -N-(2-羥乙基)-N-甲基咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-甲醯胺
29	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(硫基嗎啉-4-基)甲基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基)脲
30	乙基 {[(7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基} 胺基)甲基]苯氧基} 咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基)甲基]磺醯基} 乙酸酯
31	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(甲氧基甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基)脲
32	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-{2-[(3-{(2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基} 咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基} 脲
33	N-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-4-{[3-(嗎啉-4-基羰基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苯甲醯胺

34	甲基{[(7-{2-[(3-叔丁基-1(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-基)甲基]磺醯基}乙酸酯
35	1-[3-叔丁基-1(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲
36	1-[3-叔丁基-1(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(嗎啉-4-基羰基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲
37	1-[3-叔丁基-1(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(甲氧基甲基)-2-甲基咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲
38	1-(3-叔丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-{[3-(羥甲基)-2-甲基咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲
39	2-甲氧基乙基 (7-{2-[(3-叔丁基-1(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-基)胺甲酸酯
40	1-[3-叔丁基-1(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[2-甲基-3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲
41	7-(4-{[(2-羥基-1-苯乙基)胺甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸
42	乙基 7-[2-{[(2-羥基-1-苯乙基)胺甲醯基]胺基}甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
43	乙基 7-(4-{[(5-甲基-3-苯基-1,2-噁唑-4-基)胺甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
44	乙基 7-[2-{[(3-氯-4-甲氧苯基)胺甲醯基]胺基}甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
45	乙基 7-[2-{[(3,5-二甲氧苯基)胺甲醯基]胺基}甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
46	乙基 7-(2-{[(環己基胺甲醯基)胺基]甲基)苯氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
47	乙基 7-[4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
48	1-(3-氯-4-甲氧苯基)-3-(2-{[3-(甲氧基甲基)-2-甲基咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲
49	1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{[3-(甲氧基甲基)-2-甲基咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲
50	1-(3-叔丁基-1,2-噁唑-5-基)-3-(2-{[3-(甲氧基甲基)-2-甲基咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲
51	乙基 7-(2-甲醯基苯氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
52	乙基 7-[2-(羥甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
53	乙基 7-[2-(氯甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯

54	乙基 7-[2-(疊氮基甲基)苯氧基]咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
55	乙基 7-[2-(胺基甲基)苯氧基]咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯鹽酸鹽
56	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-3-[2-({ 3-[(環丙基甲氧基)甲基]咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-7-基}氧基)苄基]脲
57	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-3-(2-{ [3-(氯甲基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基)脲
58	乙基 7-[(4-硝基苯)磺醯基]咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
59	乙基 7-[(4-胺苯基)磺醯基]咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
60	乙基 7-{ [4-({ [3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯基]磺醯基}咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
61	乙基 7-(4-硝基苯氧基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
62	乙基 7-(4-胺基苯氧基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
63	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-3-(2-{ [3-(乙氧基甲基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基)脲
64	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-3-(2-{ [3-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基)脲
65	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-3-[2-({ 3-[(4-羥基哌啶-1-基)甲基]咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-7-基}氧基)苄基]脲
66	甲基 7-[2-({ [5-叔丁基-2-甲氧基-3-[甲基(甲磺醯基)胺基]苯基]胺甲醯基}胺基)甲基}苯氧基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
67	乙基 7-[2-({ [(3-叔丁基-1-苯基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)胺甲醯基]胺基}甲基)苯氧基]咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
68	乙基 7-[2-({ [(丙基胺甲醯基)胺基]甲基}苯氧基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
69	乙基 7-[2-({ [(哌啶-4-基胺甲醯基)胺基]甲基}苯氧基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
70	乙基 7-[2-({ [3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
71	乙基 7-{ 2-[({ [3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基]-5-甲基苯氧基}-5-甲基咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
72	乙基 7-{ [3-({ [3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯基]胺基}咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯`
73	乙基 7-{ [4-({ [3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯基]胺基}咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯
74	<i>N</i> -(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{ [(2-{ [3-(嗎啶-4-基甲基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3]苯

	并噻唑-7-基]氧基} 苄基) 胺甲醯基]胺基} 苯基) 甲烷磺醯胺
75	<i>N</i> -(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{[(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基) 胺甲醯基]胺基} 苯基) 乙烷磺醯胺
76	<i>N</i> -(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{[(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基) 胺甲醯基]胺基} 苯基)- <i>N</i> -甲基乙烷磺醯胺
77	<i>N</i> -(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{[(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基) 胺甲醯基]胺基} 苯基)- <i>N</i> -甲基甲烷磺醯胺
78	甲基 7-{4-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基) 胺甲醯基} 胺基) 甲基] 苯氧基} 咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸酯
79	乙基 6-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基) 胺甲醯基} 胺基) 甲基]-4-氟苯氧基} 吡咯[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-1-羧酸酯
80	乙基 7-(2-{[(苯氧基羰基) 胺基] 甲基} 苯氧基) 咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸酯
81	4-(3-叔丁基-5-{[(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基) 胺甲醯基]胺基} -1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-2-氯苯基 β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖醛酸
82	4-(3-叔丁基-5-{[(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基) 胺甲醯基]胺基} -1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-2-氯苯基氫硫酸鹽
83	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-3-[2-{[3-(4-氧負離子基嗎啉-4-基) 甲基] 咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-7-基} 氧基) 苄基] 脲
84	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)-1-氧負離子基咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基) 脲
85	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基) 脲：二鹽酸鹽
86	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-7-基]氧基} 苄基) 脲：二甲烷磺酸鹽
87	乙基 6,8-雙(乙醯基胺基)-7-(4-硝基苯氧基)咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸酯
88	1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-3-[2-(咪唑[2,1- <i>b</i>][1,3] 苯并噻唑-7-基氧基) 苄基] 脲

定義：

除非在特定範例中另外限制，下列定義應用於遍及本說明書使用的用語：

本文所用的用語「化合物」涉及本文揭露的一般結構式包含的任何化合物。

本文描述的化合物可包含一或更多雙鍵，因此可能以異構物、例如幾何異構物

之類的立體異構物、**E**及**Z**異構物存在，並且可能擁有不對稱的碳原子（光學中心），因此可能以鏡像異構物、非鏡像異構物存在。因此，本文描述的化學結構包含該化合物所有可能的立體異構物，其包括立體異構物上純的形式（例如幾何異構上純的）以及立體異構混合物（消旋物）。本文描述的化合物可以例如椅式或船式之類的構形異構物（**conformational isomer**）形式存在。本文描述的化合物亦可以構型異構物（**atropisomer**）存在。化合物亦可以數個互變異構的形式存在，包括烯醇形式、酮形式及其混合物。因此，本文描述的化學結構包含該化合物所有可能的互變異構物形式。所描述的化合物亦包括同位素標定的化合物，其中一或更多原子具有與自然界中傳統上發現的原子量不同的原子量。可被併入本發明的化合物之同位素的範例包括但不限於²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O等。化合物可以未溶劑化的形式以及溶劑化的形式存在，包括水合形式。一般而言，化合物可被水合或溶劑化。某些化合物可以多種結晶或非晶質形式存在。一般來說，所有物理形式對於本文考慮的用途為相同的，並且意圖將其包含於本發明的範圍內。

除非本文中另有指明或與上下文明顯矛盾，用語「一（a）」以及「一（an）」以及「該（the）」與類似指涉對象在描述本發明的上下文中（特別是在下列申請專利範圍的上下文中）的使用都被解釋為涵蓋單數與多數兩者。

如本文中指出的，本發明之化合物的命名法是根據**ACD/Lab's ChemDraw with "logD Suite"**（第12.0版）。

「藥學上可接受鹽類」涉及具有期望的母化合物的藥理活性之化合物的鹽類。此種鹽類包括：(1) 酸加成鹽，以例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等的無機酸形成；或以例如乙酸、丙酸、異丁酸、己酸、環戊烷丙酸、草酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、辛二酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、**3-(4-羥基苯甲酰基)苯甲酸**、鄰苯二甲酸、肉

桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基二環[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、谷胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸 (**muconic acid**) 等的有機酸形成；或 (2) 當母化合物中存在的酸性質子被例如鹼金屬離子、鹼土族離子或鋁離子之類的金屬離子取代時；或與例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基還原葡萄糖胺 (**N-methylglucamine**) 等的有機鹼類配位時形成的鹽類。亦包括有例如精胺酸等胺基酸的鹽類（見例如 **Berge, S.M., et al., “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19**）。

如本文中使用的，用語「同素異形體」涉及具有相同化學式、相同鹽類型並且有相同形式水合物/溶劑化物、但具有不同晶體特性的化合物。

如本文中使用的，用語「水合物」與具有與化合物鍵結的一些水分子的化合物有關。

如本文中使用的，用語「溶劑化物」與具有與化合物鍵結的一些溶劑分子的化合物有關。

如本文中使用的，「**N**氧化物」涉及具有氧化的氮原子之化合物。

本發明亦包含前驅藥形式的化合物。於此描述的化合物的前驅藥為在生理條件下（活體內）容易經歷化學變化以提供本發明化合物的那些化合物。此外，前驅藥可在活體外（**ex vivo**）環境（例如具有合適的酵素或化學藥品的貼膚儲存室（**transdermal patch reservoir**）經由化學或生化方法而被轉變為本發明的化合物。在一些情況下，前驅藥較原藥更容易給藥。例如，可將它們經由口服給藥而為生物可利用的，而原藥則否。前驅藥亦可具有較原藥在藥理成分上改良的溶解度。化合物的酯類、肽衍生物等為本發明之前驅藥的範例。例如，包含羧

基基團的本發明化合物在體內可水解的（或可裂解的）酯類為藥學上可接受的酯類，其在人類或動物體內被水解以產生母酸。

本發明亦包含為S氧化物形式的化合物。如本文中使用的，「S-氧化物」涉及具有氧化的硫原子之化合物。

如本文中使用的，用語「被取代的」包括被命名取代基的單一或多取代至這樣的單一與多重取代（包括在相同位置的多重取代）是化學上允許的程度，並且其意指，倘若沒有超過所指定原子的正常電價，指定原子上的任何一或更多氫被指定基團的選擇取代，且例如在取代基為酮基時，此取代作用得到穩定的化合物，那麼在原子上的兩個氫被取代。可將本文中描述的所有取代基（R、R₁、R₂...）及其進一步的取代基連接至主要結構上的任何雜原子或碳原子，其造成穩定化合物的形成。

如本文中使用的，「鹵素」取代基為選自氯、溴、碘及氟的單價鹵素自由基。

單獨或與另一基團結合使用的用語「(C₁-C₆)烷基」涉及具有1至6個的碳原子且未被取代的或被取代的脂肪族烴基。該(C₁-C₆)烷基可為直鏈（例如，甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基）或支鏈（例如，異丙基、異丁基、仲丁基、叔丁基），且其可包含一或二個雙鍵或三鍵。該(C₁-C₆)烷基亦可以螺的方式包含(C₃-C₆)環烷基環。

單獨或與另一基團結合使用的用語「(C₃-C₁₀) 碳環」涉及具有3至10個的碳原子且未被取代的或被取代的環狀環系統。該「(C₃-C₁₀) 碳環」意指在環系統主鏈中僅包含碳原子的環狀環系統，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基。碳環可包括雙環的融合環。倘若環系統中至少一個環為非芳香族，碳環可具有任何的飽和度。

用語「芳基」涉及例如為**6至10元**的單環或雙環之含碳的環系統之芳香族基團。芳基基團包括但不限於苯基、萘基、聯苯基、四氫萘基以及茚烷（indane）。較佳地，芳基可被進一步地以(C₁-C₆)烷基、N(R₅)S(O)_m-A、N(R₅)C(O)-A、O(C₁-C₆)烷基、鹵素、羥基、CF₃或 OCF₃取代的苯基。

用語「雜芳基」涉及例如為具有至少一個雜原子的**5至14元**單環或雙環之環系統的芳香族基團。本文使用的用語「雜原子」包括O、N、S。在雙環的環系統中，環可經由橋接的雜原子融合。雜芳基基團包括但不限於吡咯基、呋喃基（furyl）、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基（triazinyl）、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹喔啉基、酞嗪或萘啶基。較佳的雜芳基為吡唑基和異噁唑基，最佳的雜芳基為吡唑基。

該用語「雜環基」或「雜環」涉及例如為**3至14元**、具有至少一個雜原子的單環或雙環之環系統的完全或部分飽和的環基團。如本文使用的用語「雜原子」包括O、N、S。在雙環的雜環系統中，至少一個環不是芳香族的，且環亦可經由螺的方式與彼此相連接。雜環的或雜環基團包括但不限於環氧乙烷基（oxiranyl）、氮丙啶基（aziridinyl）、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基（azetidiny）、四氫吡咯基（pyrrolidinyl）、二氫吡咯基（dihydropyrrolyl）、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基（tetrahydrothiophenyl）、二氫噻吩基（dihydrothiophenyl）、吡唑啶基（pyrazolidinyl）、咪唑啶基（imidazolidinyl）、噁唑啶基（oxazolidinyl）、異噁唑啶基（isoxazoidinyl）、噻唑啶基（thiazoidinyl）、三唑啶基（triazolidinyl）、噁二唑啶基（oxadiazolidinyl）、哌啶基、四氫吡啶基、二氫吡啶基、哌嗪基、四氫吡喃基（tetrahydropyranyl）、二氧雜環己基（dioxanyl）、嗎啉基

(morpholinyl)、三嗪烷基(triazinanyl)、環雜環庚烷基(azepanyl)、二氮雜環庚烷基(diazepanyl)、二氮雜環庚基(diazepinyl)、氧雜環庚基(oxepanyl)、二氧雜環庚基(dioxepanyl)、氧氮雜環庚烷基(oxazepanyl)、氧氮雜環庚基(oxazepinyl)、二氫吲哚基(indolinyl)、苯并嗎啉基、四氫喹啉基或四氫異喹啉基。

如本文中使用的，「羥基(hydroxyl)」或「羥基(hydroxy)」涉及-OH基團。

如本文中使用的，「室溫」涉及介於20°C及30°C間的溫度。

如本文中使用的，用語「哺乳動物」涉及人類或例如猴、靈長類、狗、貓、馬、牛等的動物。

如本文使用的，任何疾病或失調的用語「治療(treating)」或「治療(treatment)」意指將化合物給藥予對其有需要的哺乳動物，包括人類。可給藥化合物從而提供了在完全地或部分地防止或延遲疾病或失調或其跡象或症狀發作方面的預防效果；及/或可給藥的化合物從而提供疾病或失調及/或可歸因於該失調的不利影響部分的或完全的治癒。

措辭「治療有效量」意指當給藥予病患以治療疾病時，足以影響此疾病的治療之化合物的量。「治療有效量」將視化合物、給藥模式、疾病及其嚴重性以及待治療病患的年齡、體重等而改變。

貫穿此說明書及所附申請專利範圍，要了解的是除非上下文另有需要，該詞語「包括(comprise)」與「包括(include)」以及例如「包括(comprises)」、「包括(comprising)」、「包括(includes)」、「包括(including)」之類的變化形被包含在內地解釋。也就是說，這些詞語的使用可暗指包含未不具體描述的一種或以上的元素。

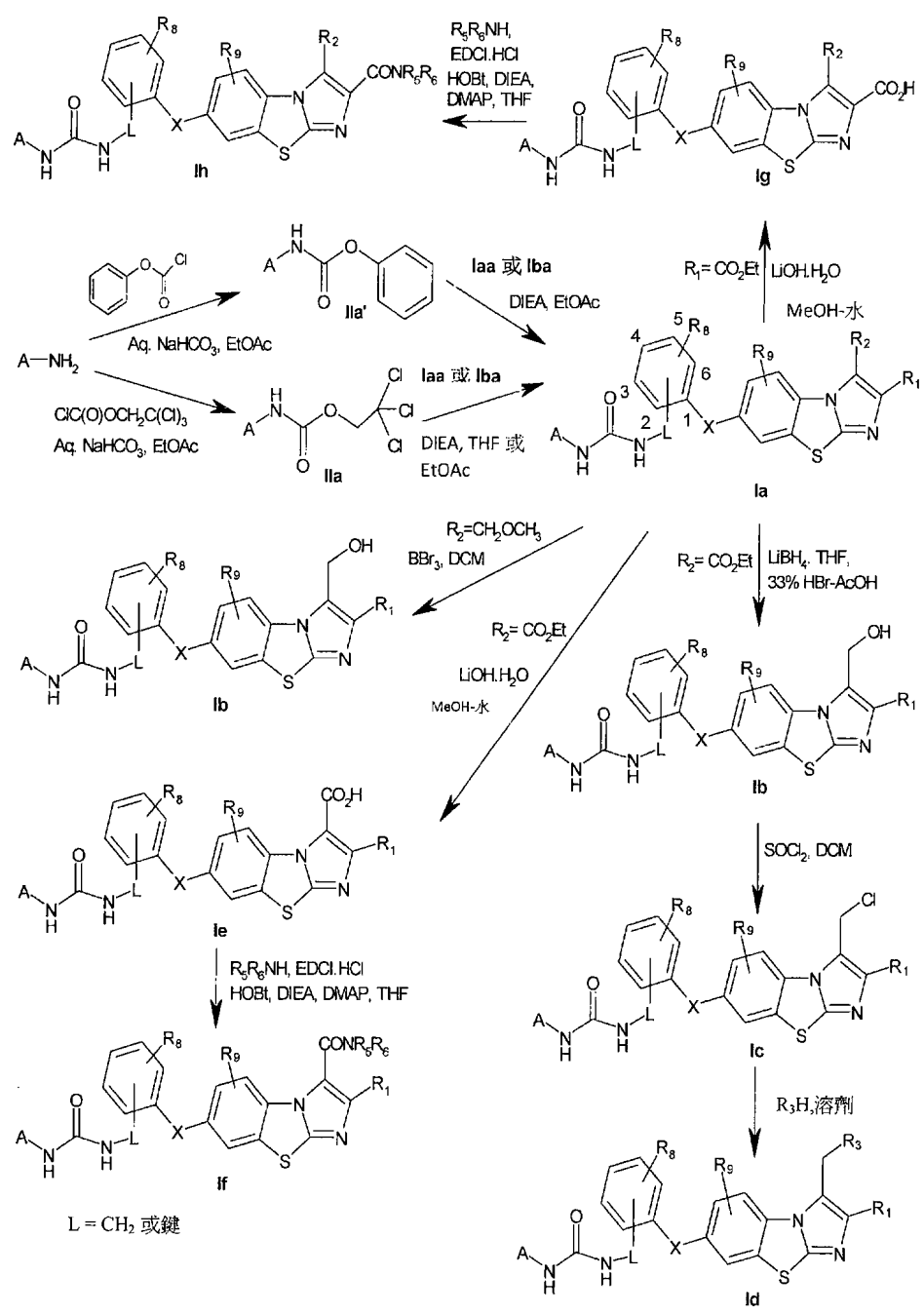
在另一具體實施例中，本發明提供製備結構式(I)化合物的步驟。

提供下列反應方案，以揭露根據本發明化合物的合成。

因此，本發明的結構式(I)化合物可如以下方案中描述的來製備。

結構式(I)化合物的說明性具體實施例包括結構式Ia、結構式Ib、結構式Ic、結構式Id、結構式Ie、結構式If、結構式Ig、結構式Ih、結構式Ii、結構式Ii-1、結構式Ij、結構式Iaa、結構式Iab、結構式Iac、結構式Iad、結構式Iae、結構式Iaf、結構式Iag、結構式Iba、結構式Ibb、結構式Ibc以及結構式Ibd的化合物。在其中取代基是如與結構式(I)與方案1-6有關所定義的。

方案 - 1

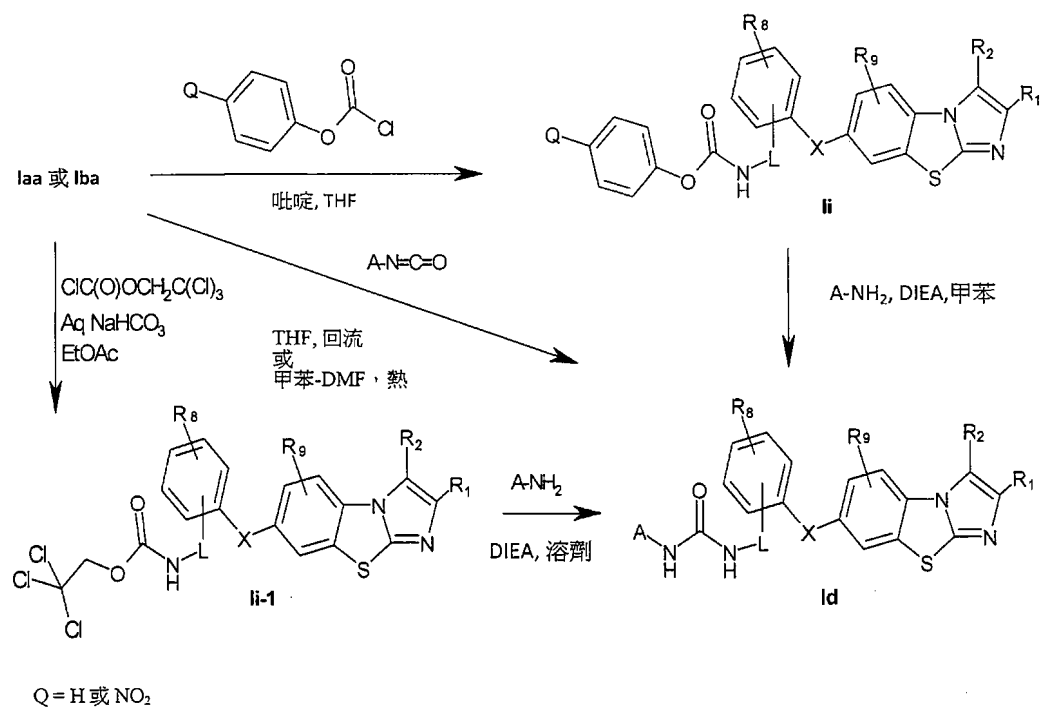


於方案 1 中顯示結構式 Ia-Ih 的各種化合物之合成，其中 R 為 L-N(R₅)C(O)N(R₅)-A，其中 L 在方案中定義且 R₅ 為 H。結構式 Ia 的化合物是在回流溫度、於例如 N,N-二異丙基乙胺（DIEA）之類的合適鹼類及例如四氫呋喃（THF）或乙酸乙酯（EtOAc）之類的合適溶劑的存在下從結構式 Iaa 或 Iba 的化合物分別與結構式 Ila 或 Ila' 化合物的反應來合成。替代地，可使用傳統的合成方

法以藉由其他合適的胺甲酸酯反應來合成結構式**Ia**化合物。結構式**Ila**的化合物是在室溫（RT）、在例如碳酸氫鈉/碳酸氫鉀於溶劑(例如乙酸乙酯（EtOAc）)中的鹼性水溶液存在下從合適的取代胺類（A-NH₂）與三氯乙基氯甲酸酯的反應來合成（J. Med. Chem., 2011, 54, 7797 or WO 2007/091152）。結構式**Ila'**的化合物是使用如針對結構式**Ila**化合物合成所描述的類似條件下、從合適的苯基氯甲酸酯與胺類（A-NH₂）的反應來合成。結構式**Ib**的化合物是在回流或較低的溫度，通常是於回流溫度，於惰性環境中，在例如四氫呋喃（THF）之類的合適溶劑存在下，從結構式**Ia**化合物與像是金屬硼氢化物(例如硼氢化鋰（LiBH₄）或氢化鋁鋰（LAH）或vitride®)之類的合適還原劑的反應來製備。結構式**Ic**的化合物是在於回流溫度或更低溫度下、在例如二氯甲烷（DCM）之類的合適溶劑的存在下從結構式**Ib**的化合物與例如亞硫醯氯之類的合適氯化劑的反應來合成。結構式**Id**的化合物是從結構式**Ic**的化合物與合適的R₃H之反應來合成。反應是依據R₃H的性質而於室溫（RT）至回流溫度下、於合適的溶劑或例如THF、二甲基甲醯胺（DMF）的溶劑混合物中進行。當R₃為含硫（S）基團，結構式**Id**的化合物之氧化作用可提供結構式**Id**的對應一或二氧化物（S(O)_m，其中m為1或2）化合物。結構式**Ie**及**Ig**的化合物可由結構式**Ia**的化合物的水解來製備。水解反應是於RT與回流之間的溫度(通常於RT)下、以例如氢氧化鋰單水合物（LiOH.H₂O）之類的合適鹼類、使用例如甲醇（MeOH）之類的合適溶劑來完成。結構式**If**及**Ih**的化合物是於0°C至室溫下的惰性環境中、在例如N,N-二異丙基乙胺（DIEA）之類的合適鹼類與催化的4-二甲基胺基吡啶（DMAP）與例如THF之類的合適溶劑的存在下分別從結構式**Ie**及**Ig**的化合物與合適的胺類（R₅R₆NH）以及例如1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽（EDCI.HCl）之類的合適耦合試劑之耦合反應而獲得。當R₂為CH₂OCH₃時，一些結構式**Ib**的化合物亦可從結構式**Ia**的化合

物的去甲基化來合成。去甲基化是在0°C至RT下、於例如DCM之類的合適溶劑中使用三溴化硼（BBr₃）進行。

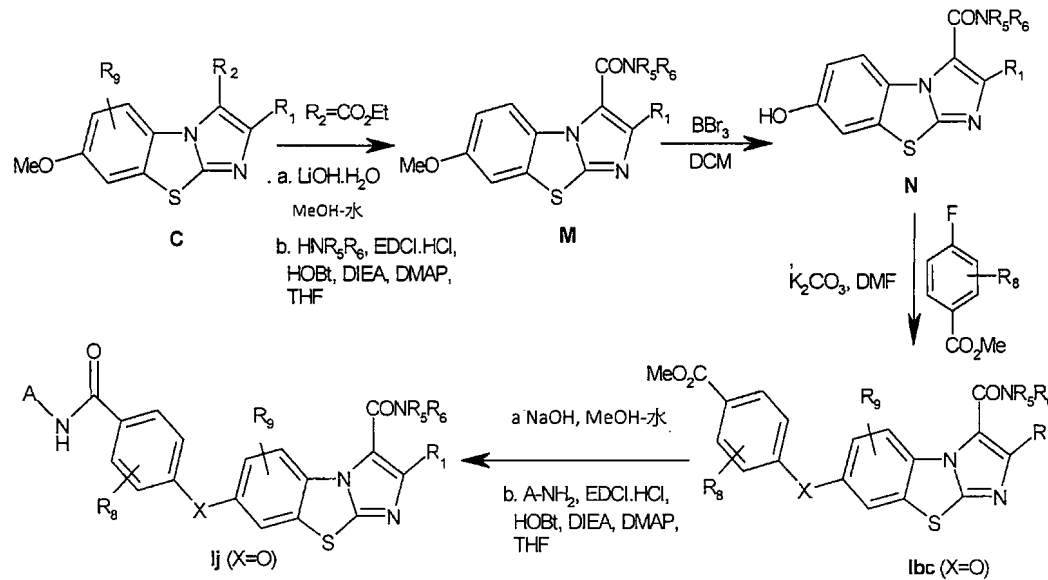
方案-2



結構式Id的化合物亦是從如方案2所示的結構式II的胺甲酸酯、或取代的異氰酸酯（A-N=C=O）來合成。結構式Id的化合物可在RT與回流之間的溫度(通常在回流溫度)下、於例如DIEA之類的合適鹼類與例如甲苯之類的合適溶劑的存在下從結構式II的化合物或結構式II-1的化合物與合適的胺類（A-NH₂）的反應來製備。結構式II的化合物是在0°C至室溫下、在例如吡啶之類的合適鹼類與例如THF之類的合適溶劑的存在下從結構式Iaa或Iba的化合物與例如苯基氯甲酸酯或4-硝基苯氯甲酸酯之類的合適氯甲酸酯的反應來合成。結構式II-1的化合物可在例如碳酸氫鈉之類的合適鹼類與例如EtOAc之類的合適溶劑的存在下從結構式Iaa或Iba的化合物與例如三氯乙基氯甲酸酯之類的合適氯甲酸酯的反應來合成。另一方面，當結構式Iaa或Iba的化合物以合適的取代異氰酸酯（A-N=C=O；其中A被定義如上）處理時，在例如THF或甲苯-DMF之類的合適溶劑的存在下、於升高的溫度產成相對應的結構式Id的化合物。一些取代的異氰酸酯已經使用DMF作

為溶劑、在疊氮化鈉及三乙胺（TEA）的存在下將取代的羧酸與乙基氯甲酸酯進行反應來製備。在其他方法中，取代的異氰酸酯亦由取代的胺類在0°C與室溫之間的溫度、使用DCM作為溶劑於三光氣（triphosgene）及TEA的存在下的反應來製備。

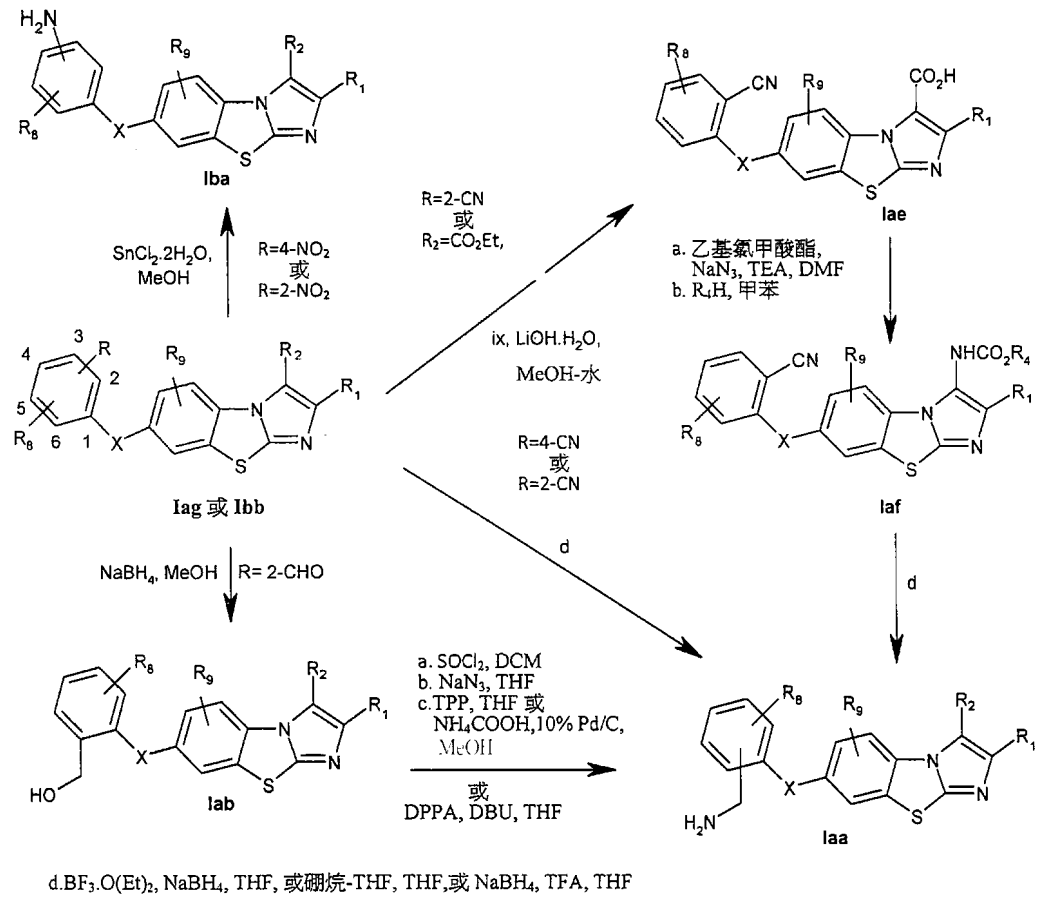
方案-3



於方案3顯示出結構式Ij與Ibc化合物的合成，其中X為O。結構式Ij的化合物是從結構式Ibc的化合物以兩步驟合成。於RT下，使用氫氧化鈉水溶液（NaOH）作為鹼以及MeOH作為溶劑，將結構式Ibc的化合物水解為相對應的酸類衍生物（Ibd）。使用例如EDCI.HCl之類的合適耦合試劑與例如DIEA之類的合適鹼類與催化的DMAP在例如THF之類的溶劑中、於惰性環境、0°C至室溫下，將相對應的酸類衍生物與合適的取代胺類（A-NH₂）耦合。結構式Ibc的化合物是在例如碳酸鉀（K₂CO₃）或碳酸鈉之類的鹼類的存在下、使用DMF作為溶劑於升高溫度下從結構式-N的化合物與甲基4-氟苯甲酸酯的反應來製備。結構式-N的化合物是使用例如DCM之類的非質子性溶劑中的BBr₃、於0°C至室溫下從結構式-M的化合物的去甲基化來合成。結構式-M的化合物是使用MeOH水溶液從結構式-C的化合物與氫氧化鋰單水合物的鹼性水解來製備。進一步地，於0°C至室溫

下，在例如THF之類的非質子性溶劑中使用例如EDCI.HCl之類的合適耦合試劑以及例如DIEA之類的合適鹼類與催化的DMAP將水解的產物與合適的取代胺類（R₅R₆NH）耦合。

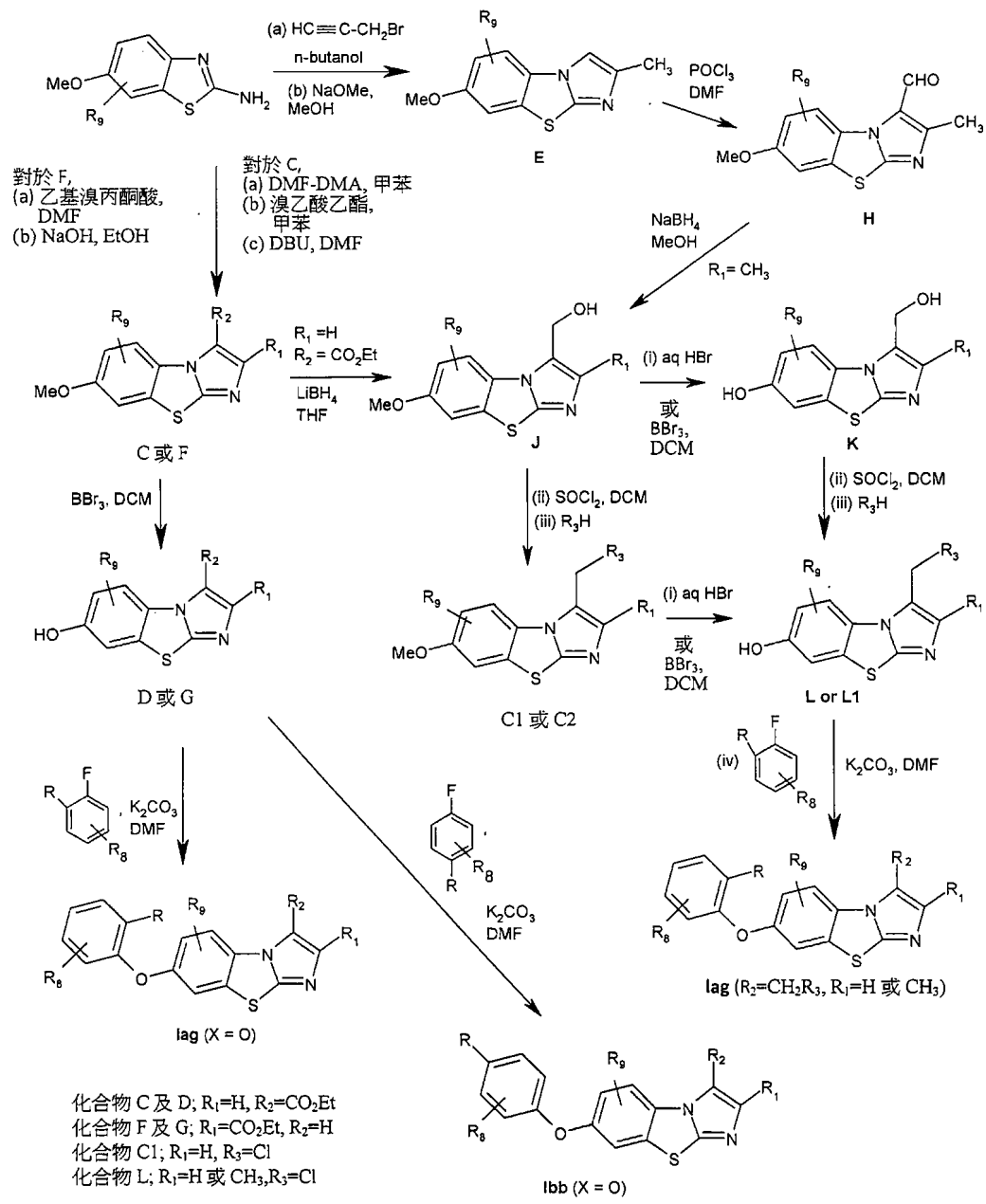
方案-4



如方案4中所示，已合成結構式Iaa、Iab、Iac、Iad、Iae、Iaf與Iba的數個化合物。結構式Iaa的胺基苄基化合物是由不同的合成方法製備。在第一個方法中，於室溫至回流，使用例如THF之類的非質子性溶劑中的硼氫化鈉、三氟化硼-醚或硼烷-THF或硼氫化鈉、三氟乙酸（TFA），結構式Iag的化合物（其中R為位置2處的腈（CN）基團）、或結構式Ibb的化合物（其中R為位置4處的腈（CN）基團）經歷還原作用以提供各別的結構式Iaa之2-或4-苄基胺基化合物。在第二個方法中，結構式Iag的化合物（其中R為位置2處的醛（CHO）基團）是在0°C至室溫下、由在例如MeOH之類的非質子溶劑中的硼氫化鈉還原成結構式Iab的化

合物。此外，於0°C至室溫、在1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯（DBU）的存在下於例如THF之類的非質子性溶劑中結構式lab化合物與二苯基磷疊氮化物（DPPA）的反應，提供了各別的結構式laa的2-苄基胺基化合物。在第三個方法中，於室溫下，以例如亞硫醯氯之類的合適氯化劑、在例如二氯甲烷之類的非質子性溶劑中將結構式lab的化合物氯化，以提供相對應的氯衍生物lac，並且其在壓力下以氨處理之後，提供各別的結構式laa的2-苄基胺基化合物。在第四個方法中，將氯衍生物lac在溶劑DMF中與疊氮化鈉反應，以提供各別的疊氮衍生物lad，其經由三苯基膦（TPP）於溶劑(例如四氫呋喃水溶液)中轉換為各別的laa的2-苄基胺基結構式化合物。結構式lag的化合物，其中R為位置2處的CN基團、且R₂為CO₂Et基團，於經由氫氧化鋰單水合物在MeOH水溶液中、RT下的水解，產生相對應的結構式lae的酸類化合物。使用例如乙基氯甲酸酯之類的烷基氯甲酸酯、在溶劑DMF中的疊氮化鈉與TEA的存在下，接著以甲苯中的合適R₄H之處理，將結構式lae的化合物轉換為結構式laf的化合物。於回流溫度下，使用硼氫化鈉、三氟化硼乙醚、在溶劑THF中還原結構式laf化合物的腈類基團，以得到相對應的結構式laa的2-苄基胺基化合物。另一方面，分別從結構式lbb與lag的化合物製備結構式lba的4-胺基或2-胺基化合物。當R分別為結構式lag與lbb的化合物中的位置2或位置4處的硝基（NO₂）基團時，其藉由例如氯化亞錫的還原劑在例如MeOH的醇類溶劑中經歷還原作用，以提供相對應的結構式lba的4-胺基或2-胺基化合物。而且，有機合成領域的技術人員了解可合成各種其他R官能基。

方案-5

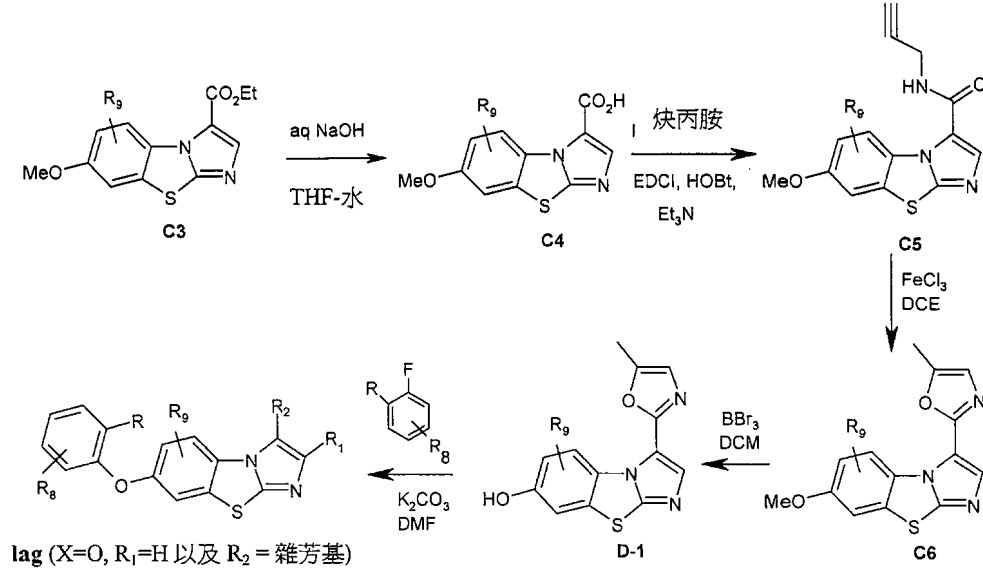


如方案5中所示，已合成各種結構式lag與lbb化合物，其中X為O。一些結構式lag的化合物是在室溫至100°C下、在例如碳酸鉀之類的鹼類的存在下、於溶劑DMF中從結構式-D的化合物或結構式-G的化合物分別與例如取代的或未取代的2-氟苯甲醛或2-氟苯甲腈之類的合適2-氟苯基化合物的反應來製備。使用類似的程序，結構式lbb的化合物是從結構式-D或G的化合物分別以例如取代的或未取代的4-氟硝基苯之類的合適4-氟苯化合物處理來合成。結構式-C或F的化合物在例如DCM之類的非質子性溶劑中分別以例如三溴化硼之類的去甲基化劑的去甲

基化分別地產生結構式-D或G的化合物。將結構式-C的化合物是在甲苯溶劑中從取代的或未取代的2-胺基-6-甲氧基苯并噻唑與N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛 (DMF-DMA) 的反應、接著於升高的溫度下以溴乙酸乙酯的季銨化作用、最後於室溫下使用在例如DMF中的DBU的環化作用來合成。而結構式-F的化合物是在例如DMF之類的非質子性溶劑中從取代的或未取代的2-胺基-6-甲氧基苯并噻唑與乙基溴丙酮酸的反應、接著以例如甲醇與乙醇之類的醇類溶劑中的氫氧化鈉處理來合成。一些結構式Iag的化合物(其中 R_2 為 CH_2R_3)是從結構式-L的化合物以兩步驟合成。在第一步中，在例如DMF的合適溶劑中以合適的 R_3H 處理結構式-L的化合物，以於室溫提供相對應的衍生物(結構式-L 1的化合物)，其中 R_2 為 CH_2R_3 。在 R_3H 為醇類時的情況中，此試劑(R_3H)亦可作為溶劑。反應於室溫至回流下完成。在室溫至100°C下、在溶劑DMF中例如碳酸鉀之類的鹼類的存在下，此結構式-L 1化合物的中間產物與例如取代的或未取代的2-氟苯甲醛或2-氟苯甲腈之類的合適2-氟苯基化合物的進一步反應提供各別的結構式Iag的化合物。結構式-L的化合物是在室溫下、在例如DCM之類的非質子溶劑中使用例如亞硫醯氯的氯化劑從結構式-K化合物的氯化而獲得。在例如DCM之類的非質子性溶劑中使用例如三溴化硼的去甲基化劑的結構式-J化合物去甲基化產生了結構式-K的化合物。當 $R_1=CH_3$ 時，結構式-J化合物是在於室溫下、在例如MeOH之類的非質子性溶劑中使用例如硼氫化鈉之類的金屬氫化物而從結構式-H化合物的還原作用合成。於DMF中，以例如 $POCl_3$ 之類的合適甲醯基化試劑進行的結構式-E的化合物的甲醯基化產生結構式-H的化合物。結構式-E的化合物是從以溶劑DMF中的溴丙炔處理取代的或未取代的2-胺基-6-甲氧基苯并噻唑、接著與例如MeOH之類的醇類溶劑中的例如甲醇鈉之類的醇鈉反應而獲得。結構式-J的化合物是使用例如硼氫化鋰之類的合適還原劑以及例如THF之類的合適溶劑、從當 R_1 為H且 R_2 為 CO_2Et 時的結構式-C化合物的還原來合成。一些 R_2 為 CH_2R_3 之結

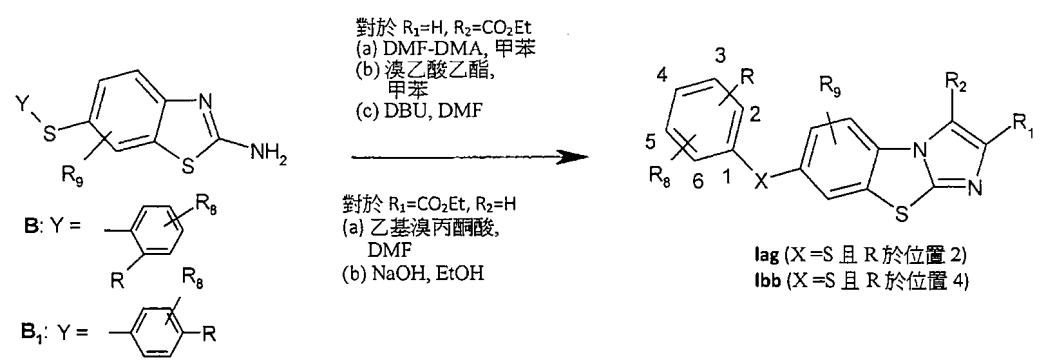
構式**lag**化合物亦從**R₁**為**H**之結構式**J**化合物製備。結構式**J**化合物的氯化作用產生結構式**-C1**的化合物，其以**R₃H**處理，使用與用於從結構式**-K**化合物分別製備結構式**-L**與結構式**-L 1**的化合物類似的條件，以提供相對應的衍生物**C2**。結構式**-C2**化合物的去甲基化使用與用於從結構式**-J**的化合物製備結構式**-K**化合物類似的條件以提供相對應的酚類衍生物**L 1**。

方案- 5a



如方案**5a**所示，合成一些結構式**lag**的化合物，其中**X**為**O**且**R₂**為雜芳基。結構式**lag**的化合物是使用針對如方案**5**中所示其中**X = O**的結構式**lag**化合物所討論的類似條件、從結構式**-D-1**的化合物的反應而製備。使用針對方案**5**中的結構式**-D**化合物所討論的類似條件，結構式**-C6**化合物的去甲基化產生結構式**-D-1**化合物。在例如三乙胺之類的合適鹼類的存在下、使用例如**EDCI**與**HOBT**之類的合適耦合試劑，將結構式**-C4**化合物與炔丙胺（**propargyl amine**）耦合，以提供結構式**-C5**化合物，使用如**Organic Letters**, 2012, 14, 4478-4481中描述的類似條件將其轉換為結構式**-C6**化合物。結構式**-C3**化合物的鹼性水解提供結構式**-C4**化合物。

方案6：



如方案6所示，合成各種結構式lag或lbb的化合物，其中X為S。當R₁為H且R₂為CO₂Et時，結構式lag與lbb化合物是分別從取代的或未取代的2-氨基-6-硫基苯氧基苯并噻唑B與B₁獲得。結構式-B或B₁的化合物分別地以溶劑甲苯中的N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛（DMF-DMA）處理，接著於升高的溫度下將其以乙基溴乙酸酯進行季銨化，以及最後於室溫下使用DBU在例如DMF之類的非質子性溶劑中進行環化。當R₁為CO₂Et且R₂為H，結構式lag與lbb的化合物是分別從取代的或未取代的2-氨基-6-硫基苯氧基苯并噻唑B與B₁獲得。在此，結構式-B或B₁的化合物是分別地以例如DMF之類的非質子性溶劑中的乙基溴丙酮酸處理，接著將其以在例如甲醇與乙醇之類的醇類溶劑中的氫氧化鈉處理。

本文上述所給定的方案1-6提供了本發明化合物的一般製備方法。本領域中具有通常知識者將意識到適當地取代起始材料中的例如R、A、R₈與R₉等的各種基團以製備根據結構式(I)的期望化合物。給定方案的替代方式，本領域中具有通常知識者將容易地使用傳統合成有機技術以從商業上可得或可容易地製備的合適起始材料合成根據本發明之化合物。

本發明的化合物可具有掌性中心並且以消旋物、消旋混合物以及為單獨的非鏡像異構物或鏡像異構物出現，所有異構物形式皆包含在本發明中。因此，本發明的範圍包含其中化合物為掌性的、大體上不含其他的單獨鏡像異構物；進一步地包括兩鏡像異構物的所有混合物。

本發明的新化合物是根據如本文上述方案之程序、使用合適的材料製備，並且進一步地由以下具體實施例舉例說明。這些實施例不應被認為或解釋為限制本發明所闡述的範圍。

在本說明書中，一些通用用語是以其已知的本意使用，其定義如下：

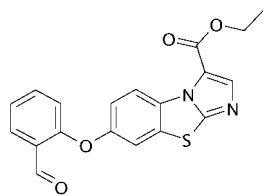
RT	室溫
RM	反應混合物
DCM	二氯甲烷
DCE	二氯乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
THF	四氫呋喃
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
LAH	氫化鋁鋰
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二醯亞胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
TEA	三乙胺
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
TPP	三苯基膦
DMF-DMA	N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛
TFA	三氟乙酸
DPPA	疊氮化磷酸二苯酯
EtOAc	乙酸乙酯
ESMS	電灑質譜法
ESI	電灑游離
APCI	大氣壓力化學游離
μM	微莫耳濃度
nM	奈莫耳濃度
TS	菸草煙霧
COPD	慢性阻塞性肺臟疾病
BALF	支氣管肺泡灌洗液
Mg	毫克
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
NA	不適用
SEM	標準平均誤差
LPS	脂多糖
PFT	肺功能測試
FRC	功能餘容量

RV	餘體積
IC	吸氣容量
TLC	總肺容量
RL	總肺阻力
APC	藻藍蛋白
ATF2	活化轉錄因子 2

使用APCI游離技術（電灑化學游離探針）、或使用ESI或APCI的熱儀器技術Finnigan LXQ，使用單四極(Single quadrupole)質譜儀（Water ZQ 2000 instrument）測量根據本發明製備的化合物之質量。

範例：

範例 1：乙基 7-(2-甲氧基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物 51）



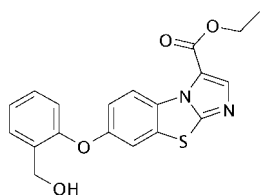
使用例如BBr₃/DCM之類的傳統O-去甲基方法將乙基 7-甲氧基咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（US 6191124）去甲基化，以提供乙基7-羥基咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯化合物。

將碳酸鉀（132 gm, 960 mmol）與2-氟苯甲醛（44.2 gm, 350 mmol）加至DMF（600 ml）中的乙基7-羥基咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（85 gm, 320 mmol）的攪拌溶液中，並且將反應混合物（RM）於100-105°C下加熱20-24小時。將反應混合物降至室溫並且過濾懸浮的固體、以DMF沖洗。將母液（ML）倒入水中並且將pH調整至6.0-6.5。將分離的固體過濾、以水沖洗並且乾燥，最後將固體於甲醇（300ml）中於室溫（RT）下攪拌2-3小時。過濾攪拌的固體並且在真空下乾燥，以獲得為白色固體之80.0 gm標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 10.40 (1H, s), 8.96 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.70 (1H, t), 7.30-7.43 (2H, m), 7.06 (1H, d), 4.38 (2H, q), 1.36 (3H, t)

ESMS : 367.30

範例2：乙基7-[2-(羥甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物52）



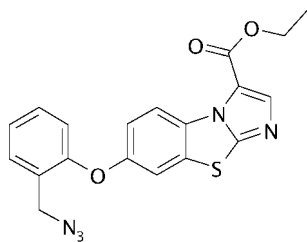
於 0°C 將硼氫化鈉（24 gm, 655 mmol）分批加至甲醇（600 ml）中的化合物乙基7-(2-甲醯基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（80 gm, 218 mmol）的攪拌溶液中，並且於室溫下攪拌10-12小時。於 60°C 、真空下移除甲醇、且以水（500 ml）稀釋、並以稀釋的HCl將pH調整至5.0-6.0。將分離的固體過濾，以水、最後以10% EtOAc/己烷沖洗，於 60°C 、真空下乾燥，以獲得為白色固體之標題化合物（80 gm）。

由於轉酯化反應，此產物亦可能包含甲酯衍生物。然而當使用乙醇作為溶劑進行反應時，僅獲得乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 8.89 (1H, d), 8.04 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.21-7.32 (3H, m), 6.94 (1H, d), 5.19 (1H, s), 4.54 (2H, s), 4.38 (2H, q), 1.35 (3H, t)

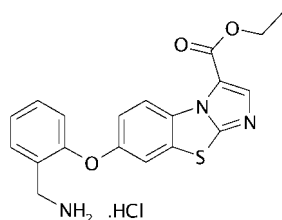
ESMS : 369.32

範例3：乙基7-[2-(疊氮基甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物54）



於0-5°C下將亞硫鹽氮（51 gm, 434 mmol）逐滴加至DCM（300 ml）中的化合物乙基7-[2-(羥甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（80 gm, 217 mmol）的攪拌溶液中。於室溫下攪拌反應混合物6-8小時。在60°C、真空的環境下將反應混合物濃縮至乾，以提供乙基7-[2-(氯甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物53）。將固體懸浮於DMF（400 ml）並於0-5°C下攪拌。於0°C下加入疊氮化鈉（42 gm, 650 mmol）並且將反應混合物於室溫下攪拌10-12小時。將反應混合物倒入冷水中，並且以乙酸乙酯萃取（300x2）。以水沖洗分離的有機層、經由硫酸鈉乾燥、並且於60°C、真空下蒸發，以得到80 gm的標題化合物。

範例 4: 乙基 7-[2-(胺基甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯鹽酸鹽（化合物 55）



於0-5°C下將三苯膦（80 gm, 305 mmol）和水（100 ml）一起加至THF（400 ml）中的乙基7-[2-(疊氮基甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（80 gm, 203 mmol）化合物的攪拌溶液中。於室溫下，攪拌反應混合物10-12小時。於60°C、真空下蒸發溶劑，進一步地以水（~200 ml）稀釋，並以乙酸乙酯萃取（500 ml x2）。將有機層經由硫酸鈉乾燥，並且於60°C、真空下濃縮至乾，以得到粗製的化合物。將此粗製的化合物溶解於THF（800 ml）並且於室溫下沖洗

HCl氣體超過2小時。將因此獲得的固體過濾，以乙酸乙酯（500 ml）與己烷（500 ml）沖洗，以得到為白色固體之55gm標題化合物。

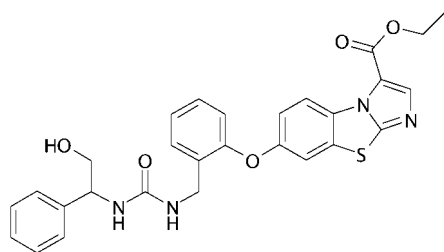
若使用乙基7-[2-(疊氮基甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物54）以及甲酯，此產物亦可能包含甲酯衍生物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.96 (1H, d), 8.51 (2H, bs), 8.07 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.36-7.42 (2H, m), 7.25 (1H, t), 6.93 (1H, d) 4.38 (2H, q), 4.09-4.10 (2H, m), 1.35 (3H, t)

ESMS : 368.04

使用THF-H₂O中的DPPA、DBU與TPP、使用文獻中已知的標準程序從乙基7-[2-(羥甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物52）合成化合物55。

範例5：乙基7-[2-({[(2-羥基-1-苯乙基) 胺甲醯基]胺基}甲基) 苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物42）



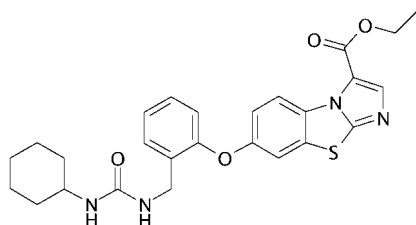
於大約0-5°C，將4-硝基苯氯碳酸酯（0.66 gm, 3.27 mmol）加至THF（20 ml）與嘧啶（0.260 gm, 3.27 mmol）中的乙基7-[2-(胺基甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯鹽酸鹽（1 gm, 2.72 mmol）的攪拌溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌4-6小時。於60°C、真空下，蒸發溶劑。將所得的胺甲酸酯衍生物（0.3 gm, 0.56 mmol）懸浮於甲苯（20 ml）。將(R)-苯基甘胺醇（0.0078 gm, 0.56 mmol）與DIEA（0.150 gm, 1.12 mmol）加至此、並回流4-6小時。將反應混合物冷卻至室溫，並且倒至水中，以乙酸乙酯萃取（10 ml x2）。經由硫酸鈉乾燥有機層，

並且於60°C、真空下蒸發，以得到粗製的化合物，將其以管柱層析法純化，以得到0.110 gm的白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 8.90 (1H, d), 8.04 (1H, s), 7.71 (1H, bs), 7.36 (1H, d), 7.16-7.30 (7H, m), 6.94 (1H, d), 6.53 (1H, d), 6.46 (1H, t), 4.87 (1H, t), 4.65-4.66 (1H, q), 4.37 (2H, q), 4.23 (2H, d), 3.54 (2H, m), 1.35 (3H, t)

ESMS : 531.45

範例6：乙基7-(2-[(環己基胺甲醯基)胺基]甲基} 苯氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物46）



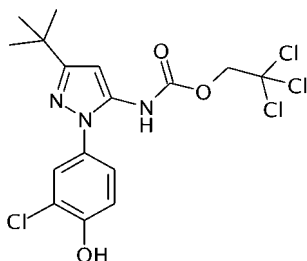
將異氰酸環己烷（0.8 gm, 6.4 mmol）加至THF（20 ml）中的乙基7-[2-(胺基甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯鹽酸鹽（0.7 gm, 1.9 mmol）的攪拌溶液。將反應混合物回流18-20小時。將反應混合物冷卻至室溫。於60°C、真空下，蒸發溶劑，將黏性物質以冷水驟冷，並且以乙酸乙酯（10 ml x 2）萃取，並將有機層蒸發，以得到粗製的化合物。以管柱層析法純化材料，以得到為固體之0.05 gm標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (1H, d), 8.00 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.26 (1H, 與溶劑的訊號合併), 7.09-7.21 (3H, m), 6.90 (1H, d), 4.73 (1H, t), 4.38-4.43 (4H, m), 4.26 (1H, d), 3.42 (1H, m), 1.85-1.87 (2H, m), 1.54-1.57 (1H, 與水的訊號合併), 1.43 (3H, t), 1.23-1.32 (3H, m), 0.99-1.14 (4H, m)

ESMS : 493.33

範例7：乙基7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基 苯氧基} 咪唑 [2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物25）

步驟 1：2,2,2-三氯乙基 [3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲酸酯（中間產物 1）



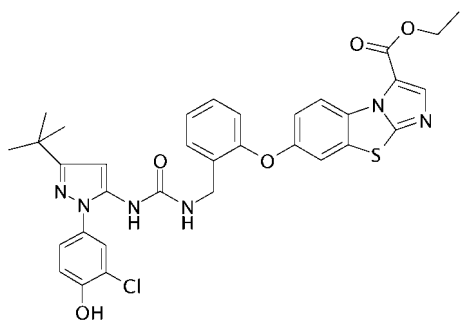
於室溫下，將三氯乙基氯甲酸酯（119.32 gm, 563.90 mmol）加至乙酸乙酯（1500 ml）與2N aq.的碳酸氫鈉溶液（500 ml）中的4-(5-胺基-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-2-氯酚（60 gm, 225.5 mmol）的攪拌溶液中，並且於室溫下攪拌直至反應完全。分離乙酸乙酯層，經由硫酸鈉乾燥並且於60°C、真空下蒸發，以得到粗製的化合物。將粗製的化合物懸浮於己烷（100 ml）中，於0-5°C攪拌，並且將因此出現的固體過濾並乾燥，以獲得為固體之85 gm標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.44 (1H, s), 7.22-7.24 (1H, m), 7.03 (1H, d), 6.70 (1H, bs), 6.39 (2H, bs), 4.81 (2H, s), 1.34 (9H, s)

ESMS : 442.24/444.21

使用如於中間產物1中描述的類似程序，從對應的胺基吡唑化合物合成2,2,2-三氯乙基 [3-叔丁基-1-(3-氯-4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲酸酯（中間產物2）、2,2,2-三氯乙基 [3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲酸酯（中間產物3）以及2,2,2-三氯乙基 [3-叔丁基-1-(4-甲基苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲酸酯（中間產物4）。

步驟 2：乙基7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基 苯氧基} 咪唑 [2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物25）



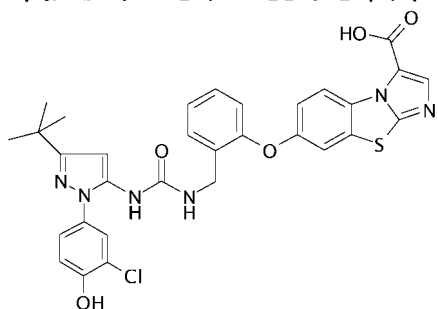
將N,N-二異丙基乙胺 (70.33 gm, 545 mmol) 與中間產物1 (60 gm, 136 mmol) 加至THF (600 ml) 中的乙基7-[2-(胺基甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯鹽酸鹽 (化合物55) (55 gm, 136 mmol) 的攪拌溶液中。將反應混合物回流8-12小時。於60°C、真空下，蒸發溶劑，將黏性物料以冷水驟冷，並且使用HCl將pH調整至4-5。將因此獲得的固體過濾、以己烷 (500 ml) 沖洗、於真空下乾燥並且使用EtOAc進行結晶，以得到為白色固體之72 gm標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.50 (1H, s), 8.90 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.29-7.31 (2H, m), 7.17-7.24 (3H, m), 7.04 (1H, d), 6.94-6.96 (1H, m), 6.89 (1H, t), 6.15 (1H, s) 4.37 (2H, q), 4.27 (2H, d), 1.35 (3H, t), 1.21 (9H, s)

ESMS : 656.74/657.98

若使用化合物55以及甲酯，此產物亦可能包含甲酯衍生物。

範例8：7-[2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲酰基]胺基]甲基]苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸 (化合物19)



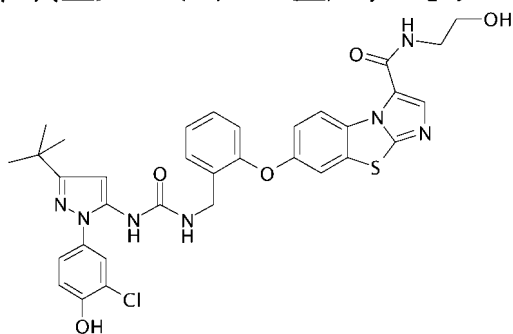
將氫氧化鋰單水合物 (0.063 gm, 1.51 mmol) 經由在水 (2 ml) 中溶解而加至MeOH (10 ml) 中的乙基7-[2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲

醯基}胺基)甲基] 苯氧基} 咪唑 [2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸酯 (0.2 gm, 0.3 mmol) 的攪拌溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌2-4小時。將反應混合物於冷水中驟冷、酸化並攪拌。將因而獲得的固體過濾、並乾燥，以得到為白色固體之0.080 gm 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 13.21 (1H, bs), 10.50 (1H, s), 8.98 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.29-7.30 (2H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.04 (1H, d), 6.89-6.95 (2H, m), 6.15 (1H, s), 4.27 (2H, d), 1.21 (9H, s)

ESMS : 631.50/633.42

範例9：7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基] 苯氧基} -N-(2-羥乙基) 咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-甲醯胺 (化合物20)

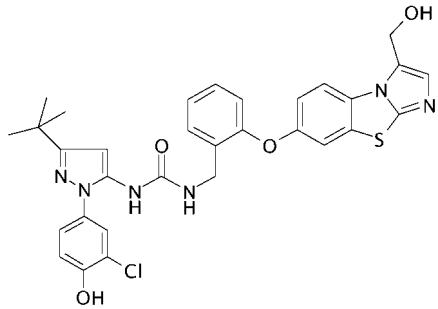


於0-5°C，將N,N-二異丙基乙胺 (0.49 gm, 3.8 mmol)、1-羥基苯并三唑 (0.342gm, 2.56 mmol)、以及1-乙基-3-(3-二甲基胺基)丙基碳二醯亞胺鹽酸鹽 (0.486 gm, 2.65 mmol) 加至THF (20 ml) 中的7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基] 苯氧基} 咪唑[2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸 (0.8 gm, 1.26 mmol) 的攪拌溶液中並且持續攪拌45分鐘。加入乙醇胺 (0.152 gm, 2.53 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌20-24小時。將反應混合物至冷水中驟冷，酸化至pH 4-5並且攪拌。將其以乙酸乙酯 (10 ml x2) 萃取並且蒸發有機層，以得到粗製之化合物，將其進一步地以管柱層析法純化，以得到0.1 gm之標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 10.53 (1H, s), 8.94 (1H, d), 8.53 (1H, t), 8.18 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.65 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.29 (2H, bs), 7.16-7.23 (3H, m), 7.04 (1H, d), 6.91-6.93 (2H, m), 6.17 (1H, s), 4.78 (1H, t), 4.28 (2H, d), 3.54-3.55 (2H, m), 3.33 (2H, 在水的訊號下隱藏), 1.22 (9H, s)

ESMS : 674.62/676.45

範例10：1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脛 (化合物22)

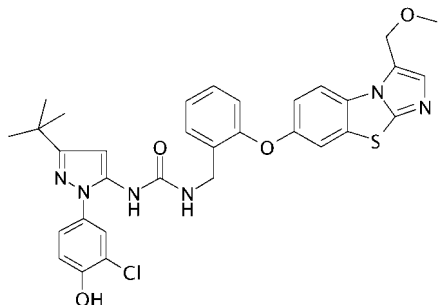


於0-5°C，將硼氫化鋰（4.2 gm, 182 mmol）分批加至THF（400 ml）中的乙基7-{2-[(1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基] 胺甲醯基) 胺基)甲基] 苯氧基} 咪唑 [2,1-b][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸酯（40 gm, 60.69 mmol）的攪拌溶液中，並且將反應混合物回流4-5小時。將反應混合物在冷水中驟冷、使用乙酸（50 ml）中33% HBr酸化、並且於60-65°C加熱4-5小時。將反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋並且在EtOAc（250 ml x2）中萃取。以鹽水沖洗有機層、且經由硫酸鈉乾燥、並於60°C、真空下蒸發。將因此得到的固體懸浮於EtOAc（150 ml）、攪拌並過濾，以獲得為白色固體之27 gm標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.23 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.14-7.30 (6H, m), 7.06 (1H, d), 6.94 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.21 (1H, s), 5.52 (1H, bs) 4.81 (2H, s), 4.30 (2H, d), 1.23 (9H, s)

ESMS : 615.08/617.08

範例11：1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(甲氧基甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲（化合物31）

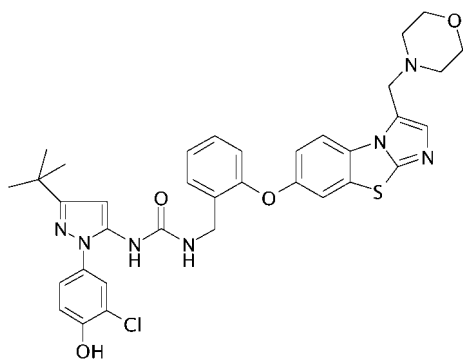


於5-10°C，將亞硫醯氯（9.5 ml）逐滴加至DCM（100 ml）與氯仿（10 ml）的混合物中的1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲（10 gm, 16 mmol）的攪拌溶液中。將反應混合物於冷卻下攪拌、然後於室溫下攪拌2-4小時。將亞硫醯氯於50°C、真空下蒸發，以得到1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(氯甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)（化合物57）。於冷卻下，將甲醇（60 ml）加至此，然後將反應混合物回流2小時。將懸浮的固體於熱中過濾、以甲醇進一步清洗、並且在真空下充分乾燥，以獲得為白色固體之8 gm標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 10.49 (1H, bs), 8.20 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.27-7.30 (3H, m), 7.14-7.23 (3H, m), 7.05 (1H, d), 6.90-6.92 (2H, m), 6.19 (1H, s), 4.77 (2H, s), 4.28 (2H, d), 3.30 (3H, 與水的訊號部分地合併), 1.23 (9H, s)

ESMS : 629.62/630.45

範例12：1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲（化合物35）

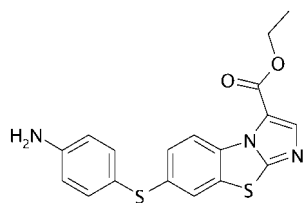


於5- 10°C，將亞硫醯氯（1.75 ml）逐滴加至DCM（50 ml）與氯仿（5 ml）的混合物中的1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥基)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(氯甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲（5 gm, 8.1 mmol）的攪拌溶液中。將反應混合物於冷卻下攪拌、接著於室溫下攪拌2-4小時。在50°C、真空下，蒸發亞硫醯氯，以獲得1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥基)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(氯甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)（化合物57）。在冷卻下（5- 10°C），將DMF（50 ml）與嗎啉（7.04 gm, 81 mmol）加至此，然後將反應混合物於室溫下攪拌2-4小時。將反應混合物至冷水中驟冷、攪拌以及過濾並乾燥固體，以獲得粗製的化合物，將其在二氯甲烷中結晶，以獲得~ 3 gm的白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 10.51 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.65 (1H, bs), 7.40 (1H, bs), 7.28-7.30 (2H, m), 7.03-7.24 (5H, m), 6.92-6.94 (2H, m), 6.18 (1H, s), 4.28 (2H, d), 3.79 (2H, s), 3.52 (4H, s), 2.44 (4H, 與溶劑訊號部分地合併) 1.22 (9H, s)

ESMS : 686.50/688.45

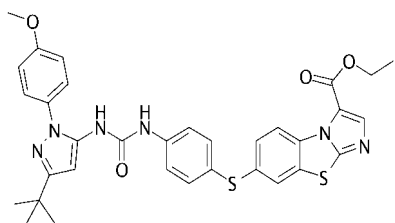
範例 13：乙基 7-[(4-胺苯基)磺醯基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物 59）



於室溫，將氯化亞錫二水合物（2.7 gm, 12 mmol）加至甲醇（20 ml）中的乙基 7-[(4-硝基苯)磺醯基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（1.2 gm, 3 mmol）（化合物58）的攪拌溶液中，並且將反應混合物回流4-5小時。於60°C、真空下蒸發溶劑，進一步地以水稀釋、鹼化、以乙酸乙酯萃取，經由硫酸鈉乾燥並於真空下濃縮至乾，以得到0.9 gm的標題化合物。

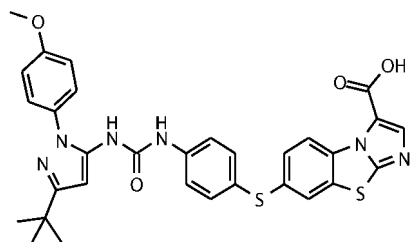
使用如Journal of Current Pharmaceutical Research, 2010, 3(1), 13中描述的類似程序，從4-[(4-硝基苯)磺醯基]苯胺合成化合物58，以得到對應的苯并噻唑化合物，並且使用如US6191124中描述的類似程序將其環化。

範例 14： 乙基 7-[[4-([3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基)胺基)苯基]磺醯基]咪唑 [2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物 60）



使用如為範例7中化合物25合成所描述的類似程序，從乙基 7-[(4-胺苯基)磺醯基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯與中間產物3的反應合成化合物60。

範例15： 7-[[4-([3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基)胺基)苯基]磺醯基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸（化合物10）



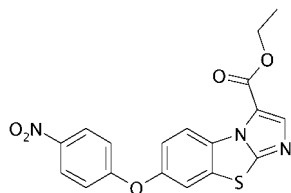
使用如為範例8中化合物19合成所描述的類似程序，從乙基 7-[[4-([3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基)胺基)苯基]磺醯基]咪唑 [2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯的水解合成化合物10。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 9.40 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.55 (1H, s), 7.93-7.96 (2H, m), 7.39-7.57 (8H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 6.35 (1H, s), 3.81 (3H, s), 1.28 (9H, s)

ESMS : 613.16

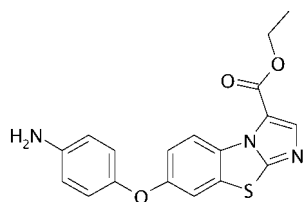
範例 16：乙基 7-(4-胺基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物 62）

步驟 1：乙基 7-(4-硝基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物 61）



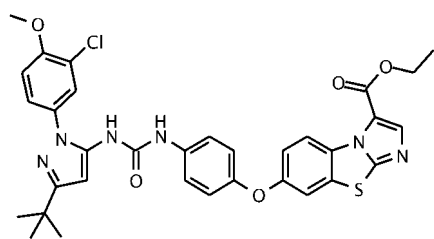
使用如為範例1中化合物51合成所描述的類似程序，從乙基7-羥基咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯與4-硝基氟苯合成化合物61。

步驟 2：乙基 7-(4-胺基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物 62）



使用如為範例13中化合物59合成所描述的類似程序，從乙基7-(4-硝基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯的還原作用合成化合物62。

範例 17：乙基 7-[4-({[3-叔丁基-1-(3-氯-4-甲氧苯基)-1*H*-吡唑-5-基]胺甲酰基}胺基) 苯氧基] 咪唑 [2,1-*b*][1,3] 苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物 5）

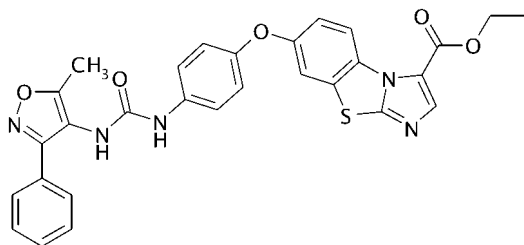


使用如為範例7中化合物25的合成所描述的類似程序，從乙基7-(4-氨基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯與中間產物2的反應合成化合物5。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (1H, d), 7.97 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.31-7.34 (3H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.16 (1H, dd), 7.01 (2H, d), 6.89 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.43 (2H, q), 3.88 (3H, s), 1.45 (3H t), 1.31 (9H, s)

ESMS : 657.45/659.37

範例18：乙基7-(4-{[(5-甲基-3-苯基-1,2-噁唑-4-基)胺甲酰基]胺基} 苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（化合物43）

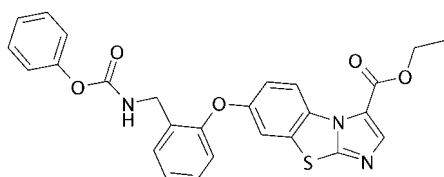


將4-異氰酸基-5-甲基-3-苯基-1,2-噁唑（0.5 gm, 2.5 mmol）加至甲苯（15 ml）中的乙基7-(4-氨基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯（0.75 gm, 2.14 mmol）的攪拌溶液中，並且將反應混合物回流4-6小時。將反應混合物冷卻至室溫。以冷水驟冷反應混合物、並且以乙酸乙酯萃取，以得到粗製的化合物，將其使用二異丙基醚的溶劑處理以純化，然後乾燥，以得到0.5 gm的固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 8.94 (1H, bs), 8.89 (1H, d), 8.03 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.71-7.76 (3H, m), 7.47-7.52 (5H, m), 7.23 (1H, dd), 7.02 (2H, d), 4.36 (2H, q), 2.37 (3H, s), 1.35 (3H, t)

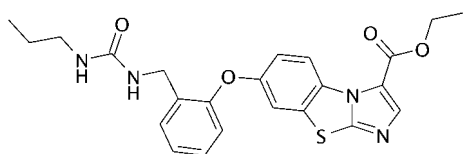
ESMS : 554.25

範例19: 乙基7-(2-[(苯氧基羰基)胺基]甲基}苯氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯 (化合物80)



將DIEA (0.7 gm, 5.44 mmol) 加至THF (10 ml) 中的乙基7-[2-(胺基甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯 (1 gm, 2.72 mmol) (化合物55) 的攪拌溶液中，並且將反應混合物於0°C冷卻。將苯基氯甲酸酯 (0.42 gm, 2.72 mmol) 加至此冷卻的反應混合物，並且將反應混合物進一步地於RT下攪拌大約1小時。將反應混合物倒入水中、以乙酸乙酯萃取、經由硫酸鈉乾燥並於真空下濃縮至乾，以得到為白色固體之1.2 gm標題化合物。

範例20: 乙基7-(2-[(丙基胺甲醯基)胺基]甲基}苯氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯 (化合物68)



於室溫，將DIEA (0.26 gm, 2.05 mmol) 與正丙胺 (0.12 gm, 2.05 mmol) 加至甲苯 (10 ml) 中的乙基7-(2-[(苯氧基羰基)胺基]甲基}苯氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯 (0.5 gm, 1.02 mmol) (化合物80) 的攪拌溶液中，並且將反應混合物回流4-5小時。將反應混合物倒入水中、以乙酸乙酯萃取、經由硫酸鈉

乾燥並於真空下濃縮至乾，以獲得粗製的化合物，將其以管柱層析法純化以獲得為白色固體之0.23 gm標題化合物。

下列本發明代表性化合物是使用如上述的合成方案以類似方式製備：

表 1

化 合 物 編 號	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)	質譜
1	δ 10.30 (1H, bs), 9.59 (1H, bs), 8.10-8.13 (2H, m), 7.41-7.50 (4H, m), 7.20-7.23 (2H, m), 6.99-7.09 (4H, m), 6.23 (1H, d), 3.56-3.57 (4H, m, 與水訊號部分地重疊), 2.41-2.48 (8H, m, 與 DMSO 訊號部分地合併), 1.26 (9H, s)	729.46/732.73
2	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.21 (1H, bs), 7.71 (1H, bs), 7.43-7.59 (1H, m), 7.33-7.43 (3H, m), 7.19-7.21 (2H, m), 7.07 (1H, dd), 6.90-7.00 (2H, m), 6.71-6.76 (4H, m), 6.39 (1H, s), 3.77 (4H, bs), 3.51-3.52 (2H m), 2.57-2.64 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.01-2.08 (2H, m), 1.35 (9H, s)	693.3
3	δ 9.10 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.35-8.62 (2H, m), 8.13 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.20-7.46 (10H, m), 7.0 (2H, d), 6.35 (1H, s), 5.83 (1H, bs), 5.02-5.05 (2H, m), 3.73 (2H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 2.38 (3H s), 1.27 (9H, s)	700.27
4	δ 9.12 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.13 (1H, t), 7.74-7.77 (1H, m), 7.34-7.51 (6H, m), 7.28 (1H, dd), 7.07 (2H, d), 6.40 (1H, s), 4.84 (1H, t), 3.54-3.58 (2H, m), 3.34 (2H, 在水訊號下隱藏), 2.43 (3H s), 1.33 (9H, s)	624.16
6	δ 10.50 (1H, bs), 10.04 (1H, bs), 9.50 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.49-7.53 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.20 (1H, d), 6.8-7.05 (3H, m), 6.88 (1H, s), 6.30 (1H, s), 3.81 (3H, s), 1.28 (9H, s)	631.14/633.03
7	(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ 8.75 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.48-7.53 (2H, m), 7.37 (3H, t), 7.21 (1H, d), 7.05-7.12 (1H, m), 6.98 (2H, d), 6.27 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.53-3.56 (2H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 1.22 (9H, s)	674.22/676.01
8	δ 11.97 (1H, bs), 10.57 (1H, s), 9.00-9.03 (2H, m), 8.30 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.43-7.45 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 6.86 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.16 (1H, s) 1.25 (9H, s)	617.13/618.79
9	δ 10.05 (1H, s), 9.32 (1H, s), 9.04 (1H, bs), 8.41 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.39-7.52 (5H, m), 7.28 (2H, d), 6.89 (2H, d), 6.34 (1H, s), 1.24 (9H, m)	(ES-) 597.29
11	δ 9.40 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.55 (1H, s), 7.93-7.96 (2H, m), 7.39-7.57 (8H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 6.35 (1H, s), 3.81 (3H, s), 1.28 (9H, s)	613.16
12	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.07-7.38 (6H, m), 6.88 (2H, d), 6.19 (1H, s), 5.99 (1H, s), 5.41-5.44 (1H, m), 4.48 (2H, d), 4.42 (2H, q), 3.80 (3H, s), 1.44 (3H t), 1.31 (9H, s)	639.27
13	δ 9.45 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.55 (1H, bs), 7.00-7.33 (7H, m), 6.82-6.89 (3H, m), 6.16 (1H, s), 4.28 (2H, d), 1.22 (9H, s)	597.16

14	δ 9.85 (1H, bs), 9.01 (1H, d), 8.54 (1H, m), 8.09 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.65-7.71 (2H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 6.91-6.93 (2H, m), 6.84 (2H, d), 6.17 (1H, s), 4.78 (1H, t), 4.28 (2H, d), 3.53-3.56 (2H, m), 3.43 (2H, 在水訊號下隱藏), 1.23 (9H, s)	(ES-)638.22
15	δ 9.07 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.01 (1H, bs), 7.69 (1H, s), 7.42-7.45 (4H, m), 7.18 (2H, m), 7.09 (2H, m), 7.01 (2H, m), 6.33 (1H, s), 5.49 (1H, bs), 4.81 (2H, bs), 3.82 (3H, s), 1.26 (9H, s)	(ES-) 581.13
16	δ 7.97 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.27-7.30 (2H, m), 7.12-7.17 (4H, m), 6.82-6.92 (4H, m), 6.14 (1H, s), 4.79 (2H, s), 4.25 (2H, d), 3.34-3.49 (1H, m), 1.20 (9H, s)	(ES-) 581.26
17	δ 9.73 (1H, s), 8.91 (1H, d), 8.05 (2H, d), 7.70 (1H, s), 7.30-7.33 (2H, m), 7.17-7.24 (4H, m), 6.93-6.96 (2H, m), 6.83 (2H, d), 6.14 (1H, s), 4.37 (2H, q), 4.26 (2H, d), 1.35 (3H, t), 1.20 (9H, s)	625.16
18	δ 9.79 (1H, bs), 9.21 (1H, bs), 8.30 (1H, bs), 7.93-7.96 (2H, m), 7.20-7.46 (8H, m), 6.89 (2H, bs), 6.32 (1H, bs), 5.48 (1H, bs), 4.79 (2H, s), 1.25 (9H, s)	585.1
21	(DMSO- d_6 +D ₂ O) δ 8.82 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.28-7.37 (3H, m), 7.15-7.20 (3H, m), 7.05 (1H, d), 6.93 (1H, d), 6.10 (1H, s), 4.26 (2H, s), 3.88-4.06 (3H, 與水訊號合併), 3.53-3.64 (2H, m), 1.21 (9H, s)	704.58/67706.3 7
23	δ 8.27 (1H, bs), 7.94 (1H, bs), 7.67 (1H, bs), 6.92-7.38 (10H, m), 6.18 (1H, bs), 4.26 (4H, bs), 3.51 (2H, 與水訊號部分地合併), 3.35 (2H, 在水訊號下隱藏), 1.22 (9H, s)	(ES-) 675.54/677.52
24	δ 9.45 (1H, bs), 8.43 (1H, bs), 7.98 (1H, bs), 7.61 (1H, bs), 7.41 (2H, bs), 7.11-7.30 (8H, m), 6.20 (1H, s), 4.35 (2H, s), 1.23 (9H, s)	647.52/649.43
26	δ 10.58 (1H, bs), 9.04 (1H, s), 8.90 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.44-7.46 (3H, m), 7.26 (2H, t), 7.02-7.09 (3H, m), 6.32 (1H, s), 4.36 (2H, q), 1.35 (3H, t), 1.26 (9H, s)	(ES-) 643.61/644.57
27	δ 10.56 (1H, bs), 9.02 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.44 (3H, bs), 7.01-7.27 (6H, m), 6.32 (1H, s), 5.49 (1H, bs), 4.80 (2H, s), 1.26 (9H, s)	(ES-) 601.77/603.24
28	δ 10.50 (1H, bs), 8.21 (1H, s), 8.02 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.66 (1H, bs), 7.40 (1H, bs), 7.14-7.28 (5H, m), 7.05 (1H, d), 6.88-6.92 (2H, m), 6.18 (1H, s), 4.86 (1H, bs), 4.27 (2H, d), 3.63 (3H, bs), 3.10-3.20 (4H, bs), 1.22 (9H, s)	688.32/690.33
29	δ 10.50 (1H, bs), 8.21 (1H, bs), 7.97 (1H, bs), 7.65 (1H, bs), 7.41 (1H, bs), 7.18-7.29 (6H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 6.92 (2H, bs), 6.18 (1H, bs), 4.28 (2H, bs), 3.82 (2H, bs), 2.72 (4H, bs), 2.56 (4H, 與溶劑訊號部分地合併), 1.23 (9H, s)	(ES-) 700.48/702.48
30	δ 10.51 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.67 (1H, bs), 7.41 (1H, d), 7.28-7.29 (2H, m), 7.12-7.23 (4H, m), 7.04 (1H, d), 6.91-6.92 (2H, m), 6.19 (1H, s), 4.32 (2H, s), 4.28 (2H, d), 4.03 (2H, q), 3.30 (2H, 與水訊號合併), 1.22 (9H, s), 1.14 (3H, t)	719.33/721.33
32	δ 10.51 (1H, bs), 8.22 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.17-7.29 (5H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 6.91-6.93 (2H, m), 6.19 (1H, s), 4.48 (1H, bs), 4.28 (2H, d), 3.82 (2H, s), 3.51 (2H, bs), 2.54 (2H, 與溶劑訊號部分地合併), 2.18 (3H, s), 1.23 (9H, s)	(ES-) 672.40/674.75

33	δ 8.16-8.21 (3H, m), 8.02 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.68-7.72 (2H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.40-7.43 (1H, m), 7.21-7.23 (2H, m), 5.41-5.43 (1H, m), 3.80 (4H, bs), 3.64 (4H, bs), 1.22 (9H, s)	670.95/672.88
34	δ 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.20-7.35 (5H, m), 7.10-7.12 (2H, m), 6.97-6.99 (1H, m), 6.22 (1H, s), 4.39 (2H, s), 4.27 (2H, d), 3.56 (3H, s), 3.42 (2H, s), 1.23 (9H, s)	705.04/707.04
36	δ 10.53 (1H, bs), 8.20 (1H, bs), 7.98-8.06 (1H, m), 7.69 (2H, bs), 7.40-7.52 (3H, m), 7.17-7.29 (4H, m), 6.91-7.06 (2H, m), 6.18 (1H, bs), 4.28 (2H, bs), 3.67-3.74 (8H, m), 1.22 (9H, s)	700.30/702.31
37	δ 10.50 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.26-7.29 (2H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 6.88-6.90 (2H, m), 6.19 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.28 (2H, d), 3.28 (3H, 與水訊號部分地合併), 2.29 (3H, s), 1.22 (9H, s)	645.31/647.20
38	δ 10.52 (1H, bs), 8.21 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.21-7.29 (3H, m), 7.14-7.16 (2H, m), 7.05 (1H, d), 6.93 (1H, t), 6.87 (1H, d), 6.19 (1H, s), 5.34 (1H, bs), 4.77 (2H, s), 4.29 (2H, d), 2.25 (3H, s), 1.23 (9H, s)	631.27/633.28
39	δ 10.52 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.14-7.28 (6H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 6.89-6.93 (2H, m), 6.20 (1H, s), 4.27-4.28 (4H, m), 3.57-3.63 (2H, m), 2.54 (3H, 與溶劑訊號合併), 1.23 (9H, s)	704.33/706.34
40	δ 10.51 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.03-7.29 (6H, m), 6.91 (2H, bs), 6.18 (1H, s), 4.28 (2H, bs), 3.74 (2H, s), 3.51 (4H, bs), 2.45 (4H, 與溶劑訊號部分地合併), 2.24 (3H, s), 1.22 (9H, s)	699.94/701.94
41	δ 8.97 (1H, d), 8.70 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.41 (2H, d), 7.16-7.33 (7H, m), 6.99 (1H, d), 6.69 (2H, d), 4.98 (1H, bs), 4.73-4.77 (1H, m), 3.59-3.83 (2H, m)	489.02
44	δ 8.88 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.21-7.23 (2H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 6.99 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.49 (1H, t), 4.31-4.39 (4H, m), 3.75 (3H, s), 1.35 (3H, t)	551.28/553.10
45	δ 8.90 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.71 (1H, bs), 7.44 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.23-7.24 (2H, m), 6.99 (1H, d), 6.54 (2H, s), 6.49 (1H, t), 6.00 (1H, s), 4.31-4.39 (4H, m), 3.65 (6H, s), 1.35 (3H, t)	547.31
47	δ 9.96 (1H, bs), 9.56 (1H, bs), 8.90 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.76 (1H, bs), 7.59-7.64 (2H, m), 7.52 (2H, d), 7.26 (1H, d), 7.06 (2H, d), 4.37 (2H, d), 1.35 (3H, t)	(ES-) 573.26/575.34
48	δ 8.52 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.10-7.21 (3H, m), 6.92-9.98 (2H, m), 6.52 (1H, t), 4.74 (2H, s), 4.31 (2H, d), 3.76 (3H, s), 3.29 (3H, 與水訊號部分地合併), 2.19 (3H, s)	(ES-) 535.41/537.43
49	δ 9.05 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.42-7.49 (3H, m), 7.30 (1H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 6.94 (1H, d), 6.74 (1H, bs), 4.73 (2H, s), 4.36 (2H, bs), 3.29 (3H, 與水訊號部分地合併), 2.29 (3H, s)	575.23/577.21
50	δ 9.45 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.18 (2H, m), 6.92 (2H, m), 6.29 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.36 (2H, d), 3.29 (3H, 與水訊號部分地合併), 2.29 (3H, s), 1.24 (9H, s)	520.35

56	δ 10.51 (1H, bs), 8.20 (1H, bs), 7.88 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.4 (1H, d), 7.30-7.28 (3H, m), 7.22 (1H, dd), 7.14-7.19 (2H, m), 7.04 (1H, d), 6.90-6.92 (2H, m), 6.18 (1H, s), 4.81 (2H, s), 4.28 (2H, d), 3.36 (2H, 與水訊號部分地重疊), 1.22 (9H, s), 1.02 (1H, m), 0.43-0.46 (2H, m), 0.14-0.16 (2H, m)	671.06/673.01
63	δ 10.60 (1H, bs), 8.33 (1H, bs), 7.98 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.32-7.18 (5H, m), 7.08 (1H, d), 7.02 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.19 (1H, s), 4.86 (2H, bs), 4.26 (2H, d), 3.57 (2H, q), 1.22 (9H, s), 1.13 (3H, t)	645.05/646.98
64	δ 10.49 (1H, bs), 9.39 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.68 (1H, s), 6.90-7.39 (10H, m), 6.15 (1H, s), 4.27 (2H, d), 2.41 (3H, s), 1.21 (9H, s)	667.95/669.91
65	δ 10.51 (1H, bs), 8.21 (1H, bs), 8.02 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.28-7.15 (6H, m), 7.05 (1H, d), 6.93 (1H, d), 6.18 (1H, s), 5.75 (1H, s), 4.54 (1H, s), 4.28 (2H, d), 3.74 (1H, s), 3.47 (1H, bs), 2.74 (2H, bs), 2.12 (2H, bs), 1.67 (2H, bs), 1.37 (2H, m), 1.22 (9H, s)	699.99/700.99
67	δ 8.89 (1H, d), 8.24 (1H, bs), 8.02 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.46-7.20 (9H, m), 6.95 (2H, m), 6.20 (1H, s), 4.36-4.29 (4H, m), 1.35 (3H, s), 1.23 (9H, s)	608.97
68	δ 8.90 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.29 (1H, t), 7.22-7.19 (2H, m), 6.96 (1H, d), 6.21 (1H, bs), 5.97 (1H, bs), 4.37 (2H, q), 4.24 (2H, d), 2.93 (2H, d), 1.37-1.34 (5H, m), 0.81 (3H, t)	453.01
69	δ 8.98 (1H, bs), 8.91 (1H, d), 8.04 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.29-7.18 (3H, m), 6.94 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.43 (1H, bs), 4.37 (2H, q), 4.24 (2H, d), 3.63 (1H, bs), 3.17 (2H, m), 2.90 (2H, t), 1.89-1.86 (2H, m), 1.56-1.53 (2H, m), 1.35 (3H, t)	494.01
70	δ 10.50 (1H, bs), 8.95-8.91 (2H, m), 8.82 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.04 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.05-6.97 (2H, m), 6.87 (1H, d), 6.33 (1H, s), 4.37 (2H, q), 1.35 (3H, t), 1.25 (9H, s)	(ES-) 643.05
74	δ 8.96 (1H, bs), 8.19 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.32-7.18 (7H, m), 6.97 (1H, d), 6.91 (1H, s), 4.36 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.53 (4H, bs), 3.03 (3H, s), 2.45 (4H, bs), 1.21 (9H, s)	692.95
78	δ 10.49 (1H, bs), 8.89 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.27-7.23 (4H, m), 7.07-6.96 (4H, m), 6.24 (1H, s), 4.24 (2H, d), 3.89 (3H, s), 1.25 (9H, s)	644.94/646.89
79	δ 10.36 (1H, bs), 8.89 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.22-7.13 (4H, m), 7.04-7.02 (2H, m), 6.95 (1H, m), 6.15 (1H, s), 4.37 (2H, q), 4.24 (2H, d), 1.36 (3H, t), 1.33 (9H, s)	677.08/678.28

藥學組成物

在另一具體實施例中，本發明提供包含治療有效量的一或更多的結構式(I)化合物的藥學組成物。儘管直接而無任何配方地以單獨地或組合地給藥治療有效量的結構式(I)化合物是有可能的，以包括藥學上可接受賦形劑/佐劑或載體以及至少一個活性成分的藥物劑型形式的化合物進行給藥為普遍的做法。這些劑

量形式可由包括口服、局部、經皮、皮下、肌肉內、靜脈內、腹膜內、鼻腔內、肺（**pulmonary**）等的各種途徑給藥。

口服組成物可以是固體或液體劑量形式的形式。固體劑量形式可包括丸劑、泡袋劑（**pouch**）、粉劑（**sachet**）或例如片劑、多微粒單位、膠囊（軟與硬明膠）等的不連續單位。液體劑量形式可以是酏劑、懸浮液、乳化液、溶液、糖漿等的形式。預定作為口服使用的組成物可根據本領域已知的任何製造組成物的方法製備，並且這種藥學組成物除了活性成分之外可包含例如稀釋劑、崩解劑、黏著劑、增溶劑、潤滑劑、滑動劑、表面活性劑、助懸劑、乳化劑、螯合劑、穩定劑、香料、甜味劑、色素等的賦形劑。合適賦形劑的一些範例包括乳糖、纖維素以及其衍生物(例如，微晶形纖維素、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素與乙基纖維素)、磷酸氫鈣、甘露醇、澱粉、明膠、聚乙烯醇咯烷酮、像是阿拉伯膠、黃耆膠、黃原膠、藻膠及其衍生物的各種樹膠、山梨糖醇、葡萄糖、木糖醇、硬脂酸鎂、滑石、膠體二氧化矽、礦物油、甘油單硬脂酸酯、甘油合成酯、澱粉羥乙酸鈉、交聯聚維酮（**cross povidone**）、交聯羧甲基纖維素、各種乳化劑如聚乙二醇、山梨醇、脂肪酸酯、聚乙二醇烷基醚、糖酯、聚氧乙烯聚氧丙基嵌段共聚物、聚不飽和脂肪酸單酯、雙酯及其混合物。

根據本發明之鼻腔內或肺組成物可以適合用於鼻腔給藥的液體或固體或半固體組成物的形式。液體組成物可為水溶液、非水溶液的組成物、懸浮液或乳化液，固體組成物可以粉末與類似物的形式，而半固體組成物可以膠體與類似物的形式。鼻腔/肺組成物亦可形成原位凝膠（**in-situ gel**）。該鼻腔或肺組成物包括可選地具有一或更多合適賦形劑的結構式(I)化合物，該賦形劑是選自原位膠凝劑、黏膜附著劑、聚合物、保濕劑、緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、防腐劑、增稠劑、溶劑、共溶劑、滲透增強劑、螯合劑、黏度調整劑、甜味劑、氣味遮蔽劑、增溶劑、調味劑、乳化劑與等滲劑。

注射用之無菌組成物可根據傳統醫藥實務的方式配製，是藉由將活性物質溶解或懸浮在載體中，而載體可如注射用水、**N**-甲基-2-吡咯烷酮、丙二醇和其他乙二醇、醇類、像是芝麻油、椰子油、花生油、棉花籽油之類的天然植物油、或像是油酸乙酯或其類似物之類的合成脂肪載體。如果需要的話，也可添加緩衝劑、抗氧化劑、防腐劑、例如纖維素衍生物、胜肽、多肽和環糊精之類的複合劑及其類似物。

除了立即釋放的劑型之外，尚能有緩慢、延遲或控制釋放的活性成分的劑型。

能夠達到治療效果所需的活性成分含量當然可隨特定化合物、給藥途徑、治療主體、待治療的特定失調或疾病而變化。本發明之化合物能以每日**0.0005**至**100**毫克/公斤的劑量以口服、吸入或腸胃外的方式給藥，較佳為每日以**0.0005**至**50**毫克/公斤的劑量給藥，更佳為每日**0.001**至**20**毫克/公斤的劑量，最佳為每日**0.001**至**10**毫克/公斤的劑量。用於成年人的劑量範圍一般為每日**5 µg**至**5 g**，較佳劑量範圍為每日**10 µg**至**2 g**。

以不連續單位提供的呈現劑型可方便地包含以有效果的這種劑量或是多個相同劑量之本發明的化合物量，例如包含**5 µg**至**1000 mg**的單位。

在另一具體實施例中，本發明提供了治療過敏性與非過敏性的氣道疾病之方法，該方法是藉由給藥治療有效量的結構式(I)化合物予對其有需要的包括人類的哺乳動物。過敏性與非過敏性的氣道疾病包括過敏性與非過敏性的氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病（**COPD**）、鼻炎、慢性支氣管炎、肺氣腫、或例如咳嗽、哮喘或呼吸困難之類的類氣喘症候群。

本發明的較佳具體實施例為藉由給藥治療有效量的結構式(I)化合物予對其有需要的包括人類的哺乳動物來治療慢性阻塞性肺臟疾病與氣喘的方法。

本發明的最佳具體實施例為藉由給藥治療有效量的結構式(I)化合物予對其有需要的包括人類的哺乳動物來治療慢性阻塞性肺臟疾病的方法。

本發明的另一具體實施例為結構式(I)化合物用於製備治療過敏性與非過敏性氣道疾病之藥劑的用途。

本發明的較佳具體實施例為結構式(I)化合物用於製備治療慢性阻塞性肺臟疾病與氣喘之藥劑的用途。

本發明的最佳具體實施例為結構式(I)化合物用於製備治療慢性阻塞性肺臟疾病之藥劑的用途。

生物測試：

生物 範例1：體外研究

p38 α MAPK 活性的抑制：時間解析螢光共振能量轉移激酶標準分析 (TR-FRET 分析)

以DMSO預混合不同濃度的本發明之化合物。藉由在孔中混合作為載體/化合物的0.5%-1.0% DMSO與純化的重組人類p38 α MAPK (Millipore, USA) 以起始試驗、並且於RT下培養15分鐘。其後，將30 nM 生物素化的GST-ATF2 (活化轉錄因子2) 與100 μ M ATP加入至包含反應混合物的孔中、接著於RT下再培養 60分鐘。經由10 mM EDTA以及包含以鎘螯合物標記的抗磷酸蘇胺酸ATF2抗體 (Perkin Elmer, USA) 與APC (別藻藍蛋白) 標記的鏈親和素的偵測試劑加入至反應混合物，將其進一步地於室溫下培養60分鐘以終止反應。使用Envision多模式讀取儀 (Perkin Elmer) 測量基質 (GST-ATF2) 的磷酸化程度。經由測定特定鎘665 nm能量轉移訊號對參考615 nm訊號的比率來計算p38 激酶活性的抑制百分比。將結果總結於表2。

表 2

化合物編號	濃度	P38 α 抑制作用
1	1 μ M	+++
2	1 μ M	++++
3	1 μ M	+++
4	1 μ M	+++++
5	1 μ M	++
6	1 μ M	+++++
7	1 μ M	++++
8	1 μ M	+++++
9	1 μ M	+++++
10	1 μ M	+++++
11	1 μ M	++
12	1 μ M	+++++
13	1 μ M	+++++
14	1 μ M	+++++
15	1 μ M	++++
16	1 μ M	+++++
17	1 μ M	+++++
18	1 μ M	+++
19	1 μ M	+++++
20	1 μ M	+++++
21	1 μ M	+++++
22	1 μ M	+++++
23	1 μ M	+++++
24	1 μ M	+++
25	100nM	++++
26	1 μ M	+
27	1 μ M	++++
28	1 μ M	+++++
29	1 μ M	+++++
30	1 μ M	+++++
31	100nM	+++++
35	1 μ M	+++++
37	1 μ M	+++++
38	1 μ M	+++++
40	1 μ M	+++++
41	1 μ M	+
42	1 μ M	+
43	1 μ M	+
44	1 μ M	+++

45	1μM	+
46	1μM	+
47	1μM	+
48	1μM	++++
49	1μM	+++++
50	1μM	+++++
56	1μM	++++
64	1μM	++++
65	1μM	++++
67	1μM	++++
74	1μM	++++

標準：+++++ =抑制≥80% ≤100%; ++++ =抑制≥60% <80%; +++=抑制≥40% <60%; ++ = 抑制≥20% <40%; + =抑制<20%

觀察：體外數據顯示本發明之化合物有效抑制p38 MAPK 活性。

生物範例2：體內研究

在動物的氣道發炎模式中化合物的體內效能評估：

使用菸草煙霧誘發的氣道發炎模式於化合物的體內功效。許多研究者已使用齧齒動物中的急性菸草煙霧（TS）曝露作為氣道發炎模式，用於COPD抗發炎療法的快速篩檢（*J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 324(3) : 921-9; *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 332(3) : 764-75; *Journal of Inflammation* 2013, 10(Suppl 1) : 31 and *Eur Respir J Suppl* 2006; 663s:3850）。鑑於其作為COPD主要病因的地位，使用TS曝露的動物模式似乎將是進行調查的合理選擇（*Respir Res.* 2004; 2;5: 18）。

A：急性老鼠氣道發炎模式之功效研究

將小鼠曝露於丙烯酸室的菸草煙霧（TS）中。將動物分別於第1日、第2日、第3日曝露於8、12、16支香煙的TS中。從第4日起直到第11日，將動物曝露於每日20支香煙的TS中。於小鼠11日曝露在TS中，觀察到相較於曝露在空氣中的控制組小鼠，顯著的發炎性細胞主要為嗜中性球補充至肺部（BALF嗜中性球程度，在空氣控制組零 vs 煙霧曝露載體組93.8±11.7 * 10³細胞/動物）。

經由在室中全身噴霧曝露25分鐘來達成測試化合物的肺部輸送。將小鼠分成不同的劑量群組並且在室中以載體或編號22化合物（0.3 mg/ml）或編號22化合物（3 mg/ml）或編號31化合物（0.3 mg/ml）或編號31化合物（1.0 mg/ml）曝露25分鐘。在室中將總量3.5 ml的載體或測試化合物配方（以Malvern Mastersizer®之D90 < 5 μm的懸浮液配方）霧化以超過25分鐘的期間供予各自的群組。從第6日至第11日，將測試化合物在TS曝露之前2小時給藥。在最後的TS曝露後24小時，進行支氣管灌注（BAL）。使用導管將動物的氣管插管。使用磷酸鹽緩衝液（PBS）作為灌洗液。將體積0.5 ml輕輕灌入、抽出並收集在置於冰上的微量離心管中。將此程序進一步地重複2次。

藉由離心與上清液分離，以將灌洗液體與細胞分離。將細胞團塊重新懸浮於已知體積的PBS中。使用Turk溶液染色等分試樣中的細胞，並且藉由使用血球計在顯微鏡下計數Turk染色的等分試樣以計算總細胞數。

將剩餘的細胞懸浮液再懸浮，並且使用cyto離心技術（Cytospin 4, Thermo Shandon）製備切片。接著將切片以甲醇固定、風乾並以May Grunwald Giemsa染劑染色。於光學顯微鏡法下，使用標準形態技術計數與鑑別多達300個細胞。

以每個動物的數據、以及對每個群組計算的平均數值來呈現所有結果。針對編號22及31化合物治療群組對載體群組計算嗜中性球的抑制百分比。結果總結於下：

編號22及31化合物對支氣管灌洗液（BAL Fluid）中香煙煙霧誘發的嗜中性球累積的效果。

表 3

治療	濃度	曝光時間（分鐘）	嗜中性球 （*10 ³ 細胞/動物）	% 抑制
載體	NA	25	93.8±11.7	

編號 22 化合物	0.3 mg/ml	25	71.2±13.6	24
	3 mg/ml	25	35.2±3.7	62
載體	NA	25	100.0±18.7	
編號 31 化合物	0.3 mg/ml	25	40.3±6.2	60
	1.0 mg/ml	25	20.4±3.8	80

數值為平均±SEM；NA：不適用

觀察：觀察到發現本發明之化合物在為肺發炎指數之嗜中性球流入的抑制方面是有效果的。這些結果指出本發明之化合物具有肺抗發炎活性。

B. (I) 在急性豚鼠氣道發炎模式之功效研究

將豚鼠曝露於丙烯酸室的菸草煙霧（TS）中。將動物分別於第1日、第2日、第3日曝露於5、10、15支香煙的TS中。從第4日起直到第11日，將動物曝露於每日15支香煙的TS中。於豚鼠曝露在TS 11日中，觀察到相較於曝露在空氣中的控制組豚鼠，主要為嗜中性球顯著的發炎性細胞補充至肺部（BALF嗜中性球程度，在空氣控制組 $0.23 \pm 0.052 \times 10^6$ vs 煙霧曝露載體組 $3.5 \pm 0.62 \times 10^6$ 細胞/動物）。

經由在室中全身噴霧曝露75分鐘來達成測試化合物的肺部輸送。將豚鼠分成不同的劑量群組並且在室中以載體或編號31化合物（6 mg/ml）曝露75分鐘。在室中將總量7.0 ml的載體或測試化合物配方（以Malvern Mastersizer® 之D90 <5 μm的懸浮液配方）霧化以超過75分鐘的期間供予各自的群組。從第6日至第11日，在TS曝露之前2小時給藥測試化合物。在最後的TS曝露後24小時，進行支氣管灌注（BAL）。

使用導管將動物的氣管插管。使用磷酸鹽緩衝液（PBS）作為灌洗液。將5.0 ml體積輕輕灌入、抽出並收集在置於冰上的微量離心管中。重複此程序另外的5次。

經由離心與上清液分離以將灌洗液體與細胞分開。將細胞團塊重新懸浮於已知體積的PBS中。使用Turk溶液染色等分試樣中的細胞，並且使用血球計在顯微鏡下計數Turk 染色的等分試樣以計算總細胞數。

將剩餘的細胞懸浮液再懸浮，並且使用cyto離心技術（Cytospin 4, Thermo Shandon）製備切片。接著將切片以甲醇固定、風乾並以May Grunwald Giemsa 染劑染色。於光學顯微鏡法下，使用標準形態技術進行計數與鑑別多達300個細胞。

以每個動物的單獨數據、以及對每個群組計算的平均數值來呈現所有結果。計算編號31化合物治療群組對載體群組的嗜中性球抑制百分比。結果總結於下：

治療組編號31化合物對在BAL液體中香煙煙霧誘發的嗜中性球累積的效果。

表 4

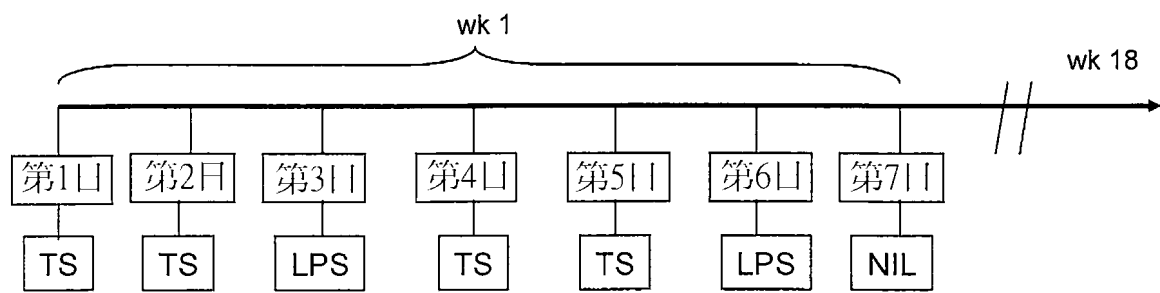
治療	濃度	曝光持續時間（分鐘）	嗜中性球（*10 ⁶ 細胞/動物）	% 抑制
載體	NA	75	3.5±0.62	
編號 31 化合物	6 mg/ml	75	1.8±0.28	48

數值為平均±SEM；NA：不適用

觀察：觀察到發現本發明之化合物在豚鼠氣道發炎模式中為肺發炎指數之嗜中性球的抑制方面是有效的。這些結果指出本發明之化合物具有肺抗發炎活性。

(II) 在豚鼠的COPD慢性模式之功效研究

將豚鼠曝露於丙烯酸室的菸草煙霧（TS）與LPS中。以下列方式提供一星期的TS與LPS的曝露，總共18星期。



經由在室中全身噴霧曝露75分鐘來達成測試材料的肺部輸送。將豚鼠分成不同的劑量群組並且曝露在載體或編號31化合物（2 mg/ml）。在室中將總量7.0 ml的載體或測試編號31化合物（以Malvern Mastersizer® 之D90 < 5 μ的懸浮液配方）霧化以超過75分鐘的期間供予各自的群組。從第9週至第18週，將編號31化合物每日一次在TS/LPS曝露之前2小時給藥。將控制組動物曝露於室內空氣而不是TS、以及PBS而不是LPS。在最後的TS曝露後24小時進行每個動物的肺功能與支氣管灌注（BAL）。

使用PFT技巧（BUXCO, USA）進行麻醉與氣管切開的動物之肺功能評估，以測定各種參數，例如功能肺餘容量（FRC）、肺餘體積（RV）、壓力體積以及流量體積的關係。

使用導管將動物的氣管插管。使用磷酸鹽緩衝液（PBS）作為灌洗液。將體積5.0 ml 輕輕灌入、抽出並收集在置於冰上的微量離心管中。將此程序進一步地重複5次。

經由離心與上清液分離以將灌洗液體與細胞分開。將細胞團塊重新懸浮於已知體積的PBS中。使用Turk溶液染色等分試樣中的細胞，並且藉由使用血球計在顯微鏡下計數Turk 染色的等分試樣以計算總細胞數。

將剩餘的細胞懸浮液重新懸浮，並且使用cyto離心技術（Cytospin 4, Thermo Shandon）製備切片。接著將切片以甲醇固定、風乾並以May Grunwald Giemsa 染劑染色。於光學顯微鏡法下，使用標準形態技術進行計數與鑑別多達300個細胞。

在收集BALF之後，將肺於固定的壓力下使用中性緩衝福馬林固定，進一步地用於組織病理學分析。將蘇木精與伊紅染色的切片用於肺部發炎細胞流入與肺泡和上皮發炎變化的評估。使用過碘酸-雪夫-澱粉酶（**periodic acid-Schiff-diastase**）染色的切片以評估黏蛋白分泌細胞，並且將梅森三色（**Masson’s trichome**）染色切片用於薄壁組織中的膠原纖維的評估。

以每個動物各自的數據、以及對每個群組計算的平均數值來呈現所有結果。計算編號31化合物治療群組對載體群組的嗜中性球抑制百分比。結果總結於下：

A. 編號31化合物對豚鼠中BALF液發炎性細胞注入的治療效果。

表 5

治療	濃度 (mg/ml)	曝光時間(分鐘)	嗜中性球 (*10 ⁶ 細胞)	% 抑制 ⁿ
空氣	NA	NA	2.8±0.49	
載體	NA	75	6.9±1.3	
編號 31 化合物	2	75	3.3±0.71	52

數值為平均±SEM；NA：不適用

B. 編號31化合物對肺功能參數、功能肺餘容量（FRC）、肺餘體積（RV）、吸氣容量（IC）至肺總容量（TLC）比率以及總肺阻力（R_L）的治療效果於第1圖與第2圖中提供（數值為平均±SEM）。

C. 編號31化合物對肺部重塑的治療效果，經由黏蛋白分泌細胞的數目，使用之肺組織與黏液分泌的組織病理學分析的綜合評分來評估。

表 6

	濃度 (mg/ml)	綜合評分 (範圍)	黏液分泌細胞平均數目/10 高倍視野 (範圍)
載體	NA	1 (0.5 至 1.6)	396 (291-590)
編號 31 化合物 (2 mg/ml)	2	0.4 (0.1 至 0.5)	301 (190-420)

NA：不適用

觀察：在慢性的**COPD**模式中，本發明之化合物在湧入肺組織的嗜中性球的減少上發揮了顯著效果，顯著地改善肺功能並且避免與**COPD**相關聯的肺重塑方面。



申請日：

IPC分類：

I648282

【發明摘要】

【中文發明名稱】 新熔合咪唑苯并噻唑化合物

【英文發明名稱】 Novel Fused Imidazobenzothiazole Compounds

【中文】

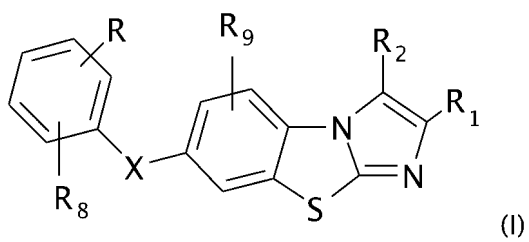
本發明與新的熔合咪唑苯并噻唑衍生物、其藥學上可接受鹽類、以及其異構物、立體異構物、構型異構物、構形物、互變異構物、同素異形體、水合物、溶劑化物以及N氧化物有關。本發明亦包含該化合物的藥學上可接受組成物以及製備新化合物的步驟。本發明進一步與上述化合物在用於藥品之藥劑製備的用途有關。

【英文】

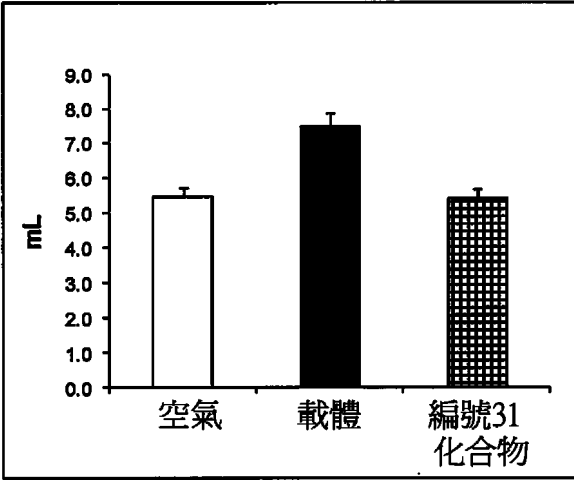
The present invention relates to novel fused Imidazobenzothiazole derivatives, their pharmaceutically acceptable salts, and their isomers, stereoisomers, atropisomers, conformers, tautomers, polymorphs, hydrates, solvates and N-oxide. The present invention also encompasses pharmaceutically acceptable compositions of said compounds and process for preparing novel compounds. The invention further relates to the use of the above-mentioned compounds for the preparation of medicament for use as pharmaceuticals.

【指定代表圖】 無

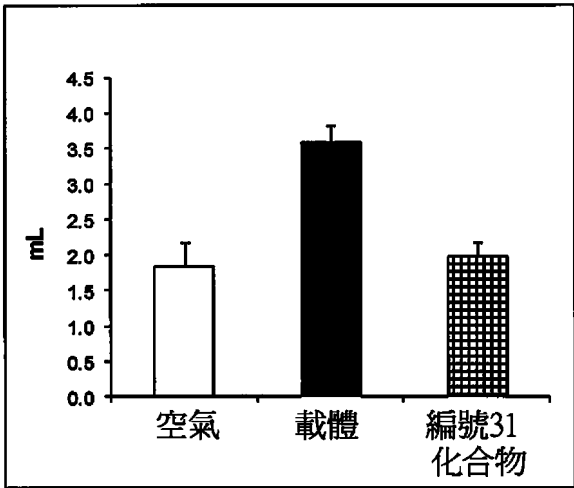
【特徵化學式】



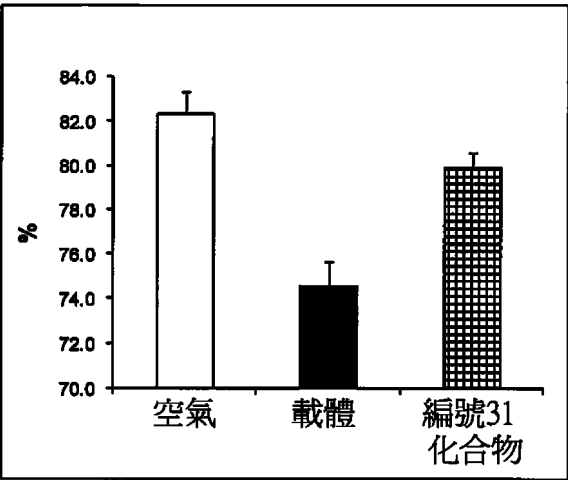
【發明圖式】



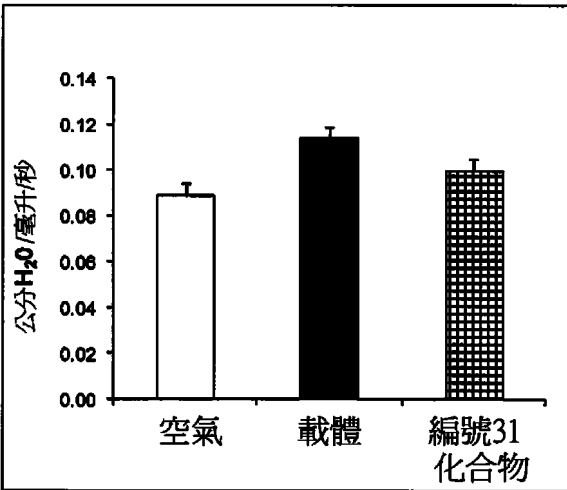
【第1a圖】



【第1b圖】



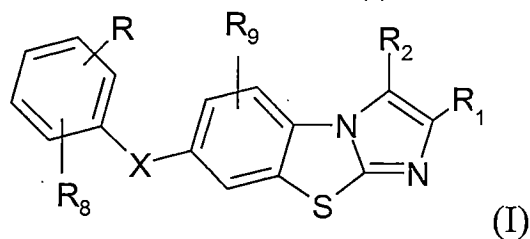
【第2a圖】



【第2b圖】

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種結構式(I)的化合物，



其藥學上可接受鹽類、以及其立體異構物、構型異構物、構形物、互變異構物、同素異形體、水合物、溶劑化物以及N氧化物；

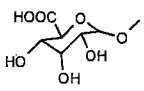
其中，

X是選自O、S(O)_n、NH 以及 N(C₁-C₃)烷基；

R₁ 及 R₂ 是獨立地選自氫、A、CHO、C=N-OH、C=N-O-(C₁-C₆)烷基、CH₂OH、CH₂R₃、N(R₅)CO₂R₄、CH₂-鹵素、NR₅R₆、N(R₅)C(O)-A、N(R₅)S(O)_m-A、N(R₅)C(O)N(R₅)-A、N(R₅)C(S)N(R₅)-A、C(O)NR₅R₆、CO₂R₇、C(O)-A、CH(OH)-A、C(CH₃)=N-OH、C(CH₃)=N-O-(C₁-C₆)烷基、C(O)CH₂-鹵素以及C(O)CH₂R₃；

R是獨立地選自氫、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₀)碳環、CN、CHO、C(O)-A、C(CH₃)=N-OH、C(CH₃)=N-O-(C₁-C₆)烷基、C(O)CH₂-鹵素、C(O)CH₂R₃、NR₅R₆、N(R₅)C(O)-A、N(R₅)S(O)_m-A、N(R₅)C(O)O-A、N(R₅)C(O)N(R₅)-A、N(R₅)C(S)N(R₅)-A、CO₂R₇、C(O)N(R₅)-A、(C₁-C₆)烷基-OR₇、(C₁-C₆)烷基-鹵素、(C₁-C₆)烷基-N₃、(C₁-C₆)烷基-NR₅R₆、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)C(O)-A、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)S(O)_m-A、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)C(O)O-A、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)C(O)N(R₅)-A、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)C(S)N(R₅)-A 以及 (C₁-C₆)烷基-OC(O)N(R₅)-A；

A是獨立地選自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₀)碳環、(C₆-C₁₀)芳基、5至14元雜芳基與3至14元雜環基，該(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₀)碳環、(C₆-C₁₀)芳基、5至14元雜芳基與3至14元雜環基可選地以獨立地選自鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₀)碳環、(C₆-C₁₀)芳基、5至14元雜芳基、3至14元雜環基、羥基、CF₃、OCF₃、O(C₁-C₆)烷基、O-(C₃-C₁₀)

碳環、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -鹵素、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 NR_5R_6 、 CO_2R_7 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_5)-\text{A}$ 、 $\text{N}(\text{R}_5)\text{S}(\text{O})_m-\text{A}$ 、 SH 、 $\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}_5)-\text{A}$ 、 CN 、 CHO 、 (C_1-C_6) 烷基- OR_7 、 (C_1-C_6) 烷基-鹵素以及 (C_1-C_6) 烷基- NR_5R_6 的1-3個取代基取代，其中每個 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基或5至14元雜芳基可進一步地可選地以獨立地選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 碳環、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、5至14元雜芳基、3至14元雜環、羥基、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 碳環、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -鹵素、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_3$ 、 NR_5R_6 、 CO_2R_7 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_5)-\text{A}$ 、 $\text{N}(\text{R}_5)\text{S}(\text{O})_m-\text{A}$ 、 SH 、 $\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}_5)-\text{A}$ 、 CN 、 OSO_3H 、 CHO 、 (C_1-C_6) 烷基- OR_7 、 (C_1-C_6) 烷基-鹵素、 (C_1-C_6) 烷基- NR_5R_6 以及  的1-3個取代基取代；

R_3 是獨立地選自 $\text{O}-\text{A}$ 、 NR_5R_6 、 $\text{S}(\text{O})_n-\text{A}$ 、 $\text{S}(\text{O})_n-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $\text{S}(\text{O})_n-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- OH 、 $\text{S}(\text{O})_n-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- CO_2H 、 $\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})-\text{A}$ 、 $\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{A}$ 、 $\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_5)-\text{A}$ 、 $\text{N}(\text{R}_5)\text{S}(\text{O})_m-\text{A}$ 、 $\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})-(3 \text{ 至 } 14 \text{ 元 })$ 雜環以及 $\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_5)-\text{A}$ ；

R_4 為氫或 A ；

R_5 是獨立地選自氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 碳環以及 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 碳環；

R_6 是獨立地選自氫、 A 、 (C_1-C_6) 烷基- OH 、 (C_1-C_6) 烷基- $\text{NR}_5'\text{R}_6'$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 (C_1-C_6) 烷基-(3至14元)雜環以及 (C_1-C_6) 烷基-(5至14元)雜芳基；或

R_5 與 R_6 或 R_5' 與 R_6' 與其附接至的氮一起可形成3至8元的單環或8至12元的雙環的雜環之環，其中環是可選地包含選自 O 、 S 或 N 的一額外雜原子，且該環可選地以一或更多 R_9 或 R_{10} 取代基取代，該環的氮亦可形成 N 氧化物，在雙環的雜環系統中，該環可以螺（spiro）或熔合（fused）的方式彼此附接；

R_7 為氫或 A ；

每個 R_8 為獨立地 1-2 個取代基，且每個取代基是選自氫、鹵素、A、CN、CHO、C(O)-A、C(O)CH₂-鹵素、C(O)CH₂R₃、羥基、CF₃、OCF₃、NR₅R₆、N(R₅)C(O)-A、N(R₅)S(O)_m-A、C(O)N(R₅)-A、O-(C₁-C₆)烷基、O-(C₃-C₁₀)碳環、S(O)_n-A 以及 S(O)_mN(R₅)-A，其中 R 與 R_8 不同時為氫；

R_9 是獨立地選自氫、鹵素、A、羥基、CF₃、OCF₃、O(C₁-C₆)烷基、O-(C₃-C₁₀)碳環、NO₂、C(O)-A、C(O)CH₂-鹵素、C(O)CH₂R₃、NR₅R₆、N(R₅)C(O)O-A、N(R₅)C(O)N(R₅)-A、N(R₅)C(S)N(R₅)-A、CO₂R₇、C(O)N(R₅)-A、CN、CHO、(C₁-C₆)烷基-OR₇、(C₁-C₆)烷基-鹵素、(C₁-C₆)烷基-(C₆-C₁₀)芳基、(C₁-C₆)烷基-NR₅R₆、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)C(O)O-A、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)C(O)N(R₅)-A、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)C(S)N(R₅)-A、(C₁-C₆)烷基-OC(O)N(R₅)-A 以及 N(R₅)S(O)_m-A；

R_{10} 是選自氫、鹵素、A、羥基、(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₁₀)碳環、(C₁-C₆)烷基-(C₆-C₁₀)芳基、C(O)-A、CO₂R₇、C(O)N(R₅)-A、C(O)(C₁-C₆)烷基-A、氧代、硫基、=N-OH、=N-O-(C₁-C₆)烷基、O-(C₁-C₆)烷基、O-(C₃-C₁₀)碳環、O-(C₆-C₁₀)芳基、O-(5至14元)雜芳基、S(O)_n-A、NR₅R₆、N(R₅)C(O)-A、N(R₅)C(O)O-A、N(R₅)C(O)N(R₅)-A、N(R₅)S(O)_m-A、N(R₅)C(O)-(3至14元)雜環 以及 N(R₅)C(S)N(R₅)-A；

m 為 1 或 2；

n 為 0、1 或 2。

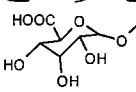
【第2項】如申請專利範圍第1項所述的結構式(I)的化合物，其中；

X 為 O、NH 或 S(O)_n；

R_1 與 R_2 是獨立地選自氫、A、CHO、CH₂OH、CH₂R₃、CH₂-鹵素、N(R₅)CO₂R₄、C(O)NR₅R₆、CO₂R₇ 以及 C(O)-A；

R 是獨立地選自 CN、CHO、C(O)-A、NR₅R₆、N(R₅)C(O)-A、N(R₅)C(O)O-A、N(R₅)C(O)N(R₅)-A、C(O)N(R₅)-A、(C₁-C₆)烷基-OR₇、(C₁-C₆)烷基-鹵素、(C₁-C₆)烷基-N₃、(C₁-C₆)烷基-NR₅R₆、(C₁-C₆)烷基-N(R₅)C(O)-A、(C₁-C₆)烷基

$-N(R_5)C(O)O-A$ 、 (C_1-C_6) 烷基 $-N(R_5)C(O)N(R_5)-A$ 以及 (C_1-C_6) 烷基 $-OC(O)N(R_5)-A$ ；

A 是獨立地選自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 碳環、 (C_6-C_{10}) 芳基、(5 至 14 元) 雜芳基與 (3 至 14 元) 雜環，該 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基或 (5 至 14 元) 雜芳基可進一步地以獨立地選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 碳環、 (C_6-C_{10}) 芳基、(3 至 14 元) 雜環基、羥基 CF_3 、 $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $N(R_5)S(O)_m-A$ 以及 (C_1-C_6) 烷基- OR_7 的 1-3 個取代基取代，每個 (C_6-C_{10}) 芳基可進一步地以獨立地選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、羥基、 OSO_3H 、 $O(C_1-C_6)$ 烷基以及  的 1-3 個取代基取代；

R_3 是獨立地選自 $O-A$ 、 NR_5R_6 、 $S(O)_n-A$ 、 $S(O)_n-(C_1-C_6)$ 烷基- $CO_2(C_1-C_6)$ 烷基以及 $S(O)_n-(C_1-C_6)$ 烷基- OH ；

R_4 為氫或 A；

R_5 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R_6 是獨立地選自氫、A、 (C_1-C_6) 烷基- OH 、 $CH(CH_2OH)-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $CH(CH_2OH)_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基- (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_6) 烷基-(3 至 14 元) 雜環以及 (C_1-C_6) 烷基-(5 至 14 元) 雜芳基；或

R_5 與 R_6 與其附接至的氮一起可形成 3 至 8 元的單環雜環之環，該環可包含選自 O、S 與 N 的額外雜原子，並且該環是以 R_9 取代；該環的氮亦可形成 N 氧化物；

R_7 為氫或 A，A 為 (C_1-C_6) 烷基；

R_8 為氫或 A，A 為 (C_1-C_6) 烷基；

R_9 為氫、羥基或 A，A 為 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0；

m 為 2。

【第 3 項】一種化合物，該化合物是從由下列組成的群組選出：

7-[4-({[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-N-[2-(嗎啉-4-基)乙基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-甲醯胺、

7-[4-({[3-叔丁基-1-(4-甲基苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-N-[2-(嗎啉-4-基)乙基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-甲醯胺、

7-[4-({[3-叔丁基-1-(4-甲基苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-N-(2-羥基-1-苯乙基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-甲醯胺、

7-[4-({[3-叔丁基-1-(4-甲基苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-N-(2-羥乙基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-甲醯胺、

乙基7-[4-({[3-叔丁基-1-(3-氯-4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

7-[4-({[3-叔丁基-1-(3-氯-4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸、

7-[4-({[3-叔丁基-1-(3-氯-4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-N-(2-羥乙基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-甲醯胺、

7-[4-({[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸、

7-{[4-({[3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯基]磺醯基}咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸、

7-{[4-({[3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯基]磺醯基}咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸、

7-{[4-({[3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯基]磺醯基}-N-(2-羥乙基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-甲醯胺、

乙基7-{2-[({[3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基]苯氧基}咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

7-{2-[(3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基}胺基)甲基]苯氧基}咪唑
[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸、

7-{2-[(3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基}胺基)甲基]苯氧基}-N-(2-
羥乙基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-甲醯胺、

1-[3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]-3-(4-{3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并
噻唑-7-基}氧基}苄基)脲、

1-[3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻
-7-基}氧基}苄基)脲、

乙基7-{2-[(3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基)
胺甲醯基}胺基)甲基]苯氧基}咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯

1-[3-叔丁基-1-(4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(4-{3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻
-7-基}磺醯基}苄基)脲、

7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基}胺基)甲基]苯氧基}咪
唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸、

7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基}胺基)甲基]苯氧
基}-N-(2-羥乙基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-甲醯胺、

7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基}胺基)甲基]苯氧
基}-N-(1,3-二羥丙基-2-基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-甲醯胺、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯
并噻唑-7-基}氧基}苄基)脲、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-{2-[(3-{(2-羥乙基)磺醯基}甲基)咪
唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}氧基}苄基}脲、

7-({2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基}胺基)甲基]苄基}磺
醯基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸、

乙基7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基]苯氧基}咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-[4-((3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]-3-(4-{[3-(羥甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基]苯氧基}-N-(2-羥乙基)-N-甲基咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-甲醯胺、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]-3-(2-{[3-(硫基嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

乙基{[(7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基]苯氧基}咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基)甲基]磺醯基}乙酸酯、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]-3-(2-{[3-(甲氧基甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]-3-{2-[(3-{[(2-羥乙基)(甲基)胺基]甲基}咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基)氧基]苄基}脲、

N-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]-4-{[3-(嗎啉-4-基羰基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苯甲醯胺、

甲基{[(7-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]胺甲醯基}胺基)甲基]苯氧基}咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-基)甲基]磺醯基}乙酸酯

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]-3-(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]-3-(2-{[3-(嗎啉-4-基羰基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]-3-(2-{[3-(甲氧基甲基)-2-甲基咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

1-(3-叔丁基-1-苯基-1H-吡啶-5-基)-3-(2-{[3-(羥甲基)-2-甲基咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

2-甲氧基乙基 (7-{2-([3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]胺甲醯基)胺基}甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-基)胺甲酸酯、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡啶-5-基]-3-(2-{[2-甲基-3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

7-(4-{[(2-羥基-1-苯乙基)胺甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸、

乙基7-[2-([[(2-羥基-1-苯乙基)胺甲醯基]胺基)甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-(4-{[(5-甲基-3-苯基-1,2-噁唑-4-基)胺甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-[2-([[(3-氯-4-甲氧苯基)胺甲醯基]胺基)甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-[2-([[(3,5-二甲氧苯基)胺甲醯基]胺基)甲基)苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-(2-{[(環己基胺甲醯基)胺基]甲基}苯氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-[4-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)胺基]苯氧基]咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

1-(3-氯-4-甲氧苯基)-3-(2-{[3-(甲氧基甲基)-2-甲基咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3-(2-{[3-(甲氧基甲基)-2-甲基咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

1-(3-叔丁基-1,2-噁唑-5-基)-3-(2-{[3-(甲氧基甲基)-2-甲基咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

乙基7-(2-甲醯基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-[2-(羥甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-[2-(氯甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-[2-(疊氮基甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-[2-(胺基甲基)苯氧基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯 鹽酸鹽、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-[2-({3-[(環丙基甲氧基)甲基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基}氧基)苄基)脲、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(氯甲基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

乙基7-[(4-硝基苯)磺醯基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-[(4-胺苯基)磺醯基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-{[4-({3-叔丁基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-5-基]胺甲醯基}胺基)苯基]磺醯基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-(4-硝基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基7-(4-胺基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(乙氧基甲基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基]-3-[2-({3-[(4-羥基哌啶-1-基)甲基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基}氧基)苄基]脲、

甲基 7-(2-{{(5-叔丁基-2-甲氧基-3-[甲基(甲磺醯基)胺基]苯基}胺甲醯基)胺基}甲基} 苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基 7-[2-({(3-叔丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基)胺基}甲基} 苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基 7-(2-{{(丙基胺甲醯基)胺基}甲基} 苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基 7-(2-{{(哌啶-4-基胺甲醯基)胺基}甲基} 苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基 7-[2-({(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基}胺基) 苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基 7-{2-[(5-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基]胺基}甲基]-5-甲基 苯氧基}-5-甲基咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基 7-{3-[(5-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基]胺基} 苯基]胺基}咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基 7-{4-[(5-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1H-吡唑-5-基)胺甲醯基]胺基} 苯基]胺基}咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{{(2-{{(3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基}氧基)苄基)胺甲醯基}胺基} 苯基)甲磺醯胺、

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{{(2-{{(3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基}氧基)苄基)胺甲醯基}胺基} 苯基)乙磺醯胺、

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{{(2-{{(3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基}氧基)苄基)胺甲醯基}胺基} 苯基)-*N*-甲基乙磺醯胺、

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-[(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)胺甲醯基]胺基}苯基)-*N*-甲基甲烷磺醯胺、

甲基 7-{4-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1*H*-吡唑-5-基)胺甲醯基]胺基}甲基]苯氧基}咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

乙基 6-{2-[(3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1*H*-吡唑-5-基)胺甲醯基]胺基}甲基]-4-氟苯氧基}吡咯[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-1-羧酸酯、

乙基 7-(2-[(苯氧基羰基)胺基]甲基}苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

4-(3-叔丁基-5-{(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)胺甲醯基]胺基}-1*H*-吡唑-1-基)-2-氯苯基 β-*D*-吡喃葡萄糖醛酸、

4-(3-叔丁基-5-{(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)胺甲醯基]胺基}-1*H*-吡唑-1-基)-2-氯苯基氫硫酸鹽、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1*H*-吡唑-5-基]-3-[2-({3-[(4-氧負離子基嗎啉-4-基)甲基]咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1*H*-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)-1-氧負離子基咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1*H*-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲：二鹽酸鹽、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1*H*-吡唑-5-基]-3-(2-{[3-(嗎啉-4-基甲基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基]氧基}苄基)脲：二甲烷磺酸鹽、

乙基 6,8-雙(乙醯基胺基)-7-(4-硝基苯氧基)咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-3-羧酸酯、

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-羥苯)-1*H*-吡唑-5-基]-3-[2-(咪唑[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-7-基氧基)苄基]脲 以及其藥學上可接受鹽類。

【第4項】一種藥學組成物，包括與一藥學上可接受佐劑或載體混合的一治療有效量的申請專利範圍第1項至第3項所述的一或更多化合物。

【第5項】一種如申請專利範圍第1項至第3項所述的化合物用於製備治療過敏性與非過敏性氣道疾病的一藥劑上的用途。

【第6項】如申請專利範圍第5項所述的用途，其中過敏性與非過敏性氣道疾病是選自慢性阻塞性肺臟疾病與氣喘。