



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121469** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)  
**C07D 513/14** (2006.01)  
**A61K 31/429** (2006.01)  
A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

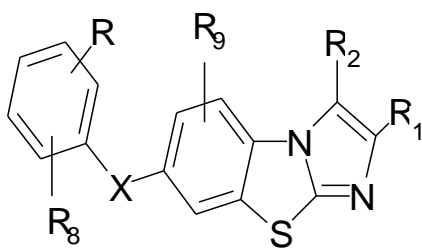
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2016 10628</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>24.03.2015</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.06.2020</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>1089/MUM/2014</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>27.03.2014</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>IN</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>12.12.2016, Бюл.№ 23</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.06.2020, Бюл.№ 11</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/IB2015/052124, 24.03.2015</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Шінде Пундлік (IN), Сривастава Санджай (IN), Тулі Давіндар (IN), Рай Діпак (IN), Гдж Прашант (IN), Дешпанде Шайлеш (IN), Гупта Рамешчандра (IN), Чхаутхайвале Віджай (IN), Дутт Чхайтанья (IN)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛІМІТЕД,</b> Torrent House, Off Ashram Road, Gujarat, Ahmedabad 380 009, India (IN)</p> <p>(74) Представник: <b>Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: KOVALENKO, S. N. ET AL., "Ring assemblies with a coumarin unit. 6. Synthesis of 3-(7-R2-imidazo[2,1-b]benzothiazol-2-yl)-R1-2H-1-benzopyran-2-ones", ZHURNAL ORGANICHNOI TA FARMATSEVTICHNOI KHIMII , 3(4), pages 30-33 WO 2007/091152 A1 (PFIZER LTD [GB]; LEWTHWAITE RUSSELL ANDREW [GB]; MATHIAS JOHN PAUL [GB]), 16.08.2007 US 2006/122178 A1 (COTTAM HOWARD B [US], et al.), 08.06.2006 WO 95/29922 A1 (UPJOHN CO [US]; SMITH HERMAN W [US]), 09.11.1995</p>
---	---

**(54) КОНДЕНСОВАНІ СПОЛУКИ ІМІДАЗОБЕНЗОТІАЗОЛУ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових конденсованих похідних імідазобензотіазолу, їхніх фармацевтично прийнятних солей та їхніх ізомерів, стереоізомерів, атропізомерів, конформерів, таутомерів, поліморфів, гідратів, сольватів та N-оксиду. Даний винахід охоплює також фармацевтично прийнятні композиції вказаних сполук та спосіб одержання нових сполук. Крім того, винахід стосується застосування вищевказаних сполук для одержання лікарського препарату для застосування як фармацевтичних препаратів.

**UA 121469 C2**



# ГАЛУЗЬ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВИНАХІД

Даний винахід стосується нових конденсованих похідних імідазобензотіазолу, їхніх фармацевтично прийнятних солей та їхніх ізомерів, стереоізомерів, атропізомерів, конформерів, таутомерів, поліморфів, гідратів, сольватів та N-оксиду. Даний винахід охоплює також фармацевтично прийнятні композиції вказаних сполук та спосіб одержання нових сполук. Крім того, винахід стосується застосування вищевказаних сполук для одержання лікарського препарату для застосування як фармацевтичні препарати.

## ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ДАНОГО ВИНАХОДУ

Розповсюдження захворювань дихальних шляхів, незважаючи на терапевтичні досягнення, зросла за останні десятиліття. Серед захворювань дихальних шляхів основними причинами госпіталізації є загострення астми та хронічне обструктивне захворювання легень (COPD). Як астма, так і COPD включають хронічне запалення дихальних шляхів. Незважаючи на прояв схожих симптомів, таких як задишка, кашель, хрипи та виділення мокротиння, дані захворювання дихальних шляхів мають різні патофізіологічні процеси, що лежать у їхній основі. COPD являє собою термін, який стосується великої групи захворювань легень, що характеризуються обструкцією повітряного потоку, що перешкоджає нормальному диханню. Найважливішими умовами, що складають COPD, є емфізема та хронічний бронхіт ((COPD-Chronic Bronchitis & Emphysema; Australian lung foundation, 2006)). COPD включає в себе хронічне запалення периферійних дихальних шляхів і паренхіми легень, що призводить до прогресуючого звуження дихальних шляхів та утруднення дихання. З іншого боку, астма характеризується епізодичною обструкцією дихальних шляхів, та симптоми зазвичай починаються у ранньому віці. Запалення значно відрізняється при астмі та при COPD, за різними клітинами, медіаторами, наслідками, а також існує відмінність у відповіді на кортикостероїди (Clinics (Sao Paulo). 2012; 67(11):1335-43). Однак останнім часом стало ясно, що тяжка астма значно більш схожа на COPD зі схожістю у запаленні та одержанні слабкої імунної відповіді на кортикостероїди (J Allergy Clin Immunol. 2013; 131(3):636-45). Цікаво відзначити, що на сьогодні дослідження молекулярної генетики демонструють, що тяжка астма та COPD беруть участь у декількох генетичних поліморфізмах (Comp Funct Genomics. 2012; 2012: 968267).

Хронічне обструктивне захворювання легень (COPD) є однією з основних проблем глобальної охорони здоров'я, що стає розповсюдженою, особливо у країнах, які розвиваються. Це одне із найбільш розповсюджених захворювань у світі з довічним ризиком, який за оцінками досягає 25 %, та сьогодні рівною мірою стосується як чоловіків, так і жінок (Nature Reviews 2013; 12: 543-559).

Сучасні форми терапії COPD є порівняно неефективними, оскільки немає доступних лікарських засобів, що значно знижують прогресування або смертність або здійснюють значний вплив на загострення, що є однією з найбільш розповсюджених причин госпіталізації.

Основою сучасної терапії COPD є бронходилататори тривалої дії. Було декілька досягнень у розвитку агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів і антагоністів мускаринових рецепторів, які необхідно вводити тільки раз на добу. Крім того, агоністи тривалої дії  $\beta_2$ -адренорецепторів (LABA) та антагоністи тривалої дії ацетилхолінових мускаринових рецепторів (LAMA) здійснюють додаткові впливи на бронходилатацію та поліпшення симптомів, що привело до розвитку комбінації інгаляторів LABA-LAMA. Однак, хоча дані лікарські засоби викликають ефективну бронходилатацію, вони не здатні лікувати запальне захворювання, що лежить в основі, у пацієнтів із COPD.

Як альтернатива або додатково до бронходилататорів, як терапія COPD можуть застосовуватися також пероральні або інгаляційні кортикостероїди. Однак кортикостероїди мають обмеження, оскільки у довгостроковій перспективі пероральна терапія кортикостероїдами не рекомендується, а інгаляційні кортикостероїди, як відомо, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку пневмонії у пацієнтів. (www.bcguidelines.ca) Крім того, виявлено, що інгаляційні кортикостероїди в основному неефективні як протизапальна терапія під час COPD у значної кількості пацієнтів з COPD (Ann Fam Med. 2006; 4 (3): 253-62). Останнім часом була задокументована клінічна ефективність інгібіторів фосфодіестерази (інгібіторів PDE-4) під час COPD, хоча їхній корисності перешкоджають побічні ефекти, пов'язані з якістю. (International Journal of COPD 2007; 2(2): 121-129).

Передбачається, що за кращого розуміння патофізіології процесу захворювання COPD та визнання запалення як важливої ознаки, терапія, що змінює хід захворювання COPD, яка спрямована на запалення, що лежить в його основі, підтвердить ефективний шлях, який був успішним у лікуванні інших хронічних запальних захворювань, таких як RA.

У регуляції прозапальних факторів транскрипції та запальних генів беруть участь багато кіназ. Родина мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) включає кінази p38, що складаються з

висококонсервативних пролін-спрямованих серин-треонінових протеїніназ, що активуються у відповідь на запальні сигнали. Шлях MAPK p38, що активується клітинним стресом, регулює експресію багатьох запальних генів, що беруть участь у COPD (Nature Reviews 2013; 12: 543-559). Прозапальні цитокіни/хемокіни та стрес, пов'язаний із навколишнім середовищем, активують мітоген p38 активовану протеїніназу (MAPK) шляхом фосфорилування, яка в свою чергу активує сигнальний шлях MAPK p38. p38 бере участь у запальних реакціях, спричинених різними стимулами шляхом активації та вивільнення прозапальних цитокінів/хемокінів, пост-трансляційної регуляції даних генів та активації міграції запальних клітин. Таким чином, інгібітори p38 являють собою потенційно привабливу мішень для лікування хронічних запальних захворювань, зокрема COPD. Із чотирьох відомих на сьогодні ізоформ p38-альфа з найбільш розповсюдженою у клітинах запалення та була найбільш дослідженою.

За останні два десятиліття MAPK p38 (мітоген-активована протеїніназа) була предметом інтенсивних мультидисциплінарних досліджень. Було показано, що інгібітори MAPK p38 ефективні за декількох моделей захворювань, зокрема ревматоїдного артриту, псоріазу, хвороби Крона та інсульту. Нещодавні дослідження підтверджують роль MAPK p38 у виявленні, підтримці та/або загостренні низки захворювань легень, таких як астма, кістозний фіброз, ідіопатичний фіброз легень і хронічне обструктивне захворювання легень. На сьогодні існує різноманітна література, яка показує, що MAPK p38 активується під час хронічних запальних станів та що її активація приводить до вироблення та виділення додаткових прозапальних цитокінів (Expert Opin. Investig. Drugs 2008; 17(10):1411-1425).

Хоча, при пероральному введенні, малі молекули інгібіторів, спрямовані на MAPK p38, виявились ефективними у зниженні різних параметрів запалення у клітинах і тканинах, одержаних від пацієнтів із COPD у первинних клінічних дослідженнях, основною перешкодою на шляху визначення та експлуатації потенційних переваг інгібіторів MAPK p38 під час лікування хронічних запальних захворювань людини була токсичність, що спостерігалася у пацієнтів. Така обставина була достатньо серйозною, щоб призводити до переривання клінічних випробувань багатьох удосконалених сполук. На сьогодні жодний із них ніде у світі до цього часу не затверджений через ті чи інші пов'язані з вибраними молекулами проблеми, такі як токсичність або селективність (Expert Opin. Investig. Drugs 2008; 17(10):1411-1425 & Chest 2011;139(6):1470-1479).

Наприклад, у клінічних випробуваннях були виявлені інгібітори p38 MAPK на основі піридинілімідазолу, що пов'язані з неприйнятним профілем безпеки. Як повідомлялося, інші побічні ефекти подібних інгібіторів MAPK p38, як у доклінічному, так і в клінічному аспекті, включають гепатотоксичність, кардіотоксичність, запаморочення й інші токсичності для ЦНС, висип на шкірі, симптоми шлунково-кишкового тракту та інфекції. Для даних молекул також виникало деяке питання щодо селективності. Так само оцінювали активність BIRB-796, неконкурентного інгібітора MAPK p38 для АТФ, однак він був вилучений із фази II клінічних випробувань для лікування ревматоїдного артриту, можливо, через підвищення вмісту ферментів печінки. (Expert Opin. Investig. Drugs 2008; 17(10):1411-1425 & Chest 2011;139(6):1470-1479).

Під час дослідження у фазі II з іншим інгібітором p38 MAPK, Vx-745, у пацієнтів із ревматоїдним артритом виявляли значну клінічну перевагу порівняно з плацебо за одиної низької випробованої дози. Однак це також було припинено через приховану токсичність для ЦНС у собак під час 6-місячного дослідження безпеки. (Expert Opin. Investig. Drugs 2008; 17(10):1411-1425).

Для подолання даних проблем щодо токсичності та селективності мішені, пов'язаної з відомими інгібіторами MAPK p38, були розроблені деякі альтернативні стратегії. Одна з них полягала у розробці методів лікування, в яких інгібітор кінази p38 дозували безпосередньо у запалений орган.

Інші стратегії включають розробку новішого покоління інгібіторів MAPK p38 з поліпшеною селективністю та зменшеним профілем побічної дії. Наприклад, було показано, що PH-797804 та Losmapimod добре переносилися у клінічних дослідженнях під час лікування до 12-24 тижнів. (Thorax. 2013 Aug; 68(8): 738-45 & J Clin Pharmacol. 2012 Mar; 52(3): 416-24).

Залишається необхідність у виявленні та розробці нових інгібіторів MAPK p38, що забезпечують необхідний терапевтичний потенціал поряд із поліпшеним фармакокінетичним профілем та/або меншими побічними ефектами.

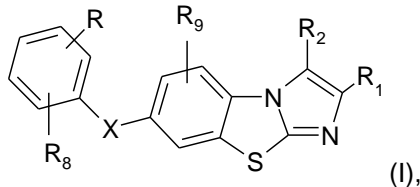
У WO 2002/14321 розкриваються поліциклічні похідні імідазолу як інгібітори STAT-6 для лікування раку або сенсibiliзації ракових клітин до іншого виду протиракового лікування.

У GB 2232666 та GB 2211186 розкриваються імідазобензотіазоли як зворотний агоніст бензодіазепіну для лікування порушення пам'яті, ожиріння або застосування як малих транквілізаторів.

Даний винахід стосується нових конденсованих похідних імідазобензотіазолу як інгібіторів  
5 МАРК р38, що продемонстрували необхідну ефективність і профіль безпеки.

#### СУТНІСТЬ ДАНОГО ВИНАХОДУ

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I):



10 їхніх фармацевтично прийнятних солей та їхніх ізомерів, стереоізомерів, атропізомерів, конформерів, таутомерів, поліморфів, гідратів, сольватів та N-оксиду,

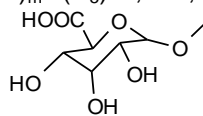
де

X вибраний із O, S(O)<sub>n</sub>, NH та N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу;

15 R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> незалежно вибрані з водню, A, CHO, C=N-OH, C=N-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, N(R<sub>5</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>-галогену, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A, C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)-A, CH(OH)-A, C(CH<sub>3</sub>)=N-OH, C(CH<sub>3</sub>)=N-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену та C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

20 R незалежно вибраний із водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, CN, CHO, C(O)-A, C(CH<sub>3</sub>)=N-OH, C(CH<sub>3</sub>)=N-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену, C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OR<sub>7</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгалогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OC(O)N(R<sub>5</sub>)-A;

25 A незалежно вибраний із (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, арилу, гетероарилу та гетероциклічного радикала, при цьому вказані (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоцикл, арил, гетероарил або гетероциклічний радикал можуть бути необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклічного радикала, гідроксиду, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, NO<sub>2</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену, C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, SH, S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, S(O)<sub>m</sub>N(R<sub>5</sub>)-A, CN, CHO, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OR<sub>7</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгалогену та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, де кожний арил або гетероарил може бути додатково необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклічного радикала, гідроксиду, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, NO<sub>2</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену, C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, SH, S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, S(O)<sub>m</sub>N(R<sub>5</sub>)-A, CN, OSO<sub>3</sub>H, CHO, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OR<sub>7</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгалогену,



(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> та

R<sub>3</sub> незалежно вибраний із O-A, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, S(O)<sub>n</sub>-A, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OH, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-CO<sub>2</sub>H, N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)-гетероциклічного радикала та N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A;

40 R<sub>4</sub> являє собою водень або A;

R<sub>5</sub> та R<sub>5</sub> незалежно вибрані з водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу та (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу;

45 R<sub>6</sub> та R<sub>6</sub> незалежно вибрані з водню, A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH(CH<sub>2</sub>OH)-арилу, CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-арилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-гетероциклічного радикала та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-гетероарилу;

50 R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> або R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, можуть утворювати 3-8-членне моноциклічне або 8-12-членне біциклічне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний із O, S або N, та при цьому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками R<sub>9</sub> або R<sub>10</sub>. Причому атом азоту вказаного кільця може утворювати також N-оксид. При цьому в біциклічній гетероциклічній системі кільця можуть бути прикріплені один до одного за спіро- або конденсованим типом;

R<sub>7</sub> являє собою водень або A;

кожний  $R_8$  незалежно являє собою 1-2 замісники, та при цьому кожний вибраний із водню, галогену, A, CN, CHO, C(O)-A, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену, C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, гідроксилу, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, S(O)<sub>n</sub>-A та S(O)<sub>m</sub>N(R<sub>5</sub>)-A, при цьому R та R<sub>8</sub> одночасно не є воднем;

5  $R_9$  незалежно вибраний із водню, галогену, A, гідроксилу, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, NO<sub>2</sub>, C(O)-A, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену, C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, CN, CHO, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OR<sub>7</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгалогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіларилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OC(O)N(R<sub>5</sub>)-A та

10 N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A;  
 $R_{10}$  вибраний із водню, галогену, A, гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіларилу, C(O)-A, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-A, оксо, тіо, =N-OH, =N-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, O-арилу, O-гетероарилу, S(O)<sub>n</sub>-A, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)-гетероциклічного радикала та N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A;

m дорівнює 1 або 2;

n дорівнює 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, описаної вище, включаючи, однак, тільки її фармацевтично прийнятні солі.

20 В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, описаної вище, включаючи, однак, тільки її N-оксид.

В іншому варіанті здійснення даний винахід включає проміжні продукти синтезу, що можуть бути корисні під час одержання сполук формули (I), а також спосіб одержання таких проміжних продуктів.

25 Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою спосіб одержання сполуки формули (I), як описано у даному документі у схемах 1-6.

Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I), необов'язково у суміші з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною або носієм.

30 Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою спосіб лікування алергічних і неалергічних захворювань дихальних шляхів за допомогою введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) в організм ссавця, включаючи людину, яка потребує цього.

Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень та астми за допомогою введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) в організм ссавця, включаючи людину, що потребує цього.

Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою застосування сполуки формули (I) для одержання лікарського препарату для лікування алергічних і неалергічних захворювань дихальних шляхів.

40 Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою застосування сполуки формули (I) для одержання лікарського препарату, призначеного для лікування хронічного обструктивного захворювання легень та астми.

#### ФІГУРИ

Фіг. 1: Вплив обробки сполукою № 31 на параметри функції легень;

45 1. Функціональна залишкова місткість (Фіг. 1a), 2. Залишковий об'єм легень (Фіг. 1b).

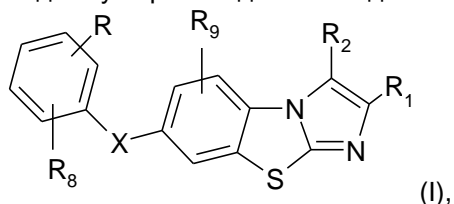
Фіг. 2: Вплив обробки сполукою № 31 на параметри функції легень;

1. Ємність вдиху відносно загального показника загальної ємності легень (Фіг. 2a) та 2.

Загальний опір легень (Фіг. 2b).

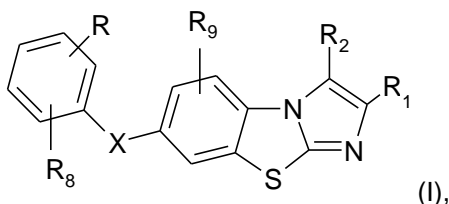
#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

50 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I):



їхніх фармацевтично прийнятних солей та їхніх ізомерів, стереоізомерів, атропізомерів, конформерів, таутомерів, поліморфів, гідратів, сольватів та N-оксиду, де R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> та X є такими, як визначено вище.

55 В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I):



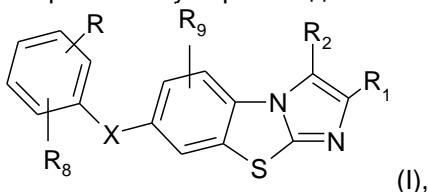
їхніх фармацевтично прийнятних солей та їхніх ізомерів, стереоізомерів, атропізомерів, конформерів, таутомерів, поліморфів, гідратів, сольватів та N-оксиду,

де

5 X являє собою O або  $S(O)_n$ ;

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> та n є такими, як визначено вище.

У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I):



10 їхніх фармацевтично прийнятних солей та їхніх ізомерів, стереоізомерів, атропізомерів, конформерів, таутомерів, поліморфів, гідратів, сольватів та N-оксиду,

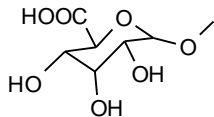
де

X являє собою O, NH або  $S(O)_n$ ;

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> незалежно вибрані з водню, A, CHO, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-галогену,  $N(R_5)CO_2R_4$ ,  $C(O)NR_5R_6$ ,  $CO_2R_7$  та  $C(O)-A$ ;

15 R незалежно вибраний із CN, CHO,  $C(O)-A$ ,  $NR_5R_6$ ,  $N(R_5)C(O)-A$ ,  $N(R_5)C(O)O-A$ ,  $N(R_5)C(O)N(R_5)-A$ ,  $C(O)N(R_5)-A$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл-OR<sub>7</sub>,  $(C_1-C_6)$ алкіл-галогену,  $(C_1-C_6)$ алкіл-N<sub>3</sub>,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,  $(C_1-C_6)$ алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)-A,  $(C_1-C_6)$ алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A,  $(C_1-C_6)$ алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>-A та  $(C_1-C_6)$ алкіл-OC(O)N(R<sub>5</sub>-A;

20 A незалежно вибраний із  $(C_1-C_6)$ алкілу,  $(C_3-C_{10})$ карбоциклу, арилу, гетероарилу та гетероциклічного радикала, при цьому вказані  $(C_1-C_6)$ алкіл, арил або гетероарил можуть бути додатково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $(C_1-C_6)$ алкілу,  $(C_3-C_{10})$ карбоциклу, арилу, гетероциклічного радикала, гідроксилу, CF<sub>3</sub>,  $O(C_1-C_6)$ алкілу,  $N(R_5)S(O)_m-A$  та  $(C_1-C_6)$ алкіл-OR<sub>7</sub>, при цьому кожний арил може бути додатково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $(C_1-C_6)$ алкілу, гідроксилу, OSO<sub>3</sub>H,  $O(C_1-C_6)$ алкілу



25 та

R<sub>3</sub> незалежно вибраний із O-A,  $NR_5R_6$ ,  $S(O)_n-A$ ,  $S(O)_n-(C_1-C_6)$ алкіл-CO<sub>2</sub> $(C_1-C_6)$ алкілу та  $S(O)_n-(C_1-C_6)$ алкіл-OH;

R<sub>4</sub> являє собою водень або A;

R<sub>5</sub> являє собою водень або  $(C_1-C_6)$ алкіл;

30 R<sub>6</sub> незалежно вибраний із водню, A,  $(C_1-C_6)$ алкіл-OH,  $CH(CH_2OH)$ -арилу,  $CH(CH_2OH)_2$ ,

$(C_1-C_6)$ алкіларилу,  $(C_1-C_6)$ алкілгетероциклічного радикала та  $(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу;

R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, можуть утворювати 3-8-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, що містить додатковий гетероатом, вибраний з O, S та N, та причому вказане кільце заміщене R<sub>9</sub>; при цьому атом азоту вказаного кільця може утворювати також N-оксид;

35

R<sub>7</sub> являє собою водень або A, що являє собою  $(C_1-C_6)$ алкіл;

R<sub>8</sub> являє собою водень або A, що являє собою  $(C_1-C_6)$ алкіл;

R<sub>9</sub> являє собою водень, гідроксил або A, що являє собою  $(C_1-C_6)$ алкіл;

n дорівнює 0;

40

m дорівнює 2.

Родина конкретних сполук, що становлять особливий інтерес у межах обсягу даного винаходу, включає сполуку та її фармацевтично прийнятні солі таким чином:

Спол. №	Хімічна назва
1	7-[4-({[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)феноксид)-N-[2-(морфолін-4-іл)етил]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-2-карбоксамід
2	7-[4-({[3-Трет-бутил-1-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)феноксид)-N-[2-(морфолін-4-іл)етил]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-2-карбоксамід
3	7-[4-({[3-Трет-бутил-1-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)феноксид)-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-2-карбоксамід
4	7-[4-({[3-Трет-бутил-1-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)феноксид)-N-(2-гідроксиетил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-2-карбоксамід
5	Етил-7-[4-({[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)феноксид)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
6	7-[4-({[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)феноксид)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбонова кислота
7	7-[4-({[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)феноксид)-N-(2-гідроксиетил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід
8	7-[4-({[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)феноксид)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбонова кислота
9	7-[4-({[3-Трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)фенілсульфаніл)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбонова кислота
10	7-[4-({[3-Трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)фенілсульфаніл)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбонова кислота
11	7-[4-({[3-Трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)фенілсульфаніл)-N-(2-гідроксиетил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід
12	Етил-7-[2-({[3-трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)метилфеноксид)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
13	7-[2-({[3-Трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)метилфеноксид)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбонова кислота
14	7-[2-({[3-Трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)метилфеноксид)-N-(2-гідроксиетил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід
15	1-[3-Трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(4-({[3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}феніл)сечовина
16	1-[3-Трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-({[3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
17	Етил-7-[2-({[3-трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)метилфеноксид)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
18	1-[3-Трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(4-({[3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]сульфаніл}феніл)сечовина
19	7-[2-({[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)метилфеноксид)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбонова кислота
20	7-[2-({[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)метилфеноксид)-N-(2-гідроксиетил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід
21	7-[2-({[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)метилфеноксид)-N-(1,3-дигідропропан-2-іл)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід
22	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-({[3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
23	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-({[2-гідроксиетил]сульфаніл]метил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
24	7-({2-({[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл}аміно)метилфеніл}сульфаніл)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбонова кислота



25	Етил-7-{2-[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксі}імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
26	Етил-7-[4-((3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)феноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
27	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(4-[[3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}феніл)сечовина
28	7-{2-[[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксі}-N-(2-гідроксиетил)-N-метилімідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід
29	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-(тіоморфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
30	Етил-[[7-(2-[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]сульфаніл]ацетат
31	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-(метоксиметил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
32	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-((2-гідроксиетил)(метил)аміно)метил]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
33	N-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-4-[[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензамід
34	Метил-[[7-(2-[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]сульфаніл]ацетат
35	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
36	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
37	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-(метоксиметил)-2-метилімідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
38	1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-3-(2-[[3-(гідроксиметил)-2-метилімідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
39	2-Метоксиетил (7-{2-[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксі}імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-іл)карбамат
40	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[2-метил-3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
41	7-(4-[[2-Гідрокси-1-фенілетил]карбамоїл]аміно)феноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбонова кислота
42	Етил-7-[2-[[2-гідрокси-1-фенілетил]карбамоїл]аміно)метил]феноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
43	Етил-7-(4-[[5-метил-3-феніл-1,2-оксазол-4-іл]карбамоїл]аміно)феноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
44	Етил-7-[2-[[3-хлор-4-метоксифеніл]карбамоїл]аміно)метил]феноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
45	Етил-7-[2-[[3,5-диметоксифеніл]карбамоїл]аміно)метил]феноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
46	Етил-7-(2-[[циклогексилкарбамоїл]аміно)метил]феноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
47	Етил-7-[4-[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамоїл]аміно)феноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
48	1-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-3-(2-[[3-(метоксиметил)-2-метилімідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
49	1-[4-Хлор-3-(трифторметил)феніл]-3-(2-[[3-(метоксиметил)-2-метилімідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
50	1-(3-Трет-бутил-1,2-оксазол-5-іл)-3-(2-[[3-(метоксиметил)-2-метилімідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовина
51	Етил-7-(2-формілфеноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
52	Етил-7-[2-(гідроксиметил)феноксі]імідазо[2,1-б][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат

53	Етил-7-[2-(хлорметил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
54	Етил-7-[2-(азидометил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
55	Етил-7-[2-(амінометил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату гідрохлорид
56	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-[2-({3-[(циклопропілметокси)метил]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил]сечовина
57	1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-({3-(хлорметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил)сечовина
58	Етил-7-[(4-нітрофеніл)сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
59	Етил-7-[(4-амінофеніл)сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
60	Етил-7-{[4-({3-трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл)аміно}феніл]сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
61	Етил-7-(4-нітрофеноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
62	Етил-7-(4-амінофеноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
63	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-({3-(етоксиметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил)сечовина
64	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-({3-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил)сечовина
65	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-[2-({3-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил]сечовина
66	Метил-7-(2-({5-трет-бутил-2-метокси-3-[метил(метилсульфоніл)аміно]феніл]карбамоїл)аміно)метил}феноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
67	Етил-7-[2-({3-трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл)аміно}метил}феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
68	Етил-7-(2-({пропілкарбамоїл)аміно}метил}феноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
69	Етил-7-(2-({піперидин-4-ілкарбамоїл)аміно}метил}феноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
70	Етил-7-[2-({3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл)аміно}феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
71	Етил-7-{2-({3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл)аміно}метил]-5-метилфеноксі}-5-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
72	Етил-7-{3-({3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл)аміно}феніл]аміно}імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
73	Етил-7-{4-({3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл)аміно}феніл]аміно}імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
74	N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-({2-({3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил]карбамоїл)аміно}феніл)метансульфонамід
75	N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-({2-({3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил]карбамоїл)аміно}феніл)етансульфонамід
76	N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-({2-({3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил]карбамоїл)аміно}феніл)-N-метилетансульфонамід
77	N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-({2-({3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил]карбамоїл)аміно}феніл)-N-метилметансульфонамід
78	Метил-7-{4-({3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл)аміно}метил}феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
79	Етил-6-{2-({3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл)аміно}метил]-4-фторфеноксі]пірол[2,1-b][1,3]бензотіазол-1-карбоксилат
80	Етил-7-(2-({феноксикарбоніл)аміно}метил}феноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
81	4-(3-Трет-бутил-5-({2-({3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил]карбамоїл)аміно}-1Н-піразол-1-іл)-2-хлорфеніл-бета-D-глюкопіранозидурунова кислота
82	4-(3-Трет-бутил-5-({2-({3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил]карбамоїл)аміно}-1Н-піразол-1-іл)-2-хлорфенілу гідросульфат

83	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-[2-({3-[(4-оксоморфолін-4-іл)метил]імідазо[2,1- <i>b</i> ][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил]сечовина
84	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-({3-(морфолін-4-ілметил)-1-оксоімідазо[2,1- <i>b</i> ][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил)сечовина
85	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-({3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1- <i>b</i> ][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил)сечовини дигідрохлорид
86	1-[3-Трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-({3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1- <i>b</i> ][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил)сечовини диметансульфонат
87	Етил-6,8-біс(ацетиламіно)-7-(4-нітрофеноксі)імідазо[2,1- <i>b</i> ][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат
88	1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-[2-(імідазо[2,1- <i>b</i> ][1,3]бензотіазол-7-ілокси)бензил]сечовина

## ВИЗНАЧЕННЯ

Наступні визначення застосовуються до термінів, застосовуваних у всьому даному описі, якщо інше не обмежене у певних випадках.

Термін "сполука", застосовуваний у даному документі, стосується будь-якої сполуки, що охоплена загальною формулою, розкритою у даному документі. Сполуки, описані в даному документі, можуть містити один або декілька подвійних зв'язків, і, відповідно, можуть існувати у вигляді ізомерів, стереоізомерів, таких як геометричні ізомери, *E* та *Z*-ізомери, і можуть містити асиметричні атоми вуглецю (оптичні центри), і, відповідно, можуть існувати у вигляді енантіомерів, діастереоізомерів. Відповідно, описані в даному документі хімічні структури охоплюють усі можливі стереоізомери ілюстрованих сполук, включаючи стереоізомери у чистому вигляді (наприклад, геометрично чисті) та суміші стереоізомерів (рацемати). Сполука, описана в даному документі, може існувати у вигляді конформаційних ізомерів, таких як форма крісла або ванни. Сполука, описана в даному документі, може існувати також у вигляді атропізомерів. Сполуки можуть існувати також у декількох таутомерних формах, включаючи енольну форму, кето-форму та їхні суміші. Відповідно, описані в даному документі хімічні структури охоплюють усі можливі таутомерні форми ілюстративних сполук. Описані сполуки також включають мічені ізотопами сполуки, в яких один або більше атомів мають атомну масу, що відрізняється від атомної маси, що зазвичай зустрічається у природі. Приклади ізоотопів, що можуть бути включені у сполуки за даним винаходом, включають без обмеження  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  тощо. Сполуки можуть існувати у несольватованих формах, а також у сольватованих формах, включаючи гідратовані форми. Загалом, сполуки можуть бути гідратованими або сольватованими. Деякі сполуки можуть існувати у декількох кристалічних або аморфних формах. Загалом, усі фізичні форми є еквівалентними для передбачуваних у даному документі застосовувань і призначені знаходитися у межах обсягу даного винаходу.

Застосування термінів у формах однини та множини та аналогічні посилання в контексті опису винаходу (особливо в контексті нижченаведеної формули винаходу) повинні тлумачитися як такі, що охоплюють як однину, так і множину, якщо в даному документі не вказано інше або це явно не суперечить контексту.

Номенклатура сполук за даним винаходом, як вказано в даному документі, наведена відповідно до ACD/Lab's ChemDraw з "logD Suite" (версія 12.0)

"Фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі сполуки, що має необхідну фармакологічну активність вихідної сполуки. Такі солі включають: (1) кислі солі приєднання, утворені неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, вугільна кислота, фосфорна кислота тощо; або утворені органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, ізомасляна кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, суберинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксibenzoїл)-бензойна кислота, фталева кислота, фенілакрилова кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксietансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафтаїнсульфонова кислота, 4-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, 4-метилбіцикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюкогептонова кислота, 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, третинна бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глюкуронова кислота, галактуринова кислота, глутамінова кислота, гідроксинафтойна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота тощо; або (2) солі, утворені, коли наявний у вихідній

сполуці протон кислоти заміщається іоном металу, наприклад іоном лужного металу, іоном лужноземельного або іоном алюмінію; або координується з органічною основою, такою як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, N-метилглюкамін тощо. Також включені солі амінокислот, таких як аргінат тощо (див., наприклад, Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19).

Як застосовується в даному документі, термін "поліморф" стосується сполук, що мають ту саму хімічну формулу, той же тип солі та мають ту ж форму гідрату/сольвату, однак характеризуються різними кристалографічними властивостями.

Як застосовується в даному документі, термін "гідрат" стосується сполуки, що має декілька молекул води, зв'язаних зі сполукою.

Як застосовується в даному документі, термін "сольват" стосується сполуки, що має декілька молекул розчинника, зв'язаних зі сполукою.

Як застосовується в даному документі, термін "N-оксид" стосується сполук, що мають окиснений атом азоту.

Даний винахід включає також сполуки, що знаходяться у формі проліків. Проліками сполук, описаних у даному документі, є ті сполуки, що легко піддаються хімічним змінам у фізіологічних умовах (*in vivo*) для одержання сполук за даним винаходом. Крім того, проліки можуть бути перетворені на сполуки за даним винаходом за допомогою хімічних або біохімічних способів у середовищі *ex vivo*, наприклад трансдермальний пластир, резервуар із придатним ферментом або хімічною речовиною. У деяких ситуаціях керувати проліками легше, ніж вихідною лікарською речовиною. Наприклад, вони можуть бути біодоступними під час перорального введення, у той же час вихідна лікарська речовина такою не є. Проліки можуть характеризуватися також поліпшеною розчинністю у фармакологічній композиції порівняно з вихідною лікарською речовиною. Прикладами проліків за даним винаходом є естери, похідні пептидилу та подібні до них сполуки. В умовах *in vivo* гідролізований (або розщеплюваний) естер сполуки за даним винаходом, яка містить карбоксильну групу, являє собою, наприклад, фармацевтично прийнятний естер, що гідролізується в організмі людини або тварини з утворенням вихідної кислоти.

Даний винахід включає також сполуки, що знаходяться у формі S-оксиду. Як застосовується у даному документі, термін "S-оксид" стосується сполук, що мають окиснений атом сірки.

Термін "заміщений", застосовуваний у даному документі, включає в себе моно- та полізаміщення зазначеним замісником за умови, що таке одиночне та множинне заміщення (включаючи множинне заміщення на тій же ділянці) хімічно дозволено, і це означає, що будь-який один або більше атомів водню на певному атомі замінений із вибором з указаної групи за умови, що нормальна валентність вказаного атома не перевищена та що заміщення приводить до стабільної сполуки, наприклад, якщо замісник являє собою кето, то два атоми водню на атомі замінюються. Усі замісники ( $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ...) та їхні додаткові замісники, описані у даному документі, можуть бути прикріплені до основної конструкції будь-якого гетероатома або атома вуглецю, що приводить до утворення стабільної сполуки.

Як застосовується у даному документі, термін "галогенний замісник" являє собою одновалентний галогенний радикал, вибраний із хлору, бром, йоду та фтору.

Термін " $(C_1-C_6)$ алкіл", застосовуваний або окремо, або в поєднанні з іншою групою, стосується аліфатичного вуглеводневого радикала, який містить 1-6 атомів вуглецю та який є незаміщеним або заміщеним. Вказаний " $(C_1-C_6)$ алкіл" може бути з прямим (наприклад, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил) або розгалуженим ланцюгом (наприклад, ізопропіл, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил) та може містити один або два подвійних або потрійних зв'язки. Вказаний  $(C_1-C_6)$ алкіл також може за спіро типом містити  $(C_3-C_6)$ циклоалкільне кільце.

Термін " $(C_3-C_{10})$ карбоцикл", застосовуваний або окремо, або у поєднанні з іншою групою, стосується циклічної кільцевої системи, що містить 3-10 атомів вуглецю та що є незаміщеною або заміщеною. Вказаний " $(C_3-C_{10})$ карбоцикл" означає циклічну кільцеву систему, що містить у основному ланцюзі кільцевої системи лише атом вуглецю, таку як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил. Карбоцикл може включати біциклічні конденсовані кільця. Карбоцикл може характеризуватися будь-яким ступенем насичення за умови, що щонайменше одне кільце в кільцевій системі не є ароматичним.

Термін "арил" стосується ароматичної групи, наприклад, яка являє собою 6-10-членну моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, що містить вуглець. Арильні групи включають без обмеження феніл, нафтил, біфеніл, тетрагідронафтил та індан. Переважно арил являє собою феніл, що може бути додатково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкілом,  $N(R_5)S(O)_m-A$ ,  $N(R_5)C(O)-A$ ,  $O(C_1-C_6)$ алкілом, галогеном, гідроксилем,  $CF_3$  або  $OCF_3$ .

Термін "гетероарил" стосується ароматичної групи, наприклад, що являє собою 5-14-членну моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, що має щонайменше один гетероатом. Термін "гетероатом", застосовуваний у даному документі, включає в себе O, N, S. У біциклічній кільцевій системі кільце може бути конденсованим через містчковий гетероатом.

5 Гетероарильні групи включають без обмеження піроліл, фураніл (фурил), тіофеніл (тієніл), піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридиніл (піридил), піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, індоліл, бензофураніл, бензотіофеніл (бензотієніл), індазоліл, бензімідазол, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл або нафтиридиніл. Переважно гетероарил являє собою піразоліл та ізоксазоліл, найбільш переважно гетероарил являє собою піразоліл.

Термін "гетероциклічний радикал" або "гетероцикл" стосується повністю або частково насиченої циклічної групи, наприклад, що являє собою 3-14-членну моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, що має щонайменше один гетероатом. Термін "гетероатом", застосовуваний у даному документі, включає в себе O, N, S. У біциклічній гетероциклічній системі щонайменше одне кільце не є ароматичним, та кільця можуть також бути прикріплені один до одного за спіро типом. Гетероциклічний радикал або гетероциклічні групи включають без обмеження оксираніл, азиридиніл, оксетаніл, азетидиніл, піролідиніл, дигідропіроліл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротіофеніл, дигідротіофеніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолідиніл, триазолідиніл, оксадіазолідиніл, піперидиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, діоксаніл, морфолініл, триазинаніл, азепаніл, діазепаніл, діазепініл, оксепаніл, диоксепаніл, оксазепаніл, оксазепініл, індолініл, бензоморфолініл, тетрагідрохіноліл або тетрагідрізохіноліл.

Застосовуваний у даному документі термін "гідроксил" або "гідрокси" стосується OH-групи.

25 Як застосовується у даному документі, термін "кімнатна температура" стосується температури від 20 °C до 30 °C.

Як застосовується у даному документі, термін "ссавець" означає людину або тварину, таку як мавпи, примати, собаки, кішки, коні, корови тощо.

Терміни "здійснення лікування" або "лікування" будь-якого захворювання або розладу застосовуються у даному документі для позначення введення сполуки в організм ссавця, включаючи людину, що потребує цього. Сполуку можна вводити, забезпечуючи таким чином профілактичний ефект щодо повного або часткового попередження або затримки початку захворювання або розладу, або вияву, або симптому; та/або сполуку можна вводити, забезпечуючи таким чином часткове або повне лікування захворювання або розладу та/або несприятливого ефекту, пов'язаного з розладом.

35 Фраза "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, яка під час введення пацієнту для лікування захворювання є достатньою для здійснення такого лікування захворювання. "Терапевтично ефективна кількість" буде варіюватися залежно від застосовуваної сполуки, способу введення, захворювання та його тяжкості, а також віку, ваги тощо пацієнта, що піддається лікуванню.

У всьому даному описі та доданій формулі винаходу слід розуміти, що слова "містять" та "включають", а також варіанти, такі як "містить", "що містить", "включає", "що включає", не слід інтерпретувати включно, якщо в контексті не вимагається іншого. Тобто застосування таких слів може означати включення не конкретно перерахованого елемента або елементів.

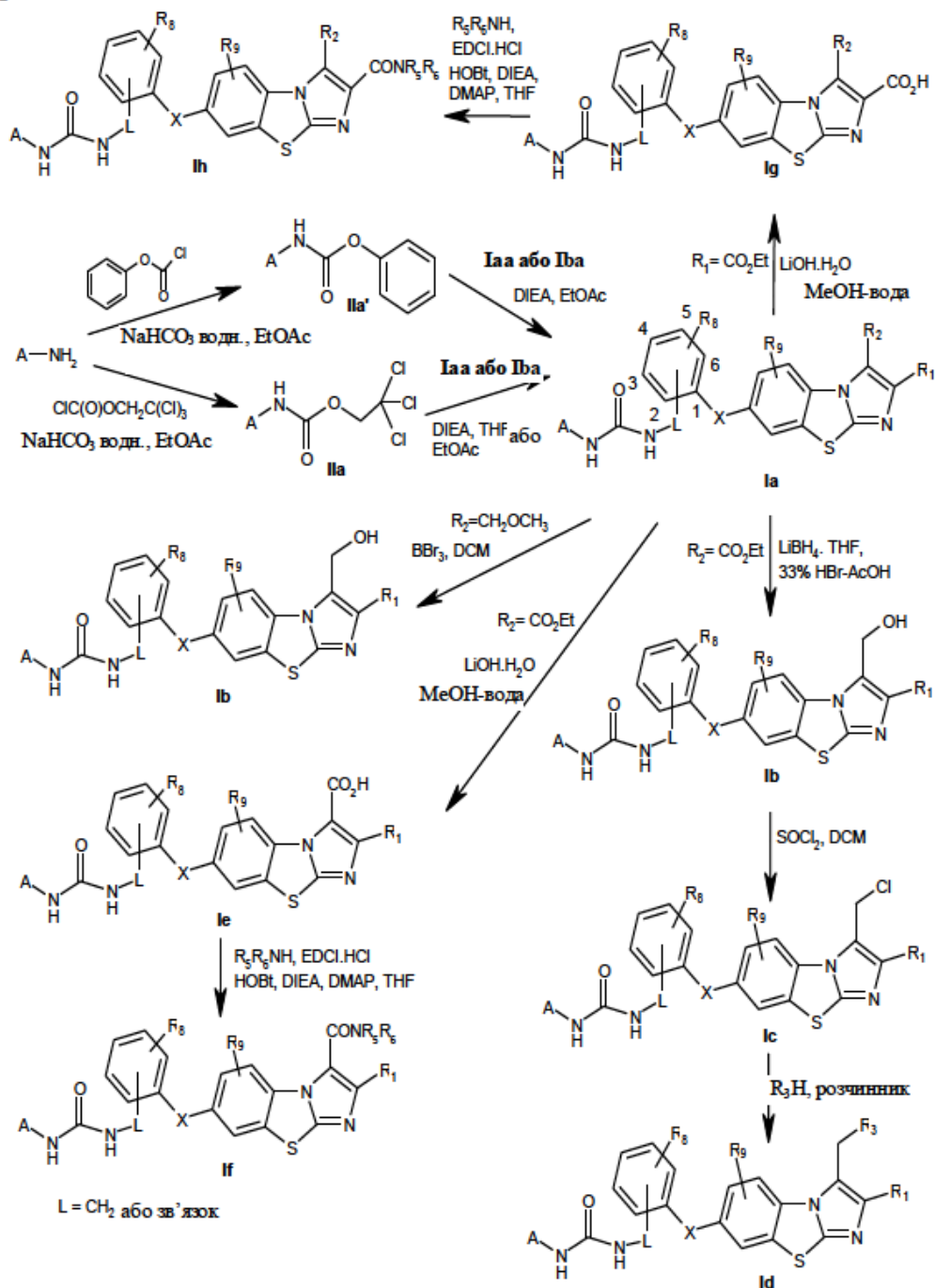
45 В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання сполук формули (I).

Наступні схеми реакцій наведені для розкриття синтезу сполук відповідно до даного винаходу.

50 Таким чином, сполуки формули (I) за даним винаходом можуть бути одержані, як описано в наведених нижче схемах.

Ілюстративні варіанти здійснення сполук формули (I) включають сполуки формули Ia, формули Ib, формули Ic, формули Id, формули Ie, формули If, формули Ig, формули Ih, формули Ii, формули Ii-1, формули Ij, формули Iaa, формули Iab, формули Iac, формули Iad, формули Iae, формули Iaf, формули Iag, формули Iba, формули Ibb, формули Ibc та формули Ibd. У деяких замісники є такими, як указані у зв'язку з загальною формулою (I) та схемами 1-6.

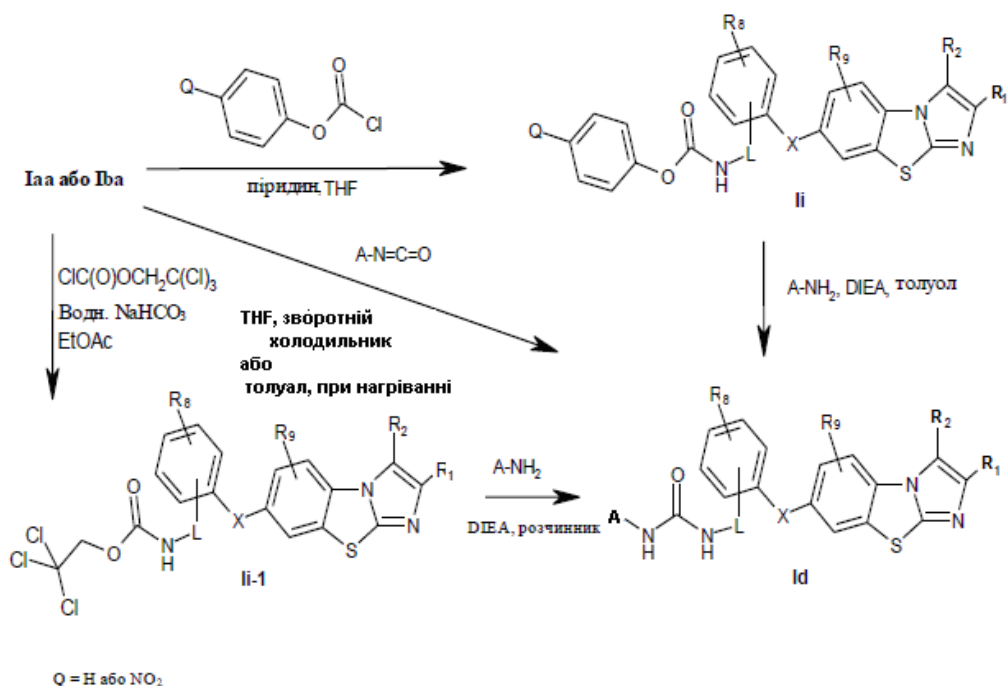
Схема-1



Синтез різних сполук формули Ia-Ih, де R являє собою L-N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, показаний на схемі 1, де L визначений на схемі та R<sub>5</sub> являє собою H. Сполуки формули Ia синтезують у результаті реакції сполуки формули Iaа або Iba окремо зі сполуками формули Ila або Ila' у присутності придатної основи, такої як N,N-діізопропілетиламін (DIEA) та придатного розчинника, такого як тетрагідрофуран (THF) або етилацетат (EtOAc), при температурі флегми. Альтернативно сполуки формули Ia можуть бути синтезовані шляхом реакції іншого придатного карбамату із застосуванням звичайних способів синтезу. Сполука формули Ila синтезують в результаті реакції придатного заміщеного аміну (A-NH<sub>2</sub>) з трихлоретилхлорформіатом у присутності водного основного розчину, такого як бікарбонат натрію/бікарбонат калію, у розчиннику, такому як етилацетат (EtOAc), при кімнатній температурі (RT) (J. Med. Chem., 2011, 54, 7797 або WO 2007/091152). Сполуку формули Ila' синтезують у результаті реакції придатного фенілхлорформіату з аміном (A-NH<sub>2</sub>) за допомогою аналогічних умов, як описано для синтезу сполуки формули Ila. Сполуку формули Ib одержують із відновлення сполуки формули Ia відповідним відновлювальним засобом, подібним до борогідриду металу, такого як

борогідрид літію ( $\text{LiBH}_4$ ), або алюмогідрид літію (LAH), або vitride<sup>®</sup>, у присутності придатного розчинника, такого як тетрагідрофуран (THF), в інертній атмосфері при температурі флегми або більш низькій температурі, зазвичай при температурі флегми. Сполуку формули Ic синтезують зі сполуки формули Ib з придатним хлоруючим агентом, таким як тіонілхлорид, у присутності придатного розчинника, такого як дихлорметан (DCM), при температурі флегми або більш низькій. Сполуки формули Id синтезують у результаті реакції сполуки формули Ic із відповідним  $\text{R}_3\text{H}$ . Реакцію проводять у придатному розчиннику або суміші розчинника, такому як THF, диметилформамід (DMF), при температурі від кімнатної (RT) до температури флегми залежно від характеру  $\text{R}_3\text{H}$ . Шляхом окиснення сполук формули Id, коли  $\text{R}_3$  являє собою групу, що містить сірку (S), можна одержати відповідні моно- або діоксидні ( $\text{S}(\text{O})_m$ , де m дорівнює 1 або 2) сполуки формули Id. Сполуки формули Ie та Ig можуть бути одержані шляхом гідролізу сполуки формули Ia. Реакцію гідролізу здійснюють із придатною основою, такою як моногідрат гідроксиду літію ( $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ), із застосуванням придатного розчинника, такого як метанол (MeOH), при температурі від RT до температури флегми, здебільшого при RT. Сполуку формули If та Ih одержують у результаті реакції сполучення сполук формули Ie та Ig окремо, з відповідним аміном ( $\text{R}_5\text{R}_6\text{NH}$ ) та придатним реагентом для реакції сполучення, таким як 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) карбодіімід гідрохлорид ( $\text{EDCI}\cdot\text{HCl}$ ), у присутності придатної основи, такої як N,N-діізопропілетиламін (DIEA) та каталітичного 4-диметиламінопіридину (DMAP), а також придатного розчинника, такого як THF, в атмосфері інертного газу при температурі від 0 °C до кімнатної температури. Деякі зі сполук формули Ib можуть також бути синтезовані у результаті деметилювання сполук формули Ia, коли  $\text{R}_2$  являє собою  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ . Деметилювання проводять із застосуванням триброміду бору ( $\text{BBr}_3$ ) у придатному розчиннику, такому як DCM, при температурі від 0 °C до RT.

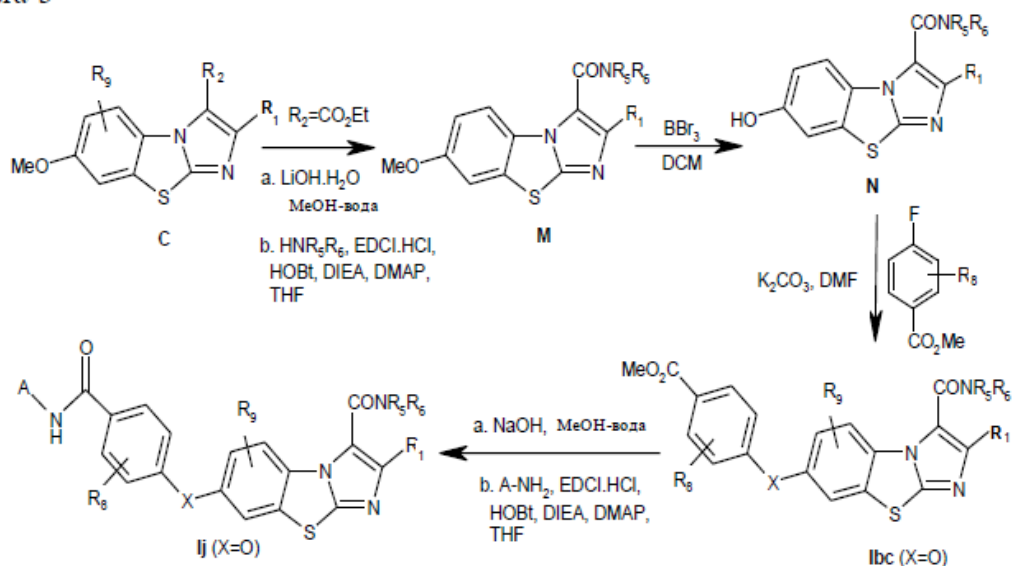
Схема-2



Сполуки формули Id також синтезують або з карбамату формули Ii, або із заміщених ізоціанатів ( $\text{A-N}=\text{C}=\text{O}$ ), як показано на схемі 2. Сполука формули Id може бути одержана в результаті реакції або сполуки формули Ii, або сполуки формули Ii-1 з відповідним аміном ( $\text{A-NH}_2$ ), у присутності придатної основи, такої як DIEA, та придатного розчинника, такого як толуол, при температурі від RT до температури флегми, зазвичай при температурі флегми. Сполуки формули Ii синтезують у результаті реакції або сполуки формули Iaa, або Iba з придатним хлорформіатом, таким як фенолхлорформіат або 4-нітрофенілхлорформіат, у присутності придатної основи, такої як піридин, та придатного розчинника, такого як THF, при температурі від 0 °C до RT. Сполуки формули Ii-1 можуть бути синтезовані в результаті реакції або сполуки формули Iaa, або Iba з придатним хлорформіатом, таким як

трихлоретилхлорформіат, у присутності придатної основи, такої як натрію бікарбонат, та придатного розчинника, такого як EtOAc. З іншого боку, коли сполуку формули Iaa або Iba обробляють відповідним заміщеним ізоціанатом ( $AN=C=O$ , де A є таким, як визначено вище), вона дає відповідні сполуки формули Id у присутності придатного розчинника, такого як THF або толуол-DMF, при підвищеній температурі. Деякі із заміщених ізоціанатів були одержані за допомогою взаємодії заміщеної карбонової кислоти з етилхлорформіатом у присутності натрію азиду та триетиламіну (TEA), із застосуванням як розчинника DMF. В іншому способі заміщений ізоціанат одержують також за допомогою реакції заміщеного аміну у присутності трифосгену та TEA із застосуванням суміші DCM як розчинника при температурі від 0 °C та до RT.

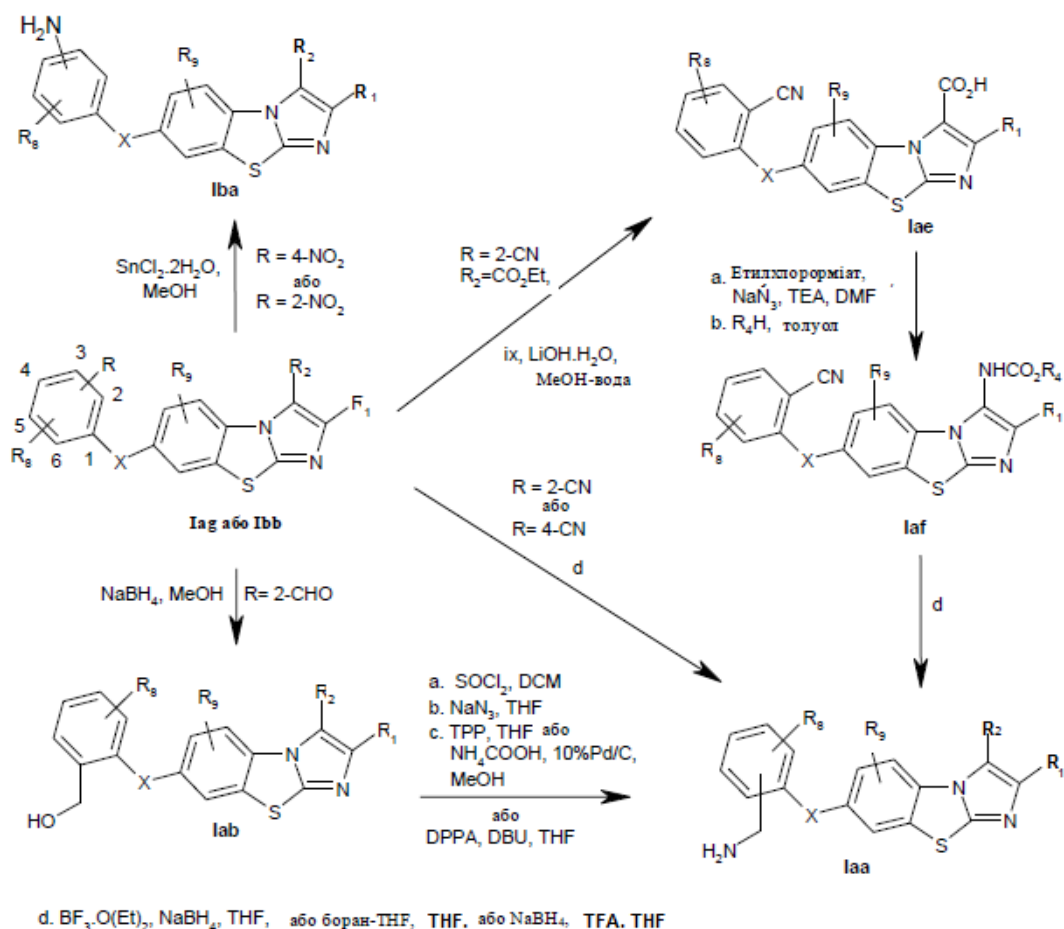
Схема-3



Синтез сполуки формули Ij та Ibc, де X являє собою O, як показано на схемі 3. Сполуку формул Ij синтезують у дві стадії зі сполук формули Ibc. Сполуки формули Ibc гідролізують при RT до відповідної похідної кислоти (Ibd) із застосуванням водного розчину гідроксиду натрію (NaOH) як основи та MeOH як розчинника. Відповідне похідне кислоти сполучається з придатним заміщеним аміном ( $A-NH_2$ ) із застосуванням відповідного реагенту для реакції сполучення, такого як EDCI·HCl, та придатної основи, такої як DIEA, та каталітичної кількості DMAP у розчиннику, такому як THF, в інертній атмосфері при температурі від 0 °C до кімнатної температури. Сполуку формули Ibc одержують при підвищеній температурі у результаті реакції сполуки формули N та метил-4-фторбензоату у присутності основи, такої як карбонат калію ( $K_2CO_3$ ) або карбонат натрію, із застосуванням DMF як розчинника. Сполуку формули N синтезують у результаті деметилування сполуки формули M із застосуванням  $BBr_3$  в апротонному розчиннику, такому як DCM, при температурі від 0 °C до кімнатної температури. Сполуку формули M одержують у результаті лужного гідролізу сполуки формули C та моногідрату гідроксиду літію з застосуванням водного MeOH. Крім того, гідролізований продукт утворював пару з відповідним заміщеним аміном ( $R_5R_6NH$ ) із застосуванням відповідного реагенту, такого як EDCI·HCl, та придатної основи, такої як DIEA, та каталітичну кількість диметиламінопіридину в апротонному розчиннику, такому як ТГФ, при температурі від 0 °C до RT.



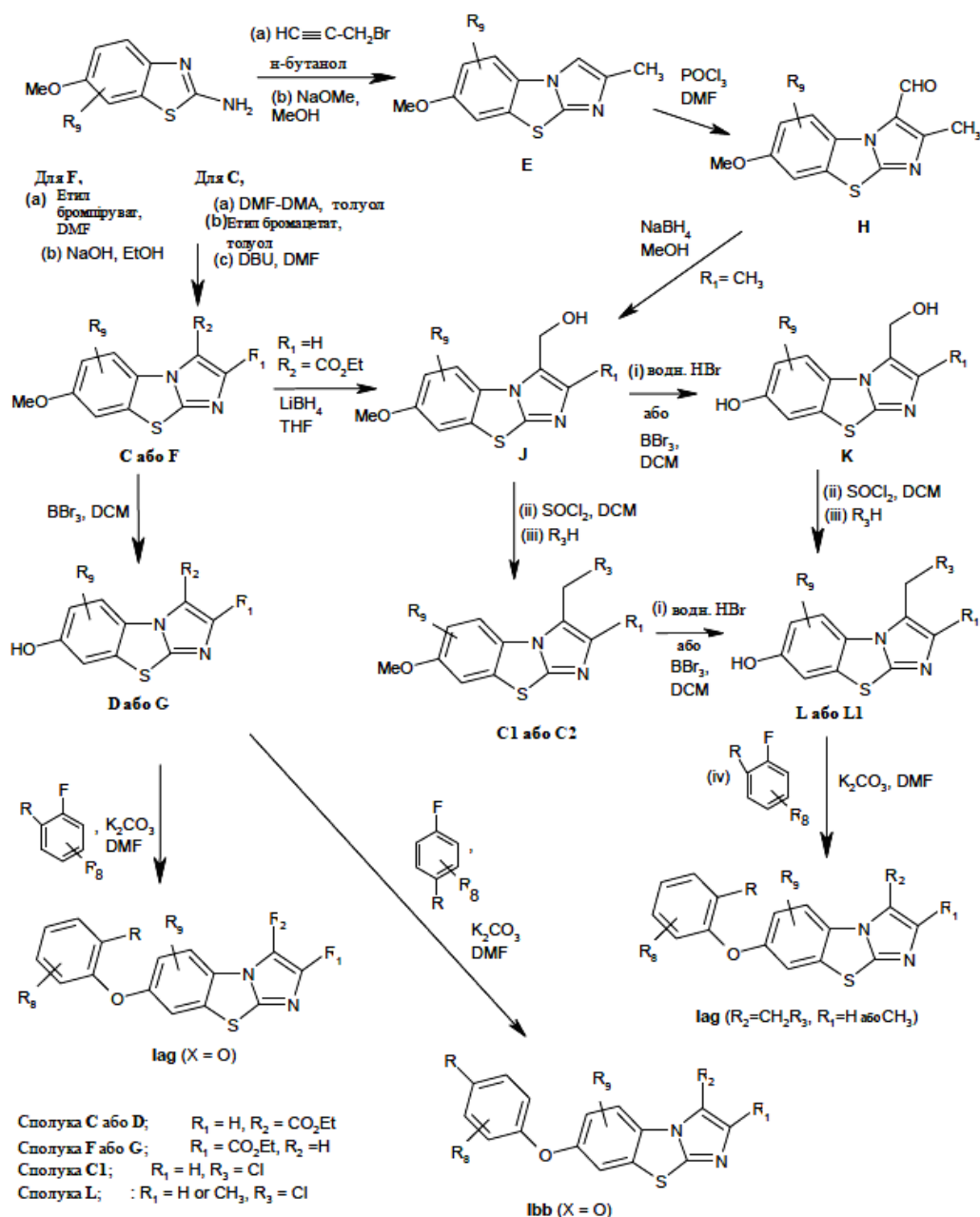
Схема-4



Деякі сполуки формули Iaa, Iab, Iac, Iad, Iae, Iaf та Iba синтезовані, як показано на схемі 4. Сполуку амінобензилу формули Iaa одержують за допомогою різних методик синтезу. У першому способі сполуку формули Iag, де R являє собою або нітрильну (CN) групу в положенні-2, або сполуку формули Ibb, де R являє собою нітрильну (CN) групу в положенні C-4, піддають відновленню для одержання відповідних 2- або 4- бензильних аміносполук формули Iaa із застосуванням або боргідриду натрію, ефірату трифтористого бору, або комплексу боран-THF або боргідриду натрію, трифтороцтової кислоти (TFA) в апротонному розчиннику, такому як THF, при температурі від кімнатної до температури флегми. У другому способі сполуку формули Iag, де R являє собою альдегідну (CHO) групу в положенні-2, відновлюють до сполук формули Iab за допомогою боргідриду натрію в протонному розчиннику, такому як MeOH, при температурі від 0 °C до кімнатної температури. Крім того, під час взаємодії сполуки формули Iab та дифенілфосфорилазиду (DPPA) у присутності 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU) в апротонному розчиннику, такому як THF, при температурі від 0 °C до кімнатної температури одержують відповідну 2-бензильну аміносполуку формули Iaa. У третьому способі сполуку формули Iab піддають хлоруванню придатними хлоруючими засобами, такими як тіонілхлорид, в апротонному розчиннику, такому як метиленхлорид, при кімнатній температурі з одержанням відповідного хлорпохідного Iac, яке потім оброблюють аміаком під тиском із одержанням відповідних 2-бензильних аміносполук формули Iaa. У четвертій методиці хлорпохідне Iac реагує з азидом натрію у розчиннику DMF з одержанням відповідних азидпохідних Iad, що за допомогою трифенілфосфіну (TPP), в розчиннику, такому як водний тетрагідрофуран, перетворюють на відповідну 2-бензильну аміносполуку формули Iaa. Сполука формули Iag, де R являє собою групу CN в положенні-2 та R<sub>2</sub> являє собою групу CO<sub>2</sub>Et, після гідролізу моногідрату гідроксиду літію у водному MeOH при RT дає відповідну кислотну сполуку формули Iae. Сполуку формули Iae перетворюють на сполуку формули Iaf за допомогою алкілхлорформіату, такого як етилхлорформіат, у присутності азиду натрію та TEA в розчиннику DMF з наступною її обробкою відповідним R<sub>4</sub>H в толуолі. Нітрильну групу сполуки формули Iaf

відновлюють з одержанням відповідної 2-бензильної аміносполуки формули Iaa із застосуванням боргідриду натрію, ефірату трифтористого бору в розчиннику THF при температурі флегми. З іншого боку, 4-аміно або 2-аміно сполуку формули Iba одержують відповідно зі сполуки формули Ibb та Iag. Якщо R являє собою нітро (NO<sub>2</sub>) групи або в положенні-2, або в положенні-4 у сполуці формули Iag та Ibb відповідно, він піддається відновленню за допомогою відновлюючих засобів, таких як двохлористе олово, у спиртовому розчиннику, такому як MeOH, з одержанням відповідної 4-аміно або 2-аміно сполуки формули Iba. Крім того, фахівцям у даній галузі техніки органічного синтезу зрозуміло, що можуть бути синтезовані інші різноманітні функціональні групи R.

Схема-5



Різні сполуки формул Iag та Ibb, де X являє собою O, синтезують, як показано на схемі 5. Деякі сполуки формули Iag одержують у результаті реакції або сполуки формули D, або сполуки формули G окремо з відповідною сполукою 2-фторфенілу, такою як заміщені або незаміщені 2-фторбензальдегід або 2-фторбензонітрил, у присутності основи, такої як карбонат калію, у розчиннику DMF, при температурі від кімнатної до 100 °C. Із застосуванням аналогічної процедури сполуки формули Ibb синтезують у результаті обробки сполуки формули D або G

окремо з відповідною 4-фторфеніл сполукою, такою як заміщений або незаміщений 4-фторнітробензол. Деметилювання сполуки формули С або F окремо засобами для деметилювання, такими як трибромід бору, в апротонних розчинниках, таких як DCM, дає відповідно сполуку формули D або G. Сполуку формули С синтезують у результаті реакції

5 заміщеного або незаміщеного 2-аміно-6-метоксибензотіазолу та диметилацеталю N,N-диметилформаміду (DMF-DMA) у розчині толуолу з наступною його кватернізацією етилбромацетатом при підвищеній температурі та, кінцевою циклізацією із застосуванням DBU у розчиннику, такому як DMF, при кімнатній температурі. У той же час, сполуку формули F синтезують у результаті реакції заміщеного або незаміщеного 2-аміно-6-метоксибензотіазолу з

10 етилбромпіруватом в апротонному розчиннику, такому як DMF, з наступною його обробкою гідроксидом натрію в спиртовому розчиннику, такому як метанол та етанол. Деякі сполуки формули Ia<sub>g</sub>, де R<sub>2</sub> являють собою CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, одержують зі сполуки формули L у дві стадії. На першій стадії сполуку формули L оброблюють відповідним R<sub>3</sub>H у придатному розчиннику, такому як DMF, з одержанням відповідного похідного (сполуки формули L1) при кімнатній

15 температурі, де R<sub>2</sub> являє собою CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>. У випадку, коли R<sub>3</sub>H являє собою спирт, реагент (R<sub>3</sub>H) може діяти також як розчинник. Реакцію проводять при температурі від кімнатної до температури флегми. Шляхом подальшої реакції даної проміжної сполуки формули L1 з відповідною сполукою 2-фторфенілу, такою як заміщені або незаміщені 2-фторбензальдегід або 2-фторбензонітрил, у присутності основи, такої як карбонат калію, у розчиннику DMF при

20 температурі від кімнатної до 100 °C одержують відповідну сполуку формули Ia<sub>g</sub>. Сполуку формули L одержують у результаті хлорування сполуки формули K за допомогою хлоруючих засобів, таких як тіонілхлорид, в апротонному розчиннику, такому як DCM, при кімнатній температурі. Деметилювання сполуки формули J відбувається із застосуванням засобу для деметилювання, такого як трибромід бору, в апротонних розчинниках, таких як DCM, з

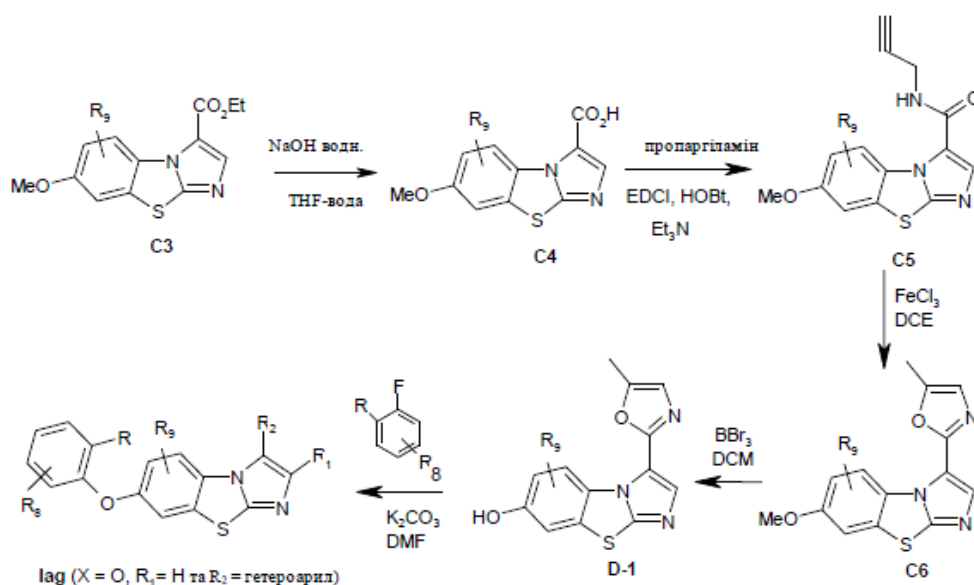
25 одержанням сполуки формули K. Сполука формули J, де R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, синтезують у результаті відновлення сполуки формули H за допомогою гідридів металів, таких як борогідрид натрію, в протонному розчиннику, такому як MeOH, при кімнатній температурі. Після формілування сполуки формули E придатними формілувальними агентами, такими як POCl<sub>3</sub> у DMF, одержують сполуку формули H. Сполуку формули E одержують у результаті обробки

30 заміщеного або незаміщеного 2-аміно-6-метоксибензотіазолу пропаргілбромідом у розчиннику DMF з наступною реакцією з алкоксидом натрію, таким як метоксид натрію, у спиртовому розчиннику, такому як метанол. Сполуку формули J синтезують у результаті відновлення сполуки формули C, якщо R<sub>1</sub> являє собою H та R<sub>2</sub> являє собою CO<sub>2</sub>Et, за допомогою придатного відновлювального засобу, такого як борогідрид літію, та придатного рочинника, такого як THF.

35 Деякі зі сполук формули Ia<sub>g</sub>, де R<sub>2</sub> являє собою CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, також одержують зі сполуки формули J, де R<sub>1</sub> являє собою H. Хлорування сполуки формули J дає сполуку формули C1, що оброблювали R<sub>3</sub>H із одержанням відповідного похідного C2 із застосуванням аналогічних умов, що застосовуються, відповідно, з одержанням сполуки формули L та формули L1 зі сполуки формули K. Деметилюванням сполуки формули C2 із застосуванням аналогічних умов

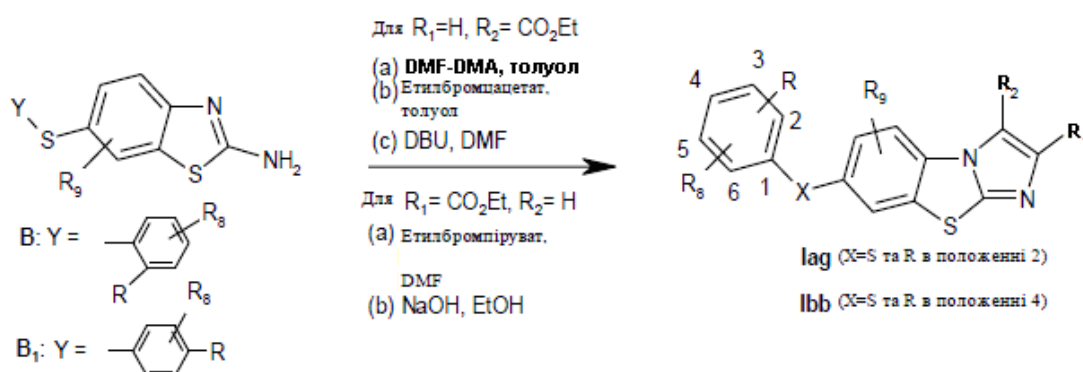
40 одержують відповідне фенольне похідне L1, що застосовують для одержання сполуки формули K зі сполуки формули J.

Схема-5а



Деякі зі сполук формули lag, де X являє собою O та R<sub>2</sub> являє собою гетероарил, синтезують, як показано на схемі 5а. Сполуку формули lag одержують із застосуванням аналогічних умов у результаті реакції сполуки формули D-1, як описано для сполуки формули lag, де X = O, як показано на схемі 5. Деметилування сполуки формули C6 із застосуванням аналогічних умов дає сполуку формули D-1, як описано для сполуки формули D на схемі 5. Сполука формули C4 утворює пару із пропаргіламіном за допомогою відповідного реагенту для реакції сполуки, такої як EDCI та HOBT, за наявності придатної основи, такої як триетиламін, з одержанням сполуки формули C5, що перетворюють на сполуку формули C6 із застосуванням аналогічних умов, як описано в Organic Letters, 2012, 14, 4478-4481. Лужний гідроліз сполуки формули C3 дає сполуку формули C4.

Схема-6



Різні сполуки формул lag або lbb, де X являє собою S, синтезують, як показано на схемі 6. Сполуки формули lag та lbb, коли R<sub>1</sub> являє собою H та R<sub>2</sub> являє собою CO<sub>2</sub>Et, одержують відповідно із заміщеного або незаміщеного 2-аміно-6-тіофеноксibenзотіазолу B та B<sub>1</sub>. Сполуку формули B або B<sub>1</sub> оброблюють окремо диметилацеталем N,N-диметилформаміду (DMF-DMA) у розчині толуолу з наступною його кватернізацією етилбромацетатом при підвищеній температурі та кінцевою циклізацією із застосуванням DBU в апротонному розчиннику, такому як DMF, при кімнатній температурі. Сполуку формули lag та lbb, коли R<sub>1</sub> являє собою CO<sub>2</sub>Et та R<sub>2</sub> являє собою H, одержують відповідно із заміщеного або незаміщеного 2-аміно-6-тіофеноксibenзотіазолу B та B<sub>1</sub>. При цьому сполуку формули B або B<sub>1</sub> окремо оброблюють етилбромпіруватом в апротонному розчиннику, такому як DMF, з наступною його обробкою гідроксидом натрію у спиртовому розчиннику, такому як метанол та етанол.

Схеми 1-6, наведені в даному документі вище, передбачають загальний спосіб одержання сполук за даним винаходом. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що для синтезування необхідних сполук відповідно до формули (I) у вихідному матеріалі можна відповідним чином замінити різні групи, такі як R, A, R<sub>8</sub> та R<sub>9</sub> тощо. Як альтернатива до даних схем, звичайному фахівцю буде легко синтезувати сполуки згідно з даним винаходом за допомогою звичайних методів синтезу органічних сполук із відповідних вихідних матеріалів, що є або комерційно доступними, або можуть бути легко одержані.

Сполуки за даним винаходом можуть мати хіральні центри та існувати у вигляді рацематів, рацемічних сумішей, а також у вигляді окремих діастереомерів або енантіомерів, причому всі ізомерні форми включені в даний винахід. Таким чином, коли сполука є хіральною, то окремі енантіомери, по суті вільні від інших, включені в обсяг даного винаходу; при цьому додатково включені всі суміші двох енантіомерів.

Нові сполуки за даним винаходом були одержані відповідно до процедури здійснення схем, як описано в даному документі вище, із застосуванням відповідних матеріалів та додатково описані в наступних конкретних прикладах. Дані приклади не повинні братися до уваги або розглядатися як такі, що обмежують обсяг викладеного винаходу.

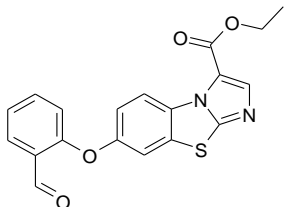
У даному описі деякі загальні терміни застосовуються відповідно до їхніх відомих передбачуваних значень, що визначені в даному документі нижче:

RT	Кімнатна температура
RM	Реакційна суміш
DCM	Дихлорметан
DCE	Дихлоретан
DMF	Диметилформамід
THF	Тетрагідрофуран
DIEA	N,N-діізопропілетиламін
LAH	Алюмогідрид літію
EDCI	1-Етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
DMAP	4-Диметиламінопіридин
TEA	Триетиламін
DBU	1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
TPP	Трифенілфосфін
DMF-DMA	Диметилацеталь N,N-диметилформаміду
TFA	Трифтороцтова кислота
DPPA	Дифенілфосфорилазид
EtOAc	Етилацетат
ESMS	Мас-спектрометрія з електророзпиленням
ESI	Електроіонізація розпиленням
APCI	Хімічна іонізація за атмосферного тиску
мкМ	Мікромолярний
нМ	Наномолярний
TS	Тютюновий дим
COPD	Хроническое обструктивное заболевание легких
BALF	Рідина бронхоальвеолярного лаважу
Мг	Міліграм
PBS	Фосфатно-сольовий буфер
NA	Не застосовується
SEM	Значення середньоквадратичної похибки
LPS	Ліпополісахарид
PFT	Функціональна проба з легень
FRC	Функціональна залишкова ємність
RV	Залишковий об'єм
IC	Ємність вдиху
TLC	Загальний показник життєвої ємності легень
RL	Загальний опір легень
APC	Алофікоціанін
ATF2	Фактор активації 2 транскрипції

Масу сполук, одержаних згідно з даним винаходом, вимірюють із застосуванням одноквадрольного мас-спектрометра (прилад Water ZQ 2000) із застосуванням обладнання для іонізації APCI (зонд з іонізацією електророзпилення) або Finnigan LXQ, термоприладу Technique із застосуванням або ESI, або APCI.

# ПРИКЛАДИ

Приклад 1: етил-7-(2-формілфеноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 51)



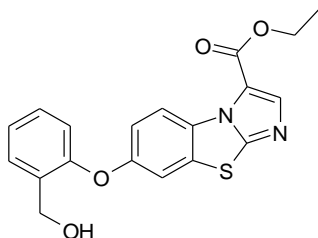
Етил-7-метоксиімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (US 6191124) деметилували з одержанням сполуки етил-7-гідроксиімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату із застосуванням традиційних способів О-деметилування, наприклад BBr<sub>3</sub>/DCM.

До перемішаного розчину етил-7-гідроксиімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (85 г, 320 ммоль) у ДМФ (600 мл) додавали карбонат калію (132 г, 960 ммоль) і 2-фторбензальдегід (44,2 г, 350 ммоль) і реакційну суміш (RM) нагрівали при температурі 100-105 °C протягом 20-24 ч. Реакційну суміш доводили до кімнатної температури та суспендовану тверду речовину відфільтровували, промивали DMF. Маточний розчин (ML) виливали у воду та доводили до значення pH 6,0-6,5. Відокремлену тверду речовину відфільтровували, промивали водою та висушували та, зрештою, тверду речовину перемішували в метанолі (300 мл) при кімнатній температурі (RT) протягом 2-3 годин. Перемішувану тверду речовину відфільтровували та висушували у вакуумі з одержанням 80,0 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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

Приклад 2: етил-7-[2-(гідроксиметил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 52)



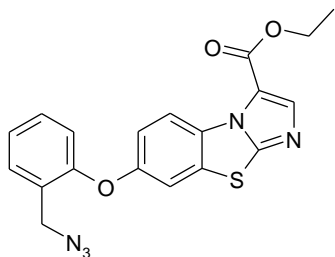
До перемішаного розчину сполуки етил-7-(2-формілфеноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (80 г, 218 ммоль) у метанолі (600 мл) частинами додавали боргідрид натрію (24 г, 655 ммоль) при температурі 0 °C та перемішували при кімнатній температурі протягом 10-12 годин. Метанол видаляли у вакуумі при температурі 60 °C, розводили водою (500 мл) та доводили до значення pH 5,0-6,0 за допомогою розведення HCl. Відокремлену тверду речовину відфільтровували, промивали водою та, зрештою, 10 % EtOAc/гексан висушували у вакуумі при температурі 60 °C з одержанням вказаної у заголовку сполуки (80 г) у вигляді білої твердої речовини.

Продукт може містити також похідне метилового естера через трансестерифікацію. Однак якщо реакцію проводять із застосуванням етанолу як розчинника, то одержують тільки етиловий естер.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

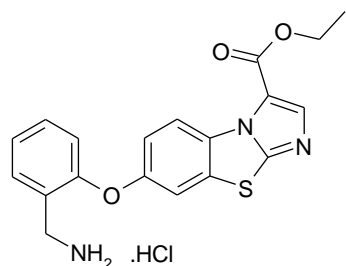
ESMS: 369,32

Приклад 3: етил-7-[2-(азидометил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 54)



До перемішаного розчину сполуки етил-7-[2-(гідроксиметил)феноксі]імідазо [2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (80 г, 217 ммоль) в DCM (300 мл) по краплях додавали тіонілхлорид (51 г, 434 ммоль) при температурі 0-5 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6-8 годин. Реакційну суміш випарювали насуху у вакуумі при температурі 60 °С з одержанням етил-7-[2-(хлорметил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (сполука 53). Тверду речовину суспендували в DMF (400 мл) та перемішували при 0-5 °С. Азид натрію (42 г, 650 ммоль) додавали при температурі 0 °С та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10-12 годин. Реакційну суміш виливали в охолоджену воду й екстрагували етилацетатом (300×2). Відокремлений органічний шар промивали водою, висушували над сульфатом натрію та випарювали у вакуумі при температурі 60 °С з одержанням 80 г вказаної у заголовку сполуки.

Приклад 4: етил-7-[2-(амінометил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату гідрохлорид (сполука 55)



До перемішаного розчину сполуки етил-7-[2-(азидометил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (80 г, 203 ммоль) у THF (400 мл) разом з водою (100 мл) додавали трифенілфосфін (80 г, 305 ммоль) при температурі 0-5 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10-12 годин. Розчинник випарювали у вакуумі при температурі 60 °С, потім розводили водою (~200 мл) та екстрагували етилацетатом (500 мл×2). Органічний шар висушували над сульфатом натрію та випарювали у вакуумі при температурі 60 °С до сухого стану з одержанням неочищеної сполуки. Дану неочищену сполуку розчиняли у THF (800 мл) та продували газоподібним HCl при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану таким чином тверду речовину фільтрували, промивали етилацетатом (500 мл) та гексаном (500 мл) з одержанням 55 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

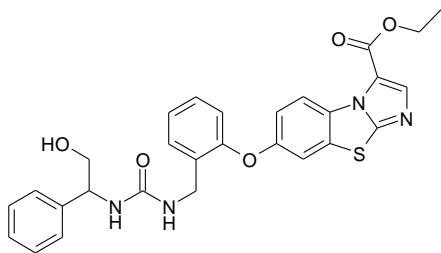
Продукт може містити також похідне метилового естера, якщо етил-7-[2-(азидометил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 54) застосовується разом з метиловим естером.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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

Сполука 55 також синтезується з етил-7-[2-(гідроксиметил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (сполука 52) із застосуванням DPPA, DBU та TPP у THF-H<sub>2</sub>O із застосуванням відомої в літературі стандартної процедури.

Приклад 5: етил-7-[2-((2-гідрокси-1-фенілетил)карбамоїл)аміно}метил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 42)

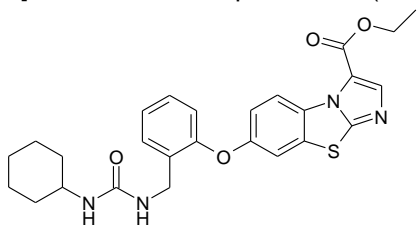


До перемішаного розчину сполуки етил-7-[2-(амінометил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату гідрохлориду (1 г, 2,72 ммоль) у THF (20 мл) та піридину (0,260 г, 3,27 ммоль) додавали 4-нітрофеніл хлорформіат (0,66 г, 3,27 ммоль) при температурі приблизно 0-5 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4-6 годин. Розчинник випарювали у вакуумі при температурі 60 °С. Одержане в результаті похідне карбамату (0,3 г, 0,56 ммоль) суспендували у толуолі (20 мл). До даного додавали (R)-фенілгліцинол (0,0078 г, 0,56 ммоль) та DIEA (0,150 г, 1,12 ммоль) та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4-6 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду та екстрагували етилацетатом (10 мл×2). Органічний шар висушували над сульфатом натрію та випарювали у вакуумі при температурі 60 °С з одержанням неочищеної сполуки, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням 0,110 г продукту у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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

Приклад 6: Етил-7-(2-((циклогексилкарбамоїл)аміно)метил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 46)



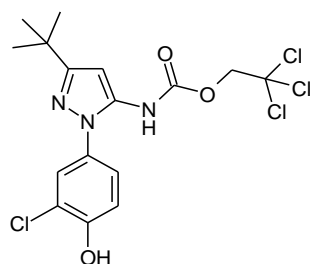
До перемішаного розчину етил-7-[2-(амінометил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат гідрохлориду (0,7 г, 1,9 ммоль) у THF (20 мл) додавали ізоціанатоциклогексан (0,8 г, 6,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18-20 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали у вакуумі при температурі 60 °С, клейку масу гасили холодною водою та екстрагували етилацетатом (10 мл×2), а органічний шар випарювали з одержанням неочищеної сполуки. Матеріал очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням 0,05 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03 (1H, d), 8,00 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,26 (1H, зливалась із сигналом розчинника), 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, зливалась із сигналом води), 1,43 (3H, t), 1,23-1,32 (3H, m), 0,99-1,14 (4H, m)

ESMS: 493,33

Приклад 7: етил-7-{2-[[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 25)

Стадія 1: 2,2,2-трихлоретил [3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]карбамат (проміжний продукт 1)





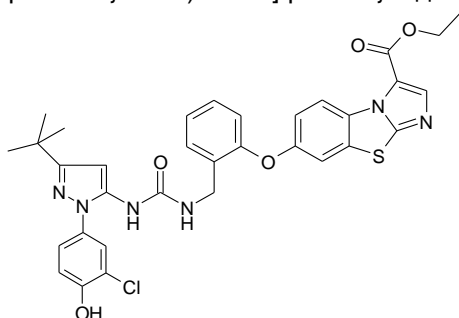
До перемішаного розчину 4-(5-аміно-3-трет-бутил-1H-піразол-1-іл)-2-хлорфенолу (60 г, 225,5 ммоль) в етилацетаті (1500 мл) та 2 н. розчині бікарбонату натрію (500 мл), додавали трихлоретилхлорформіат (119,32 г, 563,90 ммоль) при кімнатній температурі та перемішували при кімнатній температурі до закінчення реакції. Шар етилацетату відокремлювали, висушували над сульфатом натрію та випарювали у вакуумі при температурі 60 °C з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку суспендували в гексані (100 мл), перемішували при температурі 0-5 °C та тверду речовину, що з'явилася таким чином, фільтрували та висушували з одержанням 85 г вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 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

Застосовуючи аналогічну процедуру, описану для проміжного продукту 1, із відповідної сполуки амінопіразолу синтезували 2,2,2-трихлоретил[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-метоксибеніл)-1H-піразол-5-іл]карбамат (проміжний продукт 2), 2,2,2-трихлоретил [3-трет-бутил-1-(4-метоксибеніл)-1H-піразол-5-іл]карбамат (проміжний продукт 3) та 2,2,2-трихлоретил [3-трет-бутил-1-(4-метилбеніл)-1H-піразол-5-іл]карбамат (проміжний продукт 4).

Стадія 2: етил-7-[2-([3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксибеніл)-1H-піразол-5-іл]карбамоїл)аміно)метил]феноксіімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 25)



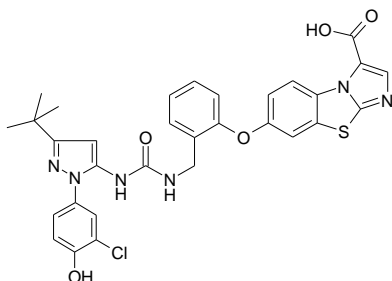
До перемішаного розчину етил-7-[2-(амінометил)феноксіімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату гідрохлориду (сполука 55) (55 г, 136 ммоль) у THF (600 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (70,33 г, 545 ммоль) і проміжний продукт 1 (60 г, 136 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8-12 годин. Розчинник випарювали у вакуумі при температурі 60 °C, клейку масу гасили холодною водою та доводили до значення pH 4-5 за допомогою HCl. Одержану таким чином тверду речовину фільтрували, промивали гексаном (500 мл), висушували у вакуумі та кристалізували за допомогою етилацетату з одержанням 72 г вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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

Продукт може містити також похідне метилового естера, якщо сполука 55 застосовується разом з метиловим естером.

Приклад 8: 7-[2-([3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксибеніл)-1H-піразол-5-іл]карбамоїл)аміно)метил]феноксіімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбонова кислота (сполука 19)



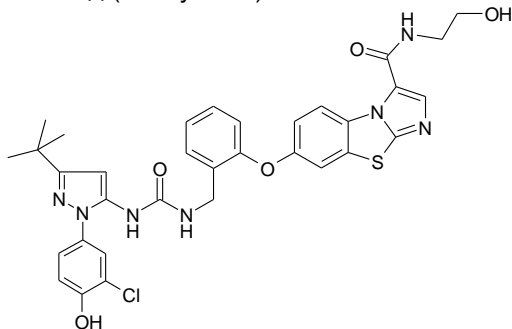
До перемішаного розчину етил-7-[2-([3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксибеніл)-1H-піразол-5-іл]карбамоїл)аміно)метил]феноксіімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (0,2 г, 0,3 ммоль) у MeOH (10 мл) за допомогою розчинення у воді (2 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (0,063 г, 1,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2-4 годин. Реакційну суміш гасили у холодній воді, підкислювали та перемішували.

Одержану таким чином тверду речовину фільтрували та висушували з одержанням 0,080 г указаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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

Приклад 9: 7-{2-[(3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл]аміно)метил]феноксидіазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід (сполука 20)

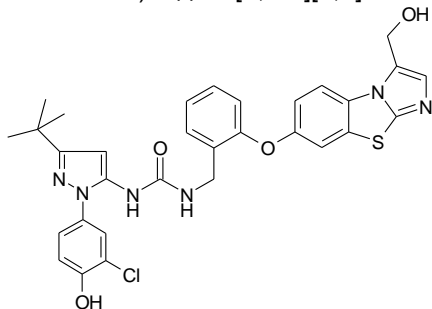


До перемішаного розчину 7-{2-[(3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл]аміно)метил]феноксидіазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбонової кислоти (0,8 г, 1,26 ммоль) у THF (20 мл) при температурі 0-5 °C додавали N,N-діізопропілетиламін (0,49 г, 3,8 ммоль), 1-гідроксибензотриазол (0,342 г, 2,56 ммоль) та гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламіно)пропілкарбодііміду (0,486 г, 2,65 ммоль) та перемішування продовжували протягом 45 хв. Потім додавали етаноламін (0,152 г, 2,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20-24 годин. Реакційну суміш гасили в холодній воді, підкислювали до значення pH 4-5 та перемішували. Суміш екстрагували за допомогою етилацетату (10 мл×2) та органічний шар випарювали з одержанням неочищеної сполуки, яку згодом очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням 0,1 г указаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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, прихована сигналом води), 1,22 (9H, s)

ESMS: 674,62/676,45

Приклад 10: 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(2-[(3-гідроксиметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл)окси)бензил)сечовина (сполука 22)

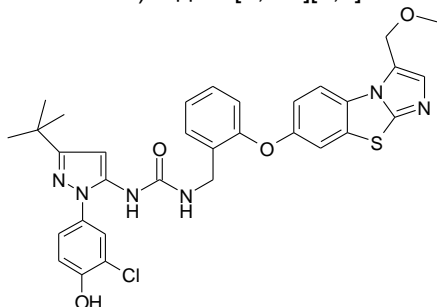


До перемішаного розчину етил-7-{2-[(3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл]аміно)метил]феноксидіазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (40 г, 60,69 ммоль) у THF (400 мл) при температурі 0-5 °C порціями додавали боргідрид літію (4,2 г, 182 ммоль) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4-5 годин. Реакційну суміш гасили в холодній воді та підкислювали, застосовуючи 33 % HBr в оцтовій кислоті (50 мл), та нагрівали при 60-65 °C протягом 4-5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою та екстрагували EtOAc (250 мл×2). Органічний шар промивали насиченим розчином солі, висушували над сульфатом натрію та випарювали у вакуумі при температурі 60 °C. Одержану таким чином тверду речовину суспендували у EtOAc (150 мл), перемішували та фільтрували з одержанням 27 г указаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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

- 5      Приклад 11: 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(2-{{3-(метоксиметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил)сечовина (сполука 31)

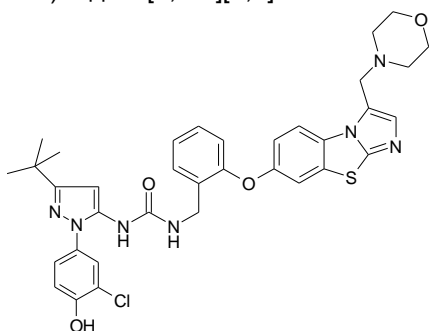


- 10      До перемішаного розчину 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(2-{{3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил)сечовини (10 г, 16 ммоль) у суміші DCM (100 мл) та хлороформу (10 мл) при температурі 5-10 °С по краплях додавали тіонілхлорид (9,5 мл). Реакційну суміш перемішували під час охолодження та потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2-4 годин. Тіонілхлорид випарювали у вакуумі при температурі 50 °С з одержанням 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(2-{{3-(хлорметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензилу (сполука 57). В одержаний продукт додавали при охолодженні метанол (60 мл) та потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суспендовану тверду речовину фільтрували в гарячому стані, додатково промивали метанолом та добре висушували у вакуумі з одержанням 8 г указаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

- 20      <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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, частково зливалася із сигналом води), 1,23 (9H, s)

ESMS: 629,62/630,45

- Приклад 12: 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(2-{{3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил)сечовина (сполука 35)

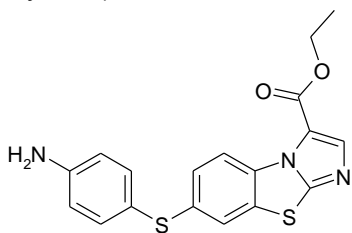


- 25      До перемішаного розчину 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(2-{{3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил)сечовини (5 г, 8,1 ммоль) у суміші DCM (50 мл) та хлороформу (5 мл) при температурі 5-10 °С по краплях додавали тіонілхлорид (1,75 мл). Реакційну суміш перемішували під час охолодження та потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2-4 годин. Тіонілхлорид випарювали у вакуумі при температурі 50 °С з одержанням 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(2-{{3-(хлорметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензилу (сполука 57). До одержаного продукту під час охолодження (5-10 °С) додавали DMF (50 мл) та морфолін (7,04 г, 81 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2-4 год. Реакційну суміш гасили у холодній воді, перемішували, а тверду речовину фільтрували та висушували з одержанням неочищеної сполуки, що кристалізували у метиленхлориді з одержанням ~3 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

- 40      <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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, частково зливалася із сигналом розчинника) 1,22 (9H, s)

ESMS: 686,50/688,45

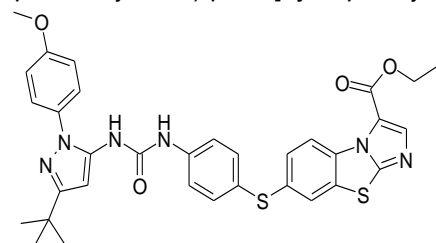
Приклад 13: етил-7-[(4-амінофеніл)сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 59)



До перемішаного розчину етил-7-[(4-нітрофеніл)сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (1,2 г, 3 ммоль) (сполука 58) в метанолі (20 мл) при кімнатній температурі додавали дигідрат двохлористого олова (2,7 г, 12 ммоль) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4-5 годин. Розчинник випарювали у вакуумі при температурі 60 °С, додатково розводили водою, підлужували, екстрагували етилацетатом, висушували над сульфатом натрію та випарювали у вакуумі насухо з одержанням 0,9 г вказаної у заголовку сполуки.

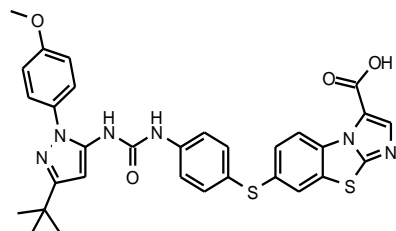
Сполуку 58 синтезували з 4-[(4-нітрофеніл)сульфаніл]аніліну за допомогою аналогічної процедури, як описано в Journal of Current Pharmaceutical Research, 2010, 3(1), 13, з одержанням відповідної сполуки бензотіазолу, яку циклізували за допомогою аналогічної процедури, як описано в US 6191124.

Приклад 14: етил-7-[[4-((3-трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)феніл]сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 60)



Сполуку 60 синтезували в результаті реакції етил-7-[(4-амінофеніл)сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату та проміжного продукту 3 за допомогою аналогічної процедури, описаної для сполуки 25 у прикладі 7.

Приклад 15: 7-[[4-((3-трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)феніл]сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбонова кислота (сполука 10)



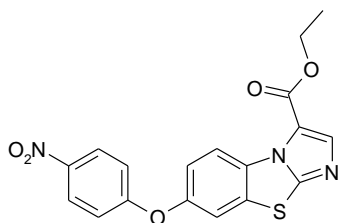
Сполуку 10 синтезували в результаті гідролізу етил-7-[[4-((3-трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)феніл]сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату за допомогою аналогічної процедури, описаної для сполуки 19 у прикладі 8.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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

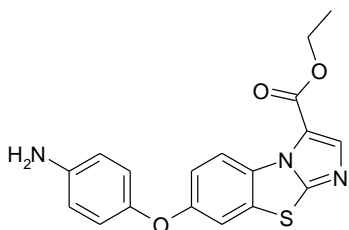
Приклад 16: етил-7-(4-амінофеноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 62)

Стадія 1: етил-7-(4-нітрофеноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 61)



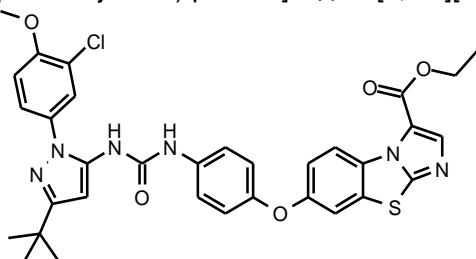
Сполуку 61 синтезували з етил-7-гідроксиімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату та 4-нітрофторбензолу за допомогою аналогічної процедури, описаної для синтезу сполуки 51 у прикладі 1.

5 Стадія 2: етил-7-(4-амінофеноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 62)



Сполуку 62 синтезували в результаті відновлення етил-7-(4-нітрофеноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату за допомогою аналогічної процедури, описаної для синтезу сполуки 59 у прикладі 13.

10 Приклад 17: етил-7-[4-((3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно]феноксіімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 5)

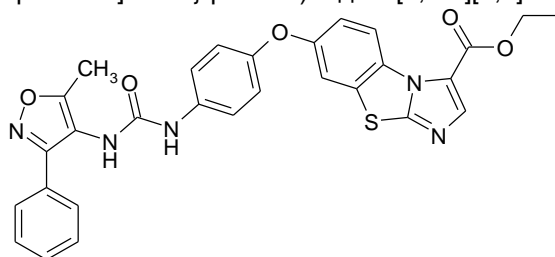


Сполуку 5 синтезували у результаті реакції етил-7-(4-амінофеноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату, та проміжного продукту 2 за допомогою аналогічної процедури, описаної для синтезу сполуки 25 у прикладі 7.

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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

20 Приклад 18: етил-7-(4-((5-метил-3-феніл-1,2-оксазол-4-іл)карбамоїл)аміно)феноксіімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 43)

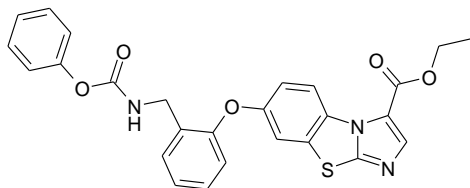


До перемішаного розчину етил-7-(4-амінофеноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (0,75 г, 2,14 ммоль) у толуолі (15 мл) додавали 4-ізоціанато-5-метил-3-феніл-1,2-оксазол (0,5 г, 2,5 ммоль) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4-6 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили холодною водою та екстрагували етилацетатом з одержанням неочищеної сполуки, яку очищали шляхом обробки розчинником із застосуванням діізопропілового етеру, а потім висушували з одержанням 0,5 г указаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

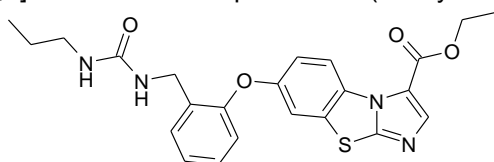
ESMS: 554,25

Приклад 19: етил-7-(2-[[феноксикарбоніл)аміно]метил]феноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 80)



- 5 До перемішаного розчину етил-7-[2-(амінометил)феноксі]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (1 г, 2,72 ммоль) (сполука 55) у THF (10 мл) додавали DIEA (0,7 г, 5,44 ммоль) та реакційну суміш охолоджували при 0 °С. У дану охолоджену реакційну суміш додавали фенолхлорформіат (0,42 г, 2,72 ммоль) та реакційну суміш додатково перемішували при RT протягом приблизно 1 год. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували етилацетатом, висушували над сульфатом натрію та випарювали у вакуумі насухо з одержанням 1,2 г указаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 20: Етил-7-(2-[[пропілкарбамоїл)аміно]метил]феноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат (сполука 68)



- 15 До перемішаного розчину етил-7-(2-[[феноксикарбоніл)аміно]метил]феноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату (0,5 г, 1,02 ммоль) (сполука 80) у толуолі (10 мл) при кімнатній температурі додавали DIEA (0,26 г, 2,05 ммоль) і н-пропіламін (0,12 г, 2,05 ммоль) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4-5 годин. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували етилацетатом, висушували над сульфатом натрію та випарювали у вакуумі насухо з одержанням неочищеної сполуки, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням 0,23 г указаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Наступні типові сполуки за даним винаходом одержували аналогічним чином із застосуванням вищеописаної схеми синтезу:

Таблиця 1

Спол. №	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> )	Маса
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, частково перекривалася сигналом води), 2,41-2,48 (8H, m, частково зливалася із сигналом DMSO), 1,26 (9H, s)	729,46/732,73
2	1H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 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, прихована сигналом води), 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 <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> 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	1H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 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, прихована сигналом води), 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 <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> 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, зливалася із сигналом води), 3,53-3,64 (2H, m), 1,21 (9H, s)	704,58/67706,37

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, частково зливалася із сигналом води), 3,35 (2H, прихована сигналом води), 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, частково зливалася із сигналом розчинника), 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, зливалася із сигналом води), 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, частково зливалася із сигналом розчинника), 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, частково зливалася із сигналом води), 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, зливалася із сигналом розчинника), 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, частково зливалася із сигналом розчинника), 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, q), 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), 6,92-6,98 (2H, m), 6,52 (1H, t), 4,74 (2H, s), 4,31 (2H, d), 3,76 (3H, s), 3,29 (3H, частково зливалася із сигналом води), 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, частково зливалася із сигналом води), 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, частково зливалася із сигналом води), 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, частково перекривалася сигналом води), 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

#### Фармацевтичні композиції

- В іншому варіанті здійснення даний винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість однієї або більше сполуки формули (I). Хоча і є можливим вводити терапевтично ефективну кількість сполук формули (I) або окремо, або в комбінації, безпосередньо, без будь-якої лікарської форми, звичайною практикою є введення сполук у вигляді фармацевтичних лікарських форм, що містять фармацевтично прийнятний наповнювач(-і)/допоміжний(-і) засіб(засоби) або носій та щонайменше один активний інгредієнт.

Такі лікарські форми можна вводити різними шляхами, включаючи пероральний, місцевий, трансдермальний, підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньочеревний, інтраназальний, легеневий тощо.

Пероральні композиції можуть бути у вигляді твердої або рідкої лікарської форми. Тверда лікарська форма може включати пелети, мішечки, саше або дискретні одиниці, такі як таблетки, багаточастинкові упаковки, капсули (м'який і твердий желатин) тощо. Рідкі лікарські форми можуть бути у вигляді еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів тощо. Композиція, передбачена для перорального застосування, може бути одержана відповідно до будь-якого способу, відомого в даній галузі техніки для виготовлення композиції, і такі фармацевтичні композиції можуть містити, додатково до активних інгредієнтів, наповнювачі, такі як розріджувачі, розпушувачі, зв'язуючі речовини, солюбілізатори, змащувальні речовини, речовини, що сприяють ковзанню, поверхнево-активні речовини, суспендуючі засоби, емульгатори, хелатоутворюючі засоби, стабілізатори, ароматизатори, підсолоджувачі, барвники тощо. Деякі приклади придатних наповнювачів включають лактозу, целюлозу та її похідні, такі як мікрокристалічна целюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза та етилцелюлоза, дикальційфосфат, маніт, крохмаль, желатин, полівінілпіролідон, різні камеді, такі як аравійська камедь, трагакант, ксантан, альгінати та їхні похідні, сорбіт, декстрозу, ксиліт, стеарат магнію, тальк, колоїдний діоксид кремнію, мінеральне масло, моностеарат гліцерину, бегенат гліцерину, крохмальгліколят натрію, кросповідон, перехресно-зшита карбоксиметилцелюлоза, різні емульгатори, такі як поліетиленгліколь, сорбіт, естери жирних кислот, алкіловий етер поліетиленгліколю, естери цукрів, блок-співполімери поліоксетилену та поліоксипропілу, поліетоксиловані моноестери жирних кислот, діестери та їхні суміші.

Композиції для інтраназального застосування або для застосування у легенях згідно з даним винаходом можуть бути у вигляді рідини або твердої речовини або напівтвердої композиції, придатної для назального введення. Рідка композиція може бути водною, неводною композицією, суспензією або емульсією, тверда композиція може бути у вигляді порошку тощо, а напівтверда композиція може бути у вигляді гелю тощо. Композиції для назального застосування/застосування у легенях можуть також утворювати гель *in-situ*. Вказані назальна композиція або композиція для застосування у легенях включають сполуки формули (I) необов'язково з одним або більше придатними наповнювачів, вибраними із желатинуючого засобу *in-situ*, мукоадгезивного засобу, полімеру, вологоутримуючої речовини, буферного агента, стабілізатора, поверхнево-активної речовини, консерванта, защувача, розчинників, допоміжних розчинників, підсилювача проникності, хелатоутворюючого засобу, модифікатора в'язкості, підсолоджувача, речовини, що поліпшує смак лікарського засобу, солюбілізатора, смако-ароматичної добавки, емульгатора та ізотонічного засобу.

Стерильні композиції для ін'єкцій можуть бути складені відповідно до звичайної фармацевтичної практики шляхом розчинення або суспендування активної речовини в середовищі-носії, такому як вода для ін'єкцій, N-метил-2-піролідон, пропіленгліколь та інші гліколи, спирти, що трапляються у природі, рослинна олія, така як кунжутна олія, кокосова олія, арахісова олія, бавовняна олія, або середовище-носії на основі синтетичних жирів, таких як етилолеат і т. д. У міру необхідності можуть бути включені буферні речовини, антиоксиданти, консерванти, комплексоутворюючі засоби, такі як похідні целюлози, пептиди, поліпептиди та циклодекстрини, тощо.

Додатково до безпосередніх лікарських форм лікарська форма може мати повільне, уповільнене або контрольоване вивільнення активних інгредієнтів.

Кількість активного інгредієнта, що необхідна для досягнення терапевтичного ефекту, буде звичайно варіюватися залежно від конкретної сполуки, способу введення, суб'єкта, що піддається лікуванню, та конкретного розладу або захворювання, яке піддається лікуванню. Сполуки за даним винаходом можуть бути введені перорально, інгаляційним або парентеральним шляхом у дозі від 0,0005 до 100 мг/кг на добу, переважно від 0,0005 до 50 мг/кг на добу, більш переважно від 0,001 до 20 мг/кг на добу, найбільш переважно від 0,001 до 10 мг/кг на добу. Діапазон доз для дорослої людини становить здебільшого від 5 мкг до 5 г на добу, переважно діапазон доз становить від 10 мкг до 2 г на добу.

Лікарські форми, представлені у вигляді дискретних одиниць, можуть містити деяку кількість сполуки за даним винаходом, що є ефективним у такому дозуванні або у вигляді кратної кількості даного дозування, наприклад одиниць, що містять від 5 мкг до 1000 мг.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу представлений спосіб лікування алергічного та неалергічного захворювання дихальних шляхів за допомогою введення терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) в організм ссавця, включаючи людину, що потребує цього. Алергічні та неалергічні захворювання дихальних шляхів включають алергічну та

неалергічну астму, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), риніт, хронічний бронхіт, емфізему або астмоподібний синдром, такий як кашель, хрипи або задишка.

5 Переважний варіант здійснення даного винаходу являє собою спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень та астми за допомогою введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) в організм ссавця, включаючи людину, що потребує цього.

10 Найбільш переважний варіант здійснення даного винаходу являє собою спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) в організм ссавця, включаючи людину, яка потребує цього.

Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою застосування сполуки формули (I) для одержання лікарського препарату для лікування алергічного та неалергічного захворювання дихальних шляхів.

15 Переважний варіант здійснення даного винаходу являє собою застосування сполуки формули (I) для одержання лікарського препарату для лікування хронічного обструктивного захворювання легень та астми.

Найбільш переважний варіант здійснення даного винаходу являє собою застосування сполуки формули (I) для одержання лікарського препарату для лікування хронічного обструктивного захворювання легень.

20 Біологічне тестування

Біологічний приклад 1: дослідження in-vitro

Інгібування активності MAPK p38 альфа: Стандартний аналіз кіназної активності на основі флуоресцентного індуктивно-резонансного переносу енергії із розподілом за часом (аналіз TR-FRET)

25 Сполуки за даним винаходом у різних концентраціях попередньо змішували з DMSO. Експеримент починали змішуванням 0,5-1,0 % DMSO як середовища-носія/сполук із очищеним рекомбінантним MAPK p38 альфа людини (Millipore, США) в лунках та 15 хв. інкубації при RT. Після цього 30 нмоль біотинільованого GST-ATF2 (фактор активації 2 транскрипції) та 100 мкмоль АТФ додавали у лунки, що містять реакційну суміш, а потім піддали реінкубації 30 протягом 60 хвилин при RT. Реакцію зупиняли додаванням 10 ммоль EDTA та проявного реагенту, що містить антитіло до фосфотреоніну ATF2 (Perkin Elmer, США), мічене хелатом європію, та APC (алофікоціанін), мічений стрептавідином, у реакційну суміш, яку згодом інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Ступінь фосфорилування субстрату (GST-ATF2) вимірювали за допомогою багаторежимного зчитувача Envision (Perkin Elmer). 35 Процент інгібування активності кінази p38 обчислювали за допомогою визначення співвідношення питомого споживання енергії під час передачі сигналу європію на 665 нм та стандартним сигналом на 615 нм. Результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Сполука №	Концентрація	Інгібування Р38α
1	1 мкмоль	+++
2	1 мкмоль	++++
3	1 мкмоль	+++
4	1 мкмоль	+++++
5	1 мкмоль	++
6	1 мкмоль	+++++
7	1 мкмоль	++++
8	1 мкмоль	+++++
9	1 мкмоль	+++++
10	1 мкмоль	+++++
11	1 мкмоль	++
12	1 мкмоль	+++++
13	1 мкмоль	+++++
14	1 мкмоль	+++++
15	1 мкмоль	++++
16	1 мкмоль	+++++
17	1 мкмоль	+++++
18	1 мкмоль	+++
19	1 мкмоль	+++++
20	1 мкмоль	+++++
21	1 мкмоль	+++++
22	1 мкмоль	+++++
23	1 мкмоль	+++++
24	1 мкмоль	+++
25	100 нмоль	++++
26	1 мкмоль	+
27	1 мкмоль	++++
28	1 мкмоль	+++++
29	1 мкмоль	+++++
30	1 мкмоль	+++++
31	100 нмоль	+++++
35	1 мкмоль	+++++
37	1 мкмоль	+++++
38	1 мкмоль	+++++
40	1 мкмоль	+++++
41	1 мкмоль	+
42	1 мкмоль	+
43	1 мкмоль	+
44	1 мкмоль	+++
45	1 мкмоль	+
46	1 мкмоль	+
47	1 мкмоль	+
48	1 мкмоль	++++
49	1 мкмоль	+++++
50	1 мкмоль	+++++
56	1 мкмоль	++++
64	1 мкмоль	++++
65	1 мкмоль	++++
67	1 мкмоль	++++
74	1 мкмоль	++++

Критерії: +++++ = інгібування  $\geq 80\%$   $\leq 100\%$ ; ++++ = інгібування  $\geq 60\%$   $< 80\%$ ;  
 +++ = інгібування  $\geq 40\%$   $< 60\%$ ; ++ = інгібування  $\geq 20\%$   $< 40\%$ ; + = інгібування  $< 20\%$

Результат: Дані in-vitro показують, що сполуки за даним винаходом ефективно інгібують активність MAPK p38.

5

Біологічний приклад 2: Дослідження in vivo

Оцінка in vivo ефективності сполук у тваринній моделі під час запалення дихальних шляхів:

для *in vivo* ефективності сполуки для індукування запалення дихальних шляхів у моделі застосовували тютюновий дим. Багато дослідників для швидкого скринінгу протизапальної терапії COPD застосовували короточасну дію тютюнового диму (TS) на гризунів як моделі запалення дихальних шляхів (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). Враховуючи, що він визначений як переважна причина розвитку COPD, тваринні моделі із застосуванням впливу TS, як вважається, – логічний вибір для дослідження (Respir Res. 2004; 2;5:18).

А: Ефективність досліджень гострого запалення дихальних шляхів на мишачій моделі

Мишей піддавали впливу тютюнового диму (TS) в акриловій камері. Тварин піддавали впливу TS із 8, 12, 16 сигарет відповідно на 1 добу, 2 добу, 3 добу. З 4 доби та далі до 11 доби тварин піддавали впливу TS із 20 сигарет на добу. Протягом 11 діб впливу TS на мишей у легенях спостерігали значний набір клітин запалення, переважно нейтрофілів, порівняно з контрольними мишами, що перебували на повітрі (рівні нейтрофілів BALF, нуль у групі повітря, порівняно з  $93,8 \pm 11,7 \cdot 10^3$  клітин/тварина у групі, що одержує середовище-носіє, який піддавався впливу диму).

Доставлення сполуки, що темтували, у легені досягали за рахунок впливу аерозолі на все тіло протягом 25 хвилин у камері. Мишей розділяли на різні дозові групи, та вони перебували у камері протягом 25 хвилин із середовищем-носієм або сполукою № 22 (0,3 мг/мл), або сполукою № 22 (3 мг/мл), або сполукою № 31 (0,3 мг/мл), або сполукою № 31 (1,0 мг/мл). Загальну кількість 3,5 мл або середовища-носія, або сполуки, що тестували, (суспензійний склад із D90<5 мкм від Malvern Mastersizer®) розпилювали в камері для відповідних груп протягом проміжку часу 25 хв. Сполуки, що тестували, вводили за 2 год. до впливу TS з 6 доби до 11 доби. Бронхоальвеолярний лаваж (BAL) проводили через 24 год. після останнього впливу TS.

Трахею тварини канюлювали за допомогою катетера. Як промивну рідину застосовували фосфатно-сольовий буфер (PBS). Об'єм 0,5 мл обережно закапували, набирали та збирали в мікроцентрифужну пробірку, поміщену на лід. Таку процедуру повторювали ще 2 рази.

Промивну рідину відокремлювали від клітин центрифугуванням та відокремлювали супернатант. Палету клітин ресуспендували у відомому об'ємі PBS. Клітини в аліквоті забарвлювали з застосуванням розчину Тюрка та загальну кількість клітин обчислювали за допомогою підрахування забарвлених аліквот Тюрка під мікроскопом із застосуванням гемоцитометра.

Залишкову суспензію клітин ресуспендували та за допомогою методу цитоцентрифугування (Cytospin 4, Thermo Shandon) готували мікропрепарати. Потім предметні стекла фіксували метанолом, сушили на повітрі та забарвлювали за Май-Грюнвальдом-Гімзе. Підраховували до 300 клітин та диференціювали за допомогою стандартних морфометричних методів при світловій мікроскопії.

Усі результати наведені в окремих даних для кожної тварини, а середнє значення обчислювали для кожної групи. Процент інгібування для нейтрофілів обчислювали для сполук № 22 та № 31 групи обробки відносно групи середовища-носія. Результати наведені у даному документі нижче.

Ефект обробки сполуками № 22 та № 31 на накопичення нейтрофілів у рідині BAL, індуковане сигаретним димом

Таблиця 3

Обробка	Концентрація	Тривалість дії (хвилини)	Нейтрофіл (*10 <sup>3</sup> клітин/тварина)	% інгібування
Середовище-носіє	NA	25	93,8±11,7	
Сполука № 22	0,3 мг/мл	25	71,2±13,6	24
	3 мг/мл	25	35,2±3,7	62
Середовище-носіє	NA	25	100,0±18,7	
Сполука № 31	0,3 мг/мл	25	40,3±6,2	60
	1,0 мг/мл	25	20,4±3,8	80

Значення є середніми ± SEM; NA: Не застосовується

Результат: Було виявлено, що сполуки за даним винаходом були визнані ефективними під час інгібування міграції нейтрофілів, ступеня запалення легень. Такі результати вказують на те, що сполуки за даним винаходом мають протизапальну активність щодо легень.

В. (I) Ефективність досліджень гострого запалення дихальних шляхів на моделі морської свинки

Морських свинок піддавали впливу тютюнового диму (TS) в акриловій камері. Тварин піддавали впливу TS із 5, 10, 15 сигарет відповідно на в 1 добу, 2 добу, 3 добу. З 4 доби та далі до 11 доби тварин піддавали впливу TS із 15 сигарет на добу. Протягом 11 діб впливу TS на морських свинок у легенях спостерігали значущий набір клітин запалення, здебільшого нейтрофілів, порівняно з контрольними морськими свинками, що перебували на повітрі (рівні нейтрофілів BALF,  $0,23 \pm 0,052 \cdot 10^6$  клітин/тварина у групі повітря порівняно з  $3,5 \pm 0,62 \cdot 10^6$  клітин/тварина в групі, що одержує середовище-носіє, що піддавалася впливу диму).

Доставлення сполуки, що тестували, у легені досягали за рахунок впливу аерозолі на все тіло протягом 75 хвилин у камері. Морські свинки були розділені на різні дозові групи, та вони перебували у камері протягом 75 хвилин із середовищем-носієм або сполукою № 31 (6 мг/мл). Загальну кількість 7,0 мл або середовища-носія, або сполуки, що тестували, (суспензійний склад із D90 < 5 мкм від Malvern Mastersizer®) розпиляли в камерах для відповідних груп протягом проміжку часу 75 хв. Сполуку, що тестували, вводили за 2 год. до впливу TS з дня 6 до дня 11. Бронхоальвеолярний лаваж (BAL) проводили через 24 год. після останнього впливу TS.

Трахею тварини канюлювали за допомогою катетера. Як промивну рідину застосовували фосфатно-сольовий буфер (PBS). Об'єм 5,0 мл обережно закапували, набирали та збирали в мікроцентрифужну пробірку, поміщену на лід. Таку процедуру повторювали ще 5 разів.

Промивну рідину відокремлювали від клітин центрифугуванням та відокремлювали супернатант. Палету клітин ресуспендували у відомому об'ємі PBS. Клітини в аліквоті забарвлювали з застосуванням розчину Тюрка та загальну кількість клітин обчислювали за допомогою підрахування забарвлених аліквот Тюрка під мікроскопом із застосуванням гемоцитометра.

Залишкову суспензію клітин ресуспендували та за допомогою методу цитоцентрифугування (Cytospin 4, Thermo Shandon) готували мікропрепарати. Потім предметні стекла фіксували метанолом, сушили на повітрі та забарвлювали за Май-Грюнвальдом-Гімзе. Підраховували до 300 клітин та диференціювали за допомогою стандартних морфометричних методів при світловій мікроскопії.

Усі результати наведені в окремих даних для кожної тварини, а середнє значення обчислювали для кожної групи. Процент інгібування для нейтрофілів обчислювали для сполуки № 31 групи обробки відносно групи середовища-носія. Результати наведені у даному документі нижче.

Ефект від обробки сполукою № 31 на накопичення нейтрофілів у рідині BAL, індуковане сигаретним димом

Таблиця 4

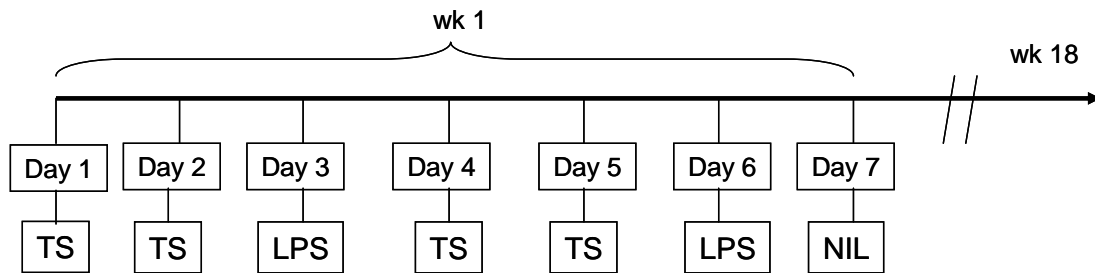
Обробка	Концентрація	Тривалість дії (хвилини)	Нейтрофіл ( $\cdot 10^6$ клітин/тварина)	% інгібування
Середовище-носіє	NA	75	$3,5 \pm 0,62$	
Сполука № 31	6 мг/мл	75	$1,8 \pm 0,28$	48

Значення є середніми  $\pm$  SEM; NA: Не застосовується

Результат: Було виявлено, що сполуки за даним винаходом були визнані ефективними під час інгібування нейтрофілів, ступеня запалення легень у моделі морської свинки із запаленням дихальних шляхів. Такі результати вказують на те, що сполуки за даним винаходом мають протизапальну активність щодо легень.

(II) Ефективність досліджень хронічного COPD на моделях морських свинок.

Морських свинок піддавали впливу тютюнового диму (TS) та LPS в акриловій камері. Впливу TS та LPS піддавали таким чином протягом тижня загалом 18 тижнів.



Доставлення матеріалу, що тестували, у легені досягали за рахунок впливу аерозолі на все тіло протягом 75 хвилин у камері. Морські свинки були поділені на різні дозові групи та піддавалися впливу середовища-носія або сполуки № 31 (2 мг/мл). Загальну кількість 7,0 мл або середовища-носія, або сполуки № 31 (суспензійний склад із D90<5 мкм від Malvern Mastersizer®) розпилювали в камерах для відповідних груп протягом проміжку часу 75 хв. Сполуку № 31 вводили за 2 год. до впливу TS/LPS один раз на день від тижня 9 до тижня 18. Контрольних тварин піддавали впливу повітря у приміщенні замість TS та PBS замість LPS. Оцінку функції легень і бронхоальвеолярний лаваж (BAL) для кожної тварини проводили через 24 год. після останнього впливу TS.

Оцінку функції легень в анестезованій та трахеотомованій тварини проводили із застосуванням маніпуляцій PFT (Вухсо, США) для визначення різних параметрів, таких як функціональна залишкова місткість (FRC), залишковий об'єм (RV), співвідношення величин тиску та об'єму.

Трахею тварини канюлювали за допомогою катетера. Як промивну рідину застосовували фосфатно-сольовий буфер (PBS). Об'єм 5,0 мл обережно закапували, набирали та збирали в мікроцентрифужну пробірку, поміщену на лід. Таку процедуру повторювали ще 5 разів.

Промивну рідину відокремлювали від клітин центрифугуванням та відокремлювали супернатант. Палету клітин ресуспендували у відомому об'ємі PBS. Клітини в аліквоті забарвлювали з застосуванням розчину Тюрка та загальну кількість клітин обчислювали за допомогою підрахування забарвлених аліквот Тюрка під мікроскопом із застосуванням гемоцитометра.

Залишкову суспензію клітин ресуспендували та за допомогою методу цитоцентрифугування (Cytospin 4, Thermo Shandon) готували мікропрепарати. Потім предметні стекла фіксували метанолом, сушили на повітрі та забарвлювали за Май-Грюнвальдом-Гімзе. Підраховували до 300 клітин та диференціювали за допомогою стандартних морфометричних методів при світловій мікроскопії.

Після збору BALF легені фіксували під постійним тиском із застосуванням нейтрального забуференого формаліну, що буде застосовуватися у подальшому для гістопатологічного аналізу. Мікропрепарати, забарвлені гематоксиліном та еозином, застосовували для оцінки міграції клітин запалення легень, а також запальних змін альвеол та епітелію. Для оцінки клітин, що секретують муцин, застосовували мікропрепарати, забарвлені реактивом Шифу-амілазою, а для оцінки колагенових волокон у паренхимі застосовували мікропрепарати, забарвлені трихромно за Массоном.

Усі результати наведені в окремих даних для кожної тварини, а середнє значення обчислювали для кожної групи. Процент інгібування для нейтрофілів обчислювали для сполуки № 31 групи обробки відносно групи середовища-носія. Результати наведені у даному документі нижче.

А. Ефект від обробки сполукою № 31 на міграцію клітин запалення рідин BALF у морських свинок.

Таблиця 5

Обробка	Концентрація (мг/мл)	Тривалість дії (хвилини)	Нейтрофіл (*10 <sup>6</sup> клітин)	% інгіб. <sup>n</sup>
Повітря	NA	NA	2,8±0,49	
Середовище-носіїв	NA	75	6,9±1,3	
Сполука № 31	2	75	3,3±0,71	52

Значення є середніми ± SEM; NA: Не застосовується

В. Ефект від обробки сполукою № 31 на параметри функції легень, функціональну залишкову місткість (FRC), залишковий об'єм (RV), місткість вдиху (IC) до загального показника життєвої місткості легень (TCX) та загального опору легень ( $R_L$ ) наведено на фіг. 1 та 2. (Значення є середніми  $\pm$  SEM)

- 5 С. Ефект від обробки сполукою № 31 на ремоделювання легень оцінювали за допомогою сумарного бала із застосуванням гістопатологічного аналізу секрету та слизу тканини легень за кількістю клітин, що секретують муцин.

Таблиця 6

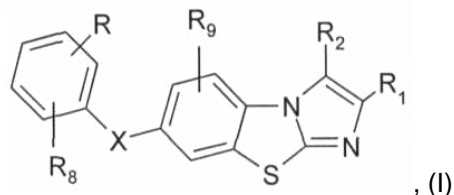
	Концентрація (мг/мл)	Сумарний бал (діапазон)	Середня кількість клітин, що секретують муцин/10 полів зору під великим збільшенням (діапазон)
Середовище-носіє	NA	1 (0,5-1,6)	396 (291-590)
Сполука № 31 (2 мг/мл)	2	0,4 (0,1-0,5)	301 (190-420)

- 10 NA: Не застосовується

Результат: У хронічній моделі COPD сполука за даним винаходом здійснила значний вплив на зменшення міграції нейтрофілів у тканину легень, що значно поліпшує функцію легень і попереджує аспекти ремоделювання легень, пов'язані з COPD.

- 15 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



- 20 її фармацевтично прийнятні солі та її ізомери, стереоізомери, атропоізомери, конформери, таутомери, гідрати та сольвати, де

X вибраний із O, S(O)<sub>n</sub>, NH та N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу;

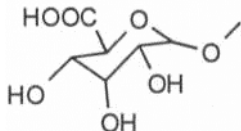
- 25 R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> незалежно вибрані з водню, A, CHO, C=N-OH, C=N-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, N(R<sub>5</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>-галогену, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A, C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)-A, CH(OH)-A, C(CH<sub>3</sub>)=N-OH, C(CH<sub>3</sub>)=N-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену та C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

- 30 R незалежно вибраний із водню, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, CN, CHO, C(O)-A, C(CH<sub>3</sub>)=N-OH, C(CH<sub>3</sub>)=N-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену, C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OR<sub>7</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгалогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OC(O)N(R<sub>5</sub>)-A;

- 35 A незалежно вибраний із (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, арилу, гетероарилу та гетероциклічного радикала, при цьому вказані (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоцикл, арил, гетероарил або гетероциклічний радикал можуть бути необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклічного радикала, гідроксилу, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, NO<sub>2</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену, C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, SH, S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, S(O)<sub>m</sub>N(R<sub>5</sub>)-A, CN, CHO, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OR<sub>7</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгалогену та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, де кожний арил або гетероарил може бути додатково необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, арилу, гетероарилу, гетероциклічного радикала, гідроксилу, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)карбоциклу, NO<sub>2</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену, C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, SH,



$S(O)_n(C_1-C_6)$ алкілу,  $S(O)_mN(R_5)-A$ , CN,  $OSO_3H$ , CHO,  $(C_1-C_6)$ алкіл-OR<sub>7</sub>,  $(C_1-C_6)$ алкілгалогену,  $(C_1-$



$C_6)$ алкіл-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> та

R<sub>3</sub> незалежно вибраний із O-A, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,  $S(O)_n-A$ ,  $S(O)_n-(C_1-C_6)$ алкіл-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-C</sub><sub>6</sub>)алкілу,  $S(O)_n-(C_1-C_6)$ алкіл-OH,  $S(O)_n-(C_1-C_6)$ алкіл-CO<sub>2</sub>H, N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)-гетероциклічного радикала та N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A;

R<sub>4</sub> являє собою водень або A;

R<sub>5</sub> та R<sub>5</sub>' незалежно вибрані з водню,  $(C_1-C_6)$ алкілу,  $(C_1-C_6)$ алкіл-(C<sub>3-C</sub><sub>10</sub>)карбоциклу та (C<sub>3-C</sub><sub>10</sub>)карбоциклу;

R<sub>6</sub> незалежно вибраний з водню, A,  $(C_1-C_6)$ алкіл-OH,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NR<sub>5</sub>'R<sub>6</sub>', CH(CH<sub>2</sub>OH)-арилу, CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>,  $(C_1-C_6)$ алкіларилу,  $(C_1-C_6)$ алкілгетероциклічного радикала та  $(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу;

R<sub>6</sub>' незалежно вибраний з водню,  $(C_1-C_6)$ алкіл-OH, CH(CH<sub>2</sub>OH)-арилу, CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>,  $(C_1-C_6)$ алкіларилу,  $(C_1-C_6)$ алкілгетероциклічного радикала та  $(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу; або

R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> або R<sub>5</sub>' та R<sub>6</sub>' разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, можуть утворювати 3-8-членне моноциклічне або 8-12-членне біциклічне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний із O, S або N, та при цьому вказане кільце необов'язково заміщене одним або більше замісниками R<sub>9</sub> або R<sub>10</sub>, причому атом азоту вказаного кільця може утворювати також N-оксид; при цьому в біциклічній гетероциклічній системі кільця можуть бути прикріплені одне до одного за спіро- або конденсованим типом;

R<sub>7</sub> являє собою водень або A;

кожний R<sub>8</sub> незалежно являє собою 1-2 замісники та при цьому кожний вибраний із водню, галогену, A, CN, CHO, C(O)-A, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену, C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, гідроксилу, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, O-(C<sub>1-C</sub><sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>3-C</sub><sub>10</sub>)карбоциклу,  $S(O)_n-A$  та  $S(O)_mN(R_5)-A$ , при цьому R та R<sub>8</sub> одночасно не є воднем;

R<sub>9</sub> незалежно вибраний із водню, галогену, A, гідроксилу, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, O(C<sub>1-C</sub><sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>3-C</sub><sub>10</sub>)карбоциклу, NO<sub>2</sub>, C(O)-A, C(O)CH<sub>2</sub>-галогену, C(O)CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, CN, CHO,  $(C_1-C_6)$ алкіл-OR<sub>7</sub>,  $(C_1-C_6)$ алкілгалогену,  $(C_1-C_6)$ алкіларилу,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,  $(C_1-C_6)$ алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A,  $(C_1-C_6)$ алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A,  $(C_1-C_6)$ алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A,  $(C_1-C_6)$ алкіл-OC(O)N(R<sub>5</sub>)-A та N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A;

R<sub>10</sub> вибраний із водню, галогену, A, гідроксилу,  $(C_1-C_6)$ алкіл-(C<sub>3-C</sub><sub>10</sub>)карбоциклу,  $(C_1-C_6)$ алкіларилу, C(O)-A, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, C(O)(C<sub>1-C</sub><sub>6</sub>)алкіл-A, оксо, тіо, =N-OH, =N-O-(C<sub>1-C</sub><sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>1-C</sub><sub>6</sub>)алкілу, O-(C<sub>3-C</sub><sub>10</sub>)карбоциклу, O-арилу, O-гетероарилу,  $S(O)_n-A$ , NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)-гетероциклічного радикала та N(R<sub>5</sub>)C(S)N(R<sub>5</sub>)-A;

m дорівнює 1 або 2;

n дорівнює 0, 1 або 2.

2. Сполука формули (I) за п. 1, де

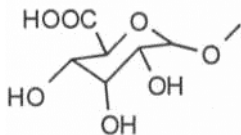
X являє собою O, NH або S(O)<sub>n</sub>;

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> незалежно вибрані з водню, A, CHO, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-галогену, N(R<sub>5</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> та C(O)-A;

R незалежно вибраний із CN, CHO, C(O)-A, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>5</sub>)C(O)-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A, N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A, C(O)N(R<sub>5</sub>)-A,  $(C_1-C_6)$ алкіл-OR<sub>7</sub>,  $(C_1-C_6)$ алкілгалогену,  $(C_1-C_6)$ алкіл-N<sub>3</sub>,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,  $(C_1-C_6)$ алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)-A,  $(C_1-C_6)$ алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)O-A,  $(C_1-C_6)$ алкіл-N(R<sub>5</sub>)C(O)N(R<sub>5</sub>)-A та  $(C_1-C_6)$ алкіл-OC(O)N(R<sub>5</sub>)-A;

A незалежно вибраний із  $(C_1-C_6)$ алкілу, (C<sub>3-C</sub><sub>10</sub>)карбоциклу, арилу, гетероарилу та гетероциклічного радикала, при цьому вказані  $(C_1-C_6)$ алкіл, арил або гетероарил можуть бути додатково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $(C_1-C_6)$ алкілу, (C<sub>3-C</sub><sub>10</sub>)карбоциклу, арилу, гетероциклічного радикала, гідроксилу, CF<sub>3</sub>, O(C<sub>1-C</sub><sub>6</sub>)алкілу, N(R<sub>5</sub>)S(O)<sub>m</sub>-A та  $(C_1-C_6)$ алкіл-OR<sub>7</sub>, при цьому кожний арил може бути додатково заміщений 1-3 замісниками,

незалежно вибраними з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, гідроксилу, OSO<sub>3</sub>H, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу та



R<sub>3</sub> незалежно вибраний із O-A, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, S(O)<sub>n</sub>-A, S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу та S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OH;

5 R<sub>4</sub> являє собою водень або A;

R<sub>5</sub> являє собою водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

R<sub>6</sub> незалежно вибраний із водню, A, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-OH, CH(CH<sub>2</sub>OH)-арилу, CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіларилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгетероциклічного радикала та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгетероарилу;

10 R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, можуть утворювати 3-8-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, що містить додатковий гетероатом, вибраний з O, S та N, та при цьому вказане кільце заміщене R<sub>9</sub>; при цьому атом азоту вказаного кільця може утворювати також N-оксид;

R<sub>7</sub> являє собою водень або A, що являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

R<sub>8</sub> являє собою водень або A, що являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

15 R<sub>9</sub> являє собою водень, гідроксил або A, що являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

n дорівнює 0;

m дорівнює 2.

3. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:

20 7-[4-((3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)феноксид]-N-[2-(морфолін-4-іл)етил]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-карбоксамід;

7-[4-((3-трет-бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)феноксид]-N-[2-(морфолін-4-іл)етил]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-карбоксамід;

7-[4-((3-трет-бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)феноксид]-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-карбоксамід;

25 7-[4-((3-трет-бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)феноксид]-N-(2-гідроксietил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-карбоксамід;

етил-7-[4-((3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)феноксид]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;

30 7-[4-((3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)феноксид]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбонову кислоту;

7-[4-((3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)феноксид]-N-(2-гідроксietил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід;

7-[4-((3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)феноксид]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбонову кислоту;

35 7-[4-((3-трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)фенілсульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбонову кислоту;

7-[4-((3-трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)фенілсульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбонову кислоту;

40 7-[4-((3-трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)фенілсульфаніл]-N-(2-гідроксietил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід;

етил-7-{2-[(3-трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)метил]феноксид]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;

7-{2-[(3-трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)метил]феноксид]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбонову кислоту;

45 7-{2-[(3-трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)метил]феноксид]-N-(2-гідроксietил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід;

1-[3-трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(4-{3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)феніл)сечовину;

1-[3-трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(2-{3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил)сечовину;

50 етил-7-{2-[(3-трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)метил]феноксид]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;

1-[3-трет-бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(4-{3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}сульфаніл)феніл)сечовину;

55 7-{2-[(3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл)карбамоїл)аміно)метил]феноксид]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбонову кислоту;

- 7-2-[[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксид-N-(2-гідроксietил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід;
- 5 7-2-[[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксид-N-(1,3-дигідропротан-2-іл)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід;
- 1 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)бензил)сечовину;
- 10 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-[[2-гідроксietил]сульфаніл]метил]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)бензил)сечовину;
- 7-2-[[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феніл]сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбонову кислоту;
- етил-7-2-[[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;
- 15 етил-7-[4-[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;
- 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(4-[[3-(гідроксиметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)феніл)сечовину;
- 7-2-[[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксид-N-(2-гідроксietил)-N-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксамід;
- 20 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-(тіоморфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)бензил)сечовину;
- етил-[[7-2-[[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]сульфаніл]ацетат;
- 25 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-(метоксиметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)бензил)сечовину;
- 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-[[2-гідроксietил](метил)аміно]метил]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)бензил)сечовину;
- 30 N-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-4-[[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)бензамід;
- метил-[[7-2-[[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]сульфаніл]ацетат;
- 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)бензил)сечовину;
- 35 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)бензил)сечовину;
- 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[3-(метоксиметил)-2-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)бензил)сечовину;
- 40 1-(3-трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-3-(2-[[3-(гідроксиметил)-2-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)бензил)сечовину;
- 2-метоксietил(7-2-[[[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)метил]феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-іл)карбамат;
- 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-[[2-метил-3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси)бензил)сечовину;
- 45 7-(4-[[2-гідрокси-1-фенілетил]карбамоїл]аміно)феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбонову кислоту;
- етил-7-[2-[[2-гідрокси-1-фенілетил]карбамоїл]аміно)метил]феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;
- 50 етил-7-(4-[[5-метил-3-феніл-1,2-оксазол-4-іл]карбамоїл]аміно)феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;
- етил-7-[2-[[3-хлор-4-метоксифеніл]карбамоїл]аміно)метил]феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;
- етил-7-[2-[[3-(5-диметоксифеніл)карбамоїл]аміно)метил]феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;
- 55 етил-7-(2-[[3-циклогексилкарбамоїл]аміно)метил]феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;
- етил-7-[4-[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамоїл]аміно)феноксидімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;

- 1-(3-хлор-4-метоксифеніл)-3-(2-{{3-(метоксиметил)-2-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил)сечовину;  
 1-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3-(2-{{3-(метоксиметил)-2-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил)сечовину;  
 5 1-(3-трет-бутил-1,2-оксазол-5-іл)-3-(2-{{3-(метоксиметил)-2-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил)сечовину;  
 етил-7-(2-формілфенокси)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-7-[2-(гідроксиметил)фенокси]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-7-[2-(хлорметил)фенокси]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 10 етил-7-[2-(азидометил)фенокси]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-7-[2-(амінометил)фенокси]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилату гідрохлорид;  
 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-[2-{{3-  
 [(циклопропілметокси)метил]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил]сечовину;  
 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-{{3-(хлорметил)імідазо[2,1-  
 15 b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил)сечовину;  
 етил-7-[(4-амінофеніл)сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-7-{{4-{{3-трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-5-  
 іл}карбамоїл}аміно}феніл}сульфаніл}імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-7-(4-амінофенокси)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 20 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-{{3-(етоксиметил)імідазо[2,1-  
 b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил)сечовину;  
 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-(2-{{3-(5-метил-1,3-оксазол-2-  
 іл)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил)сечовину;  
 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-3-[2-{{3-[(4-гідроксипіперидин-1-  
 25 іл)метил]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси}бензил]сечовину;  
 метил-7-(2-{{5-трет-бутил-2-метокси-3-  
 [метил(метилсульфоніл)аміно]феніл}карбамоїл}аміно)метил}фенокси]імідазо[2,1-  
 b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-7-[2-{{3-трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл}карбамоїл}аміно}метил}фенокси]імідазо[2,1-  
 30 b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-7-(2-{{(пропілкарбамоїл)аміно}метил}фенокси]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-7-(2-{{(піперидин-4-ілкарбамоїл)аміно}метил}фенокси]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-  
 карбоксилат;  
 етил-7-[2-{{3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-  
 35 іл}карбамоїл}аміно}фенокси]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-7-[2-{{3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл}карбамоїл}аміно}метил]-5-  
 метилфенокси]-5-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-7-{{3-{{3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-  
 іл}карбамоїл}аміно}феніл}аміно}імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 40 етил-7-{{4-{{3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-  
 іл}карбамоїл}аміно}феніл}аміно}імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{{2-{{3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-  
 іл}окси}бензил}карбамоїл}аміно}феніл)метансульфонамід;  
 N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{{2-{{3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-  
 45 іл}окси}бензил}карбамоїл}аміно}феніл)етансульфонамід;  
 N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{{2-{{3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-  
 іл}окси}бензил}карбамоїл}аміно}феніл)-N-метилетансульфонамід;  
 N-(5-трет-бутил-2-метокси-3-{{2-{{3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-  
 іл}окси}бензил}карбамоїл}аміно}феніл)-N-метилметансульфонамід;  
 50 метил-7-{{4-{{3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-  
 іл}карбамоїл}аміно}метил}фенокси]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-6-[2-{{3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл}карбамоїл}аміно}метил]-4-  
 фторфенокси]пірол[2,1-b][1,3]бензотіазол-1-карбоксилат;  
 етил-7-(2-{{(феноксикарбоніл)аміно}метил}фенокси]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 55 4-(3-трет-бутил-5-{{2-{{3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-  
 іл}окси}бензил}карбамоїл}аміно)-1Н-піразол-1-іл)-2-хлорфеніл-бета-D-глюкопіранозидуронову  
 кислоту;  
 4-(3-трет-бутил-5-{{2-{{3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-  
 іл}окси}бензил}карбамоїл}аміно)-1Н-піразол-1-іл)-2-хлорфенілу гідросульфат;

- 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-[2-({3-[(4-оксоморфолін-4-іл)метил]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл}окси)бензил)сечовину;  
 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(2-{[3-(морфолін-4-ілметил)-1-оксоімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовину;  
 5 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(2-{[3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовини дигідрохлорид;  
 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-(2-{[3-(морфолін-4-ілметил)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-іл]окси}бензил)сечовини диметансульфонат;  
 10 1-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-3-[2-(імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-7-ілокси)бензил]сечовину та їхні фармацевтично прийнятні солі.  
 4. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість однієї або більше сполук за пп. 1-3 у суміші з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною або носієм.  
 5. Спосіб лікування алергічних та неалергічних захворювань дихальних шляхів у ссавців, включаючи людину, причому спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості  
 15 сполуки за пп. 1-3.  
 6. Спосіб за п. 5, де алергічне та неалергічне захворювання дихальних шляхів вибрані із хронічного обструктивного захворювання легень та астми.  
 7. Застосування сполуки за пп. 1-3 для одержання лікарського препарату для лікування алергічних і неалергічних захворювань дихальних шляхів.  
 20 8. Застосування за п. 7, де алергічне та неалергічне захворювання дихальних шляхів вибрані із хронічного обструктивного захворювання легень та астми.  
 9. Сполука, вибрана з групи, що включає:  
 етил-7-[(4-нітрофеніл)сульфаніл]імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат;  
 етил-7-(4-нітрофеноксі)імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-3-карбоксилат та їхні фармацевтично  
 25 прийнятні солі.

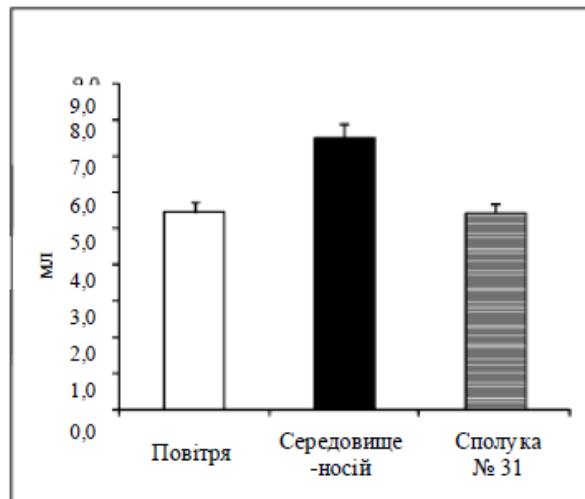


Fig. 1a

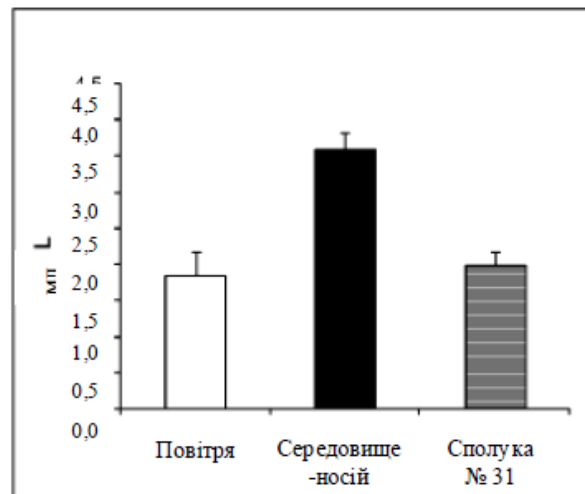
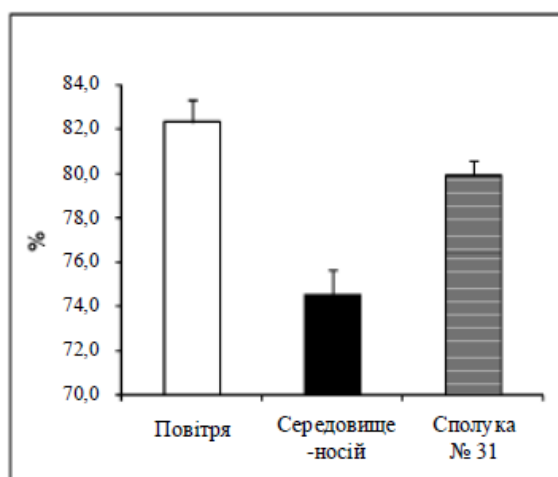
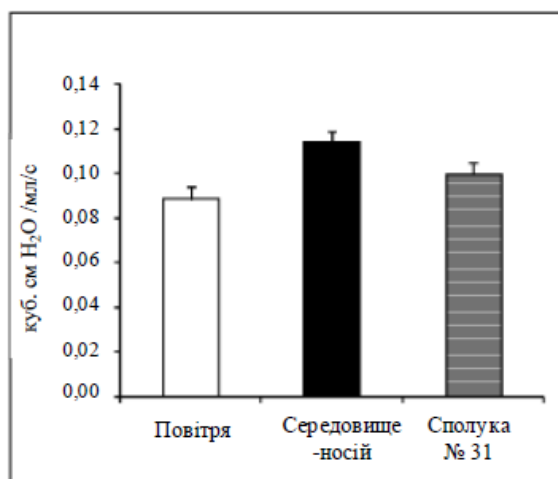


Fig. 1b

Fig. 1



Фіг. 2а



Фіг. 2b

Фіг. 2

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601