

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580022443.X

[51] Int. Cl.

C07D 417/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

[43] 公开日 2007年6月13日

[11] 公开号 CN 1980922A

[22] 申请日 2005.6.29

[21] 申请号 200580022443.X

[30] 优先权

[32] 2004.7.2 [33] SE [31] 0401716-6

[86] 国际申请 PCT/SE2005/001033 2005.6.29

[87] 国际公布 WO2006/004507 英 2006.1.12

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.31

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 乔纳斯·马姆斯特罗姆

珍妮·维克伦德

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 封新琴 巫肖南

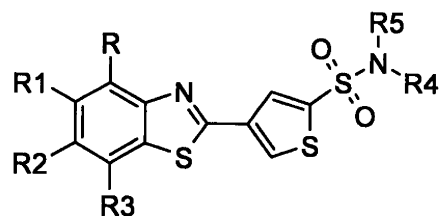
权利要求书6页 说明书26页

[54] 发明名称

用于治疗 CNS 病症的新苯并噻唑衍生物

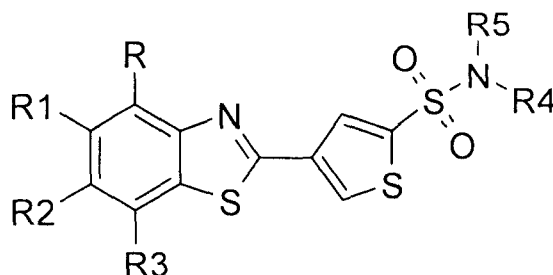
[57] 摘要

本发明提供了式 I 的新化合物, 及其制备方法和其中使用的新中间体, 含有所述治疗活性化合物的药物制剂和所述活性化合物在治疗中的用途。



(I)

1. 游离碱形式的式 I 化合物、或其药物上可接受的盐:



(I)

其中:

R、R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自并且独立地选自氢、卤素、硝基、CHO、CN、OC<sub>1-6</sub>烷基、C(O)C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基;

R<sup>3</sup>选自氢、卤素、C<sub>0-6</sub>烷基 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、R<sup>6</sup>(CO)R<sup>6</sup>、O(CO)R<sup>6</sup>、(SO<sub>2</sub>)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、芳基或杂芳基,其中所述芳基和杂芳基可以被一个或多个A取代;

R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自并且独立地选自氢、OH、OC<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>0-6</sub>烷基 C<sub>3-6</sub>环烷基、CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、C<sub>0-6</sub>烷基芳基、C<sub>0-6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>和 C<sub>0-6</sub>烷基杂芳基,其中任意的 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>0-6</sub>烷基 C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>0-6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0-6</sub>烷基芳基或 C<sub>0-6</sub>烷基杂芳基可以被一个或多个A取代;或其中R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>可以一起形成含有一个或多个选自N、O或S的杂原子的4-、5-、6-或7-元杂环,其中所述杂环可以任选地被A取代;

R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自并且独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、(CO)OR<sup>8</sup>、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>0-6</sub>烷基 C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>0-6</sub>烷基芳基和 C<sub>0-6</sub>烷基杂芳基;或R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>可以一起形成含有一个或多个选自N、O或S的杂原子的4-、5-、6-或7-元杂环,该杂环可以任选地被A取代;

R<sup>8</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>0-6</sub>烷基 C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>0-6</sub>烷基芳基和 C<sub>0-6</sub>烷基杂芳基;

A为卤素、硝基、CHO、CN、OR<sup>6</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>0-6</sub>烷基 C<sub>3-6</sub>环烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基

基、三氟甲氧基、 $C_{0-6}$ 烷基  $NR^6R^7$ 、 $OC_{1-6}$ 烷基  $NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}(O)OR^8$ 、 $C_{1-6}$ 烷基  $OR^6$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6(CO)R^6$ 、 $O(CO)R^6$ 、 $COR^6$ 、 $SR^6$ 、 $(SO_2)NR^6R^7$ 、 $(SO)NR^6R^7$ 、 $SO_3R^6$ 、 $SO_2R^6$  或  $SOR^6$ 。

2. 权利要求 1 的游离碱形式的式 I 化合物、或其药物上可接受的盐，其中 R 和  $R^1$  为氢。

3. 权利要求 1 或 2 的游离碱形式的式 I 化合物、或其药物上可接受的盐，其中  $R^2$  选自氢、卤素、硝基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基和  $C_{1-6}$ 烷基。

4. 权利要求 1-3 中任一项的游离碱形式的式 I 化合物、或其药物上可接受的盐，其中  $R^3$  选自氢、卤素和芳基，其中芳基可以被一个或多个 A 取代。

5. 权利要求 1-4 中任一项的游离碱形式的式 I 化合物、或其药物上可接受的盐，其中  $R^4$  选自氢、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{0-6}$ 烷基芳基和  $C_{0-6}$ 烷基杂芳基，其中任意的  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{0-6}$ 烷基芳基或  $C_{0-6}$ 烷基杂芳基可以被一个或多个 A 取代。

6. 权利要求 1-5 中任一项的游离碱形式的式 I 化合物、或其药物上可接受的盐，其中  $R^5$  为氢。

7. 权利要求 1-4 中任一项的游离碱形式的式 I 化合物、或其药物上可接受的盐，其中  $R^4$  和  $R^5$  一起形成含有一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4-、5-、6-或 7-元杂环，其中所述杂环可以任选地被 A 取代。

8. 权利要求 1-7 中任一项的游离碱形式的式 I 化合物、或其药物上可接受的盐，其中 A 选自卤素、 $OR^6$ 、 $C_{1-6}$ 烷基和  $C_{1-6}$ 烷基  $OR^6$ ； $R^6$  选自氢和  $(CO)OR^8$ ；且  $R^8$  为  $C_{1-6}$ 烷基。

9. 权利要求 1-8 中任一项的游离碱形式的式 I 化合物、或其药物上可接受的盐，其中 R 和  $R^1$  为氢； $R^2$  选自氢、卤素、硝基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基和  $C_{1-6}$ 烷基； $R^3$  选自氢、卤素和芳基，其中所述芳基可以被一个或多个 A 取代； $R^4$  选自氢、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{0-6}$ 烷基芳基和  $C_{0-6}$ 烷基杂芳基，其中任意的  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{0-6}$ 烷基芳基或  $C_{0-6}$ 烷基杂芳基可以被一个或多个 A 取代； $R^5$  为氢；且 A 选自卤素、 $OR^6$ 、 $C_{1-6}$ 烷基和  $C_{1-6}$ 烷基  $OR^6$ ； $R^6$  选自氢和  $(CO)OR^8$ ；且  $R^8$  为  $C_{1-6}$ 烷基。

10. 权利要求 9 的游离碱形式的式 I 化合物、或其药物上可接受的盐，其中  $R^4$  和  $R^5$  一起形成含有一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4-、5-、

6-或 7-元杂环,其中所述杂环可以任选地被 A 取代,所述 A 为 C<sub>1-6</sub>烷基 OR<sup>6</sup>;  
且 R<sup>6</sup>为氢。

11. 化合物, 为:

- 6-硝基-2-噻吩-3-基苯并噻唑;
- 6-甲基-2-噻吩-3-基苯并噻唑;
- 6-氟-2-噻吩-3-基苯并噻唑;
- 6-氯-2-噻吩-3-基苯并噻唑;
- 1-(2-噻吩-3-基-苯并噻唑-6-基)-乙酮;
- 7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑;
- 7-(4-氟-苯基)-2-噻吩-3-基苯并噻唑;
- 2-溴-7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑;
- 4-(6-硝基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸;
- 4-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸;
- 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸;
- 4-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸;
- 4-(6-乙酰基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸;
- 4-[7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑-2-基]-噻吩-2-磺酸;
- 4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-(6-硝基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-[7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑-2-基]-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-(6-乙酰基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 1-(2-氨基-苯并噻唑-6-基)-乙酮;
- 2-溴-6-硝基苯并噻唑;
- 2-溴-6-甲基苯并噻唑;
- 2-溴-6-氟苯并噻唑;
- 2-溴-6-氯苯并噻唑;
- 1-(2-溴-苯并噻唑-6-基)-乙酮;
- 2-溴-7-氯-6-氟-苯并噻唑;

7-氯-6-氟-2-噻吩-3-基苯并噻唑；或  
7-溴-苯并噻唑。

12. 化合物，为：

4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺；  
4-(6-硝基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺；  
4-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺；  
4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺；  
4-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺；  
4-(6-乙酰基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺；  
4-[7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑-2-基]-噻吩-2-磺酰胺；  
4-(7-氯-6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺；  
4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(2-氟-乙基)-酰胺；  
4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸噻唑-2-基酰胺；  
4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-酰胺；  
4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(3-羟基-吡啶-2-基)-酰胺；  
4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-酰胺；  
4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(吡啶-2-基甲基)-酰胺；  
[1-(4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲醇；  
4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸羟基酰胺；  
[2-(4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酰基氨基)-噻唑-4-基]-乙酸乙酯；或  
4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(4-甲基-吡啶-2-基)-酰胺。

13. 一种药物组合物，其包括治疗有效量的权利要求 1-12 中任一项的化合物作为活性组分与药物上可接受的载体或稀释剂。

14. 权利要求 13 所述药物组合物，用于预防和/或治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶 5 相关的疾病。

15. 权利要求 1-12 中任一项所定义的化合物在治疗中的用途。

16. 权利要求 1-12 中任一项的化合物在制备用于预防和/或治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶 5 相关的疾病的药物中的用途。

17. 权利要求 1-12 中任一项的化合物在制备用于预防和/或治疗痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森病、帕金森型额颞痴呆、关岛震颤麻痹痴呆综合征、HIV 痴呆、与神经原纤维缠结病理相关的疾病、进行性核上性麻痹和

拳击员痴呆的药物中的用途。

18. 权利要求 17 的化合物的用途，其中所述疾病为阿尔茨海默氏病。

19. 权利要求 1-12 中任一项的化合物在制备用于预防和/或治疗肌萎缩性侧索硬化、皮质基质退化、唐氏综合征、亨廷顿舞蹈病、脑炎后帕金森综合征、进行性核上性麻痹、皮克氏病、尼曼-匹克氏病、中风、头部创伤和其它慢性神经变性疾病的药物中的用途。

20. 权利要求 1-12 中任一项的化合物在制备用于预防和/或治疗中风或长期药物滥用的药物中的用途。

21. 预防和/或治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶 5 相关的疾病的方法，包括对有这类预防和/或治疗需要的哺乳动物，包括人给药治疗有效量的权利要求 1-12 中任一项所定义的式 I 的化合物。

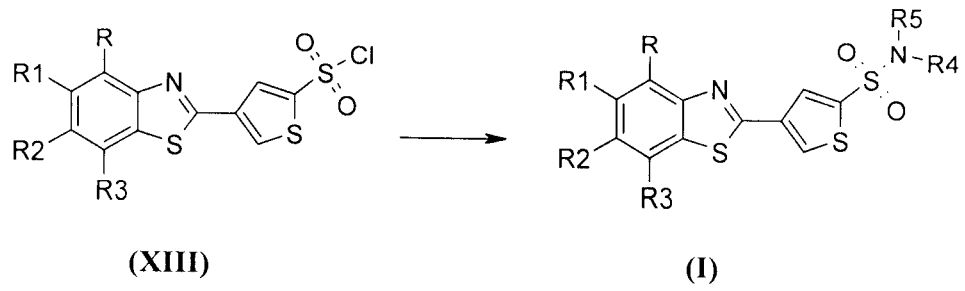
22. 预防和/或治疗如下疾病的方法：痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森病、帕金森型额颞痴呆、关岛震颤麻痹痴呆综合征、HIV 痴呆、与神经原纤维缠结病理相关的疾病、进行性核上性麻痹和拳击员痴呆，包括对有这类预防和/或治疗需要的哺乳动物，包括人给药治疗有效量的权利要求 1-12 中任一项所定义的化合物。

23. 权利要求 22 所述方法，其中所述疾病为阿尔茨海默氏病。

24. 预防和/或治疗如下疾病的方法：肌萎缩性侧索硬化、皮质基质退化、唐氏综合征、亨廷顿舞蹈病、脑炎后帕金森综合征、进行性核上性麻痹、皮克氏病、尼曼-匹克氏病、中风、头部创伤和其它慢性神经变性疾病，包括对有这类预防和/或治疗需要的哺乳动物，包括人给药治疗有效量的权利要求 1-12 中任一项所定义的化合物。

25. 预防和/或治疗中风或长期药物滥用的方法，包括对有这类预防和/或治疗需要的哺乳动物，包括人给药治疗有效量的权利要求 1-12 中任一项所定义的化合物。

26. 制备权利要求 1 的式 I 的化合物的方法，其中除非另有说明，R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 权利要求 1 的式 I 中所定义：



该方法包括：在有合适的溶剂存在下用合适的胺使式 XIII 的化合物酰胺化，得到式 I 的化合物。

## 用于治疗 CNS 病症的新苯并噻唑衍生物

### 技术领域

本发明涉及游离碱形式的式 I 新化合物或其药物上可接受的盐、含有所述化合物的药物组合物和所述化合物在治疗中的用途。本发明进一步涉及制备式 I 化合物的方法和其中制备的新中间体。

本发明的目的在于提供治疗用途的式 I 化合物，尤其是用于预防和/或治疗与哺乳动物(包括人)的细胞周期蛋白依赖性激酶 5(cdk5)相关的疾病的化合物。

本发明的另一个目的在于提供在口服给药后具有治疗作用的化合物。

### 背景技术

细胞周期蛋白依赖性激酶 5(cdk5)为脯氨酸定向的丝氨酸/苏氨酸激酶，它被称作 p35 和 p39 的非-细胞周期蛋白配偶体中的两种之一活化。由于激活物的受限定位，所以 cdk5 酶活性大部分限于有丝分裂后神经元前体和成熟神经元。该酶在 CNS 中具有相对广泛的底物特异性并且主要在发育的神经系统中具有其功能。通过与肌动蛋白-和微管相关蛋白(包括 tau,  $\tau$ )中的几种以及神经微丝网状构造的相互作用，与调节细胞支架和膜动力学的调节相关(Smith & Tsai 2002, Maccioni 等, 2001)。

### 阿尔茨海默氏病(AD)、痴呆和 $\tau$ 疾病(taupathies)

AD 的特征在于认知能力下降、胆碱能功能紊乱和神经元死亡、神经原纤维缠结和由淀粉状蛋白- $\beta$  沉积物组成的老年斑。AD 中的这些情况的顺序尚不清楚，但是认为是相关的。特异性激酶，包括 cdk5 能够选择性地磷酸化神经元中微管相关的蛋白 tau( $\tau$ )，所述神经元位于 AD 大脑中高度磷酸化的部位。高度磷酸化的蛋白  $\tau$  对微管具有较低的亲合力，并且以配对螺旋丝(PHF)形式聚集，它们是构成 AD 大脑中神经原纤维缠结和神经纤维网线的主要成分。这使得微管解聚，从而导致轴突分支枯萎和神经炎性营养不良。神经原纤维缠结不断发现于如下疾病中：如 AD、肌萎缩性侧索硬化



(amyotrophic lateral sclerosis)、关岛震颤麻痹痴呆综合征(parkinsonism-dementia of Gaum)、皮质基质退化(corticobasal degeneration)、拳击员痴呆(dementia pugilistica)和头部创伤(head trauma)、唐氏综合征(Down's syndrome)、脑炎后帕金森综合征(postencephalatic parkinsonism)、进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy)、尼曼-匹克氏病(Niemann-Pick's Disease)和皮克氏病(Pick's Disease)。

Cdk5 为两种定义的  $\tau$  蛋白激酶(TPKs)之一,这两种蛋白激酶最初发现于大鼠或牛脑提取物中的微管蛋白部分中,被确定为能够将  $\tau$  磷酸化为 PHF 状态(Imahori 等 1998)。随后被纯化和命名为 TPKII, GSK3 $\beta$  被命名为 TPKI(Omori 等 1991, Imahori 等 1998)。这两种激酶使部分重叠位点上的人 AD 物质中的 PHF  $\tau$  磷酸化(Hanger 等 1998, Morishima-Kawashima 等 1995)。此外,发现 cdk5 免疫反应性的明显增加与新皮质锥形神经元和 AD 的大脑神经元(cerebellar neuron)中高度磷酸化的  $\tau$  的明显增加重叠,并且免疫染色的增加在缠结前神经元中特别突出,表明相对早期涉及到该酶(Pei 等 1998)。

此外,在 AD 患者中,检测到激活物 p25 显著增加以及酶活性增加(Patrick 等 1999)。这与钙依赖性蛋白酶钙蛋白酶的存在相关,所述钙依赖性蛋白酶钙蛋白酶似乎是造成将激活物 p35 加工成 p25 的原因(Lee 等 2002)。P25 在稳定性和亚细胞定位方面不同于 p35。p25 的半衰期约为 p35 的 5-10 倍,并且这减缓了周转率(turnover rate),可能导致其集聚在 AD 大脑中。裂解也可能导致与细胞膜相关的豆蔻酰化减少,这可能将酶置于更好的位置上,以磷酸化胞质溶胶中的  $\tau$  (Patrick 等 1999)。

显示出 cdk5/p25 在 AD 发病机理中的作用的另一份证据为有关诱导型 p25 转基因小鼠的近期报导。这些动物表现出在皮层和海马中的神经元损失,伴随有前脑萎缩和高度磷酸化聚集的  $\tau$ , 这逐渐发展成神经纤维病理情况(Cruz, J.C.等(2003) Neuron 40 471-483)。这些发现产生了明显的启示,即异常 cdk5 活性可以导致神经变性和在没有  $\tau$  失调或突变存在下体内的  $\tau$  原纤维病理情况。

### 肌萎缩性侧索硬化- ALS

肌萎缩性侧索硬化(ALS)为成年人发生的神经障碍,其特征在于运动神

神经元选择性变性，导致麻痹(paralysis)和 3-5 年内死亡。已经将 SOD1(超氧化剂歧化酶 1)的基因中的特异性突变鉴定为 ALS 的家族性病例的原因之一，并且已经使用表达这些突变之一的转基因小鼠来研究该病的机理。在这些动物中观察到因 p25/p35 之比增加而导致的 cdk5 错误定位和活动过度，导致因活性 cdk5 使神经微丝高度磷酸化(Nguyen, M.D.等(2001) Neuron 30, 135-147)。提示这种情况可能与 ALS 中运动神经元死亡相关，因为在 ALS 患者中，磷酸化 NF-H 的病理性蓄积部分与对 cdk5 的染色重叠(Bajaj, N.P.等 1999 Prog. Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatr. 23, 833-850)。

### 中风

某些类型的神经元，特别是海马中的 CA1 锥形神经元易经受局部缺血性损伤(ischemic insults)，如中风的损害。已经证实大鼠的局部缺血性损伤导致 p25 在 CA1 神经元中蓄积并且这种情况与 cdk5 活化延长有关。由此通过 Ser 1232 上的特异性磷酸化导致 NMDA 受体活性增加，从而使得大量 Ca 流入和神经元死亡。该作用可以通过抑制 cdk5 而得到减弱(Wanf, J.等 2003 Nature Neuroscience 6(10) 1-9)。抑制 cdk5 由此可以构成用于治疗因心跳停止(cardiac arrest)而导致的全心缺血(global ischemia)的治疗策略。

### 帕金森病(Parkinson's disease)

帕金森病(PD)为一种神经变性病症，其特征使运动异常(包括震颤和肌肉强直)致残(disabling)。多巴胺能神经传递机能障碍被认为是 PD 的根本病理学机制。Cdk5 已经显示了在两种水平的多巴胺信号传导级联上起作用，且此外，cdk5 抑制剂能够增加多巴胺释放和多巴胺的突触后作用(Chergui, K.等 2004 PNAS 101 2191-2196)。此外，cdk5 抑制可以防止黑质神经元变性并且改善 PD 的 1-甲基-4-苯基-1,2,4,6-四氢吡啶(MPTP)小鼠模型中的运动行为(Smith, P.D.等 2003 PNAS 100 13650-13655)。这些发现强烈提示 cdk5 抑制剂可能具有抗抗帕金森病作用。

### 滥用(Abuse)

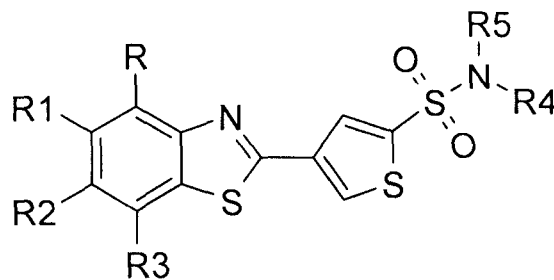
长期可卡因滥用(Chronic cocaine abuse)导致转录因子  $\Delta$ FosB 及其下游靶 cdk5 的表达增加，这似乎为伴随长期可卡因接触的稳态补偿性适应。这

种增量调节可以用作自身稳定功能，以减缓对随后药物接触的反应，并且已经证实抑制 cdk5 可以强化体内可卡因作用(Bibb, J.A.等 2001 Nature 410 376-380)。Cdk5 通过使 DARPP-32(多巴胺和周期性 AMP-调节的磷蛋白，相对分子 32,000)特异性磷酸化而起作用，所述 DARPP-32 涉及调节多巴胺受体信号传导，并由此与可卡因滥用关联的补偿相关行为(reward-related behaviour)具有潜在相关性。

### 发明内容

本发明的目的在于提供对细胞周期蛋白依赖性激酶 5 具有抑制作用并且具有良好生物利用度的化合物。

因此，本发明提供了游离碱形式的式 I 化合物或其药物上可接受的盐：



(I)

其中：

R、R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自并且独立地选自氢、卤素、硝基、CHO、CN、OC<sub>1-6</sub>烷基、C(O)C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基；

R<sup>3</sup> 选自氢、卤素、C<sub>0-6</sub>烷基 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>6</sup>、O(CO)R<sup>6</sup>、(SO<sub>2</sub>)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、芳基或杂芳基，其中所述芳基和杂芳基可以被一个或多个 A 取代；

R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自并且独立地选自氢、OH、OC<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>0-6</sub>烷基 C<sub>3-6</sub>环烷基、CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、C<sub>0-6</sub>烷基芳基、C<sub>0-6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 和 C<sub>0-6</sub>烷基杂芳基，其中任意的 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>0-6</sub>烷基 C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>0-6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0-6</sub>烷基芳基或 C<sub>0-6</sub>烷基杂芳基可以被一个或多个 A 取代；或其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 可以一起形成含有一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4-、5-、6-或 7-元杂环，其中所述杂环可以任选地被 A 取代；

$R^6$  和  $R^7$  各自并且独立地选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $(CO)OR^8$ 、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{0-6}$  烷基  $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{0-6}$  烷基芳基和  $C_{0-6}$  烷基杂芳基；或  $R^6$  和  $R^7$  可以一起形成含有一个或多个选自 N、O 或 S 的 4-、5-、6-或 7-元杂环杂原子，该杂环可以任选地被 A 取代；

$R^8$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{0-6}$  烷基  $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{0-6}$  烷基芳基和  $C_{0-6}$  烷基杂芳基；

A 为卤素、硝基、CHO、CN、 $OR^6$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{0-6}$  烷基  $C_{3-6}$  环烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 $C_{0-6}$  烷基  $NR^6R^7$ 、 $OC_{1-6}$  烷基  $NR^6R^7$ 、 $C_{1-6}(O)OR^8$ 、 $C_{1-6}$  烷基  $OR^6$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6(CO)R^6$ 、 $O(CO)R^6$ 、 $COR^6$ 、 $SR^6$ 、 $(SO_2)NR^6R^7$ 、 $(SO)NR^6R^7$ 、 $SO_3R^6$ 、 $SO_2R^6$  或  $SOR^6$ 。

本发明在一个方面中提供了式 I 的化合物，其中 R 和  $R^1$  为氢。

本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物，其中  $R^2$  选自氢、卤素、硝基、 $C(O)C_{1-4}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷基。

本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物，其中  $R^3$  选自氢、卤素和芳基，其中芳基可以被一个或多个 A 取代。

本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物，其中  $R^4$  选自氢、OH、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-6}$  烷基芳基和  $C_{0-6}$  烷基杂芳基，其中任意的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-6}$  烷基芳基或  $C_{0-6}$  烷基杂芳基可以被一个或多个 A 取代。

本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物，其中  $R^5$  为氢。

本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物，其中  $R^4$  和  $R^5$  一起形成含有一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4-、5-、6-或 7-元杂环，其中所述杂环可以任选地被 A 取代。

本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物，其中 A 选自卤素、 $OR^6$ 、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷基  $OR^6$ ； $R^6$  选自氢和  $(CO)OR^8$ ；且  $R^8$  为  $C_{1-6}$  烷基。

本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物，其中 R 和  $R^1$  为氢； $R^2$  选自氢、卤素、硝基、 $C(O)C_{1-4}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷基； $R^3$  选自氢、卤素和芳基，其中所述芳基可以被一个或多个 A 取代； $R^4$  选自氢、OH、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-6}$  烷基芳基和  $C_{0-6}$  烷基杂芳基，其中任意的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-6}$  烷基芳基或  $C_{0-6}$  烷基杂芳基可以被一个或多个 A 取代； $R^5$  为氢；且 A 选自卤素、 $OR^6$ 、 $C_{1-6}$  烷基，和  $C_{1-6}$  烷基  $OR^6$ ； $R^6$  选自氢和  $(CO)OR^8$ ；且  $R^8$  为  $C_{1-6}$  烷基。

本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物, 其中 R 和 R<sup>1</sup> 为氢; R<sup>2</sup> 选自氢、卤素、硝基、C(O)C<sub>1-4</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷基; R<sup>3</sup> 选自氢、卤素和芳基, 其中所述芳基可以被一个或多个 A 取代; R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 一起形成含有一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4-、5-、6-或 7-元杂环, 其中所述杂环可以任选地被 A 取代, 所述 A 为 C<sub>1-6</sub> 烷基 OR<sup>6</sup>; 且 R<sup>6</sup> 为氢。

本发明的另一个方面涉及选自如下的化合物:

- 6-硝基-2-噻吩-3-基苯并噻唑;
- 6-甲基-2-噻吩-3-基苯并噻唑;
- 6-氟-2-噻吩-3-基苯并噻唑;
- 6-氯-2-噻吩-3-基苯并噻唑;
- 1-(2-噻吩-3-基-苯并噻唑-6-基)-乙酮;
- 7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑;
- 7-(4-氟-苯基)-2-噻吩-3-基苯并噻唑;
- 2-溴-7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑;
- 4-(6-硝基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸;
- 4-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸;
- 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸;
- 4-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸;
- 4-(6-乙酰基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸;
- 4-[7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑-2-基]-噻吩-2-磺酸;
- 4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-(6-硝基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-[7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑-2-基]-噻吩-2-磺酰氯;
- 4-(6-乙酰基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯;
- 1-(2-氨基-苯并噻唑-6-基)-乙酮;
- 2-溴-6-硝基苯并噻唑;
- 2-溴-6-甲基苯并噻唑;
- 2-溴-6-氟苯并噻唑;

2-溴-6-氯苯并噻唑;  
 1-(2-溴-苯并噻唑-6-基)-乙酮;  
 2-溴-7-氯-6-氟-苯并噻唑;  
 7-氯-6-氟-2-噻吩-3-基苯并噻唑; 和  
 7-溴-苯并噻唑。

本发明的另一个方面涉及选自如下的化合:

4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺;  
 4-(6-硝基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺;  
 4-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺;  
 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺;  
 4-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺;  
 4-(6-乙酰基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺;  
 4-[7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑-2-基]-噻吩-2-磺酰胺;  
 4-(7-氯-6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺;  
 4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(2-氟-乙基)-酰胺;  
 4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸噻唑-2-基酰胺;  
 4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-酰胺;  
 4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(3-羟基-吡啶-2-基)-酰胺;  
 4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-酰胺;  
 4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(吡啶-2-基甲基)-酰胺;  
 [1-(4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲醇;  
 4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸羟基酰胺;  
 [2-(4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酰基氨基)-噻唑-4-基]-乙酸乙酯; 和  
 4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(4-甲基-吡啶-2-基)-酰胺。

下文列举了用于描述本发明的说明书和权利要求中使用的各种术语的定义。

在本说明书中, 术语“烷基”包括直链或支链烷基。术语 C<sub>1-6</sub> 烷基带有 1-6 个碳原子且可以为甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、异-戊基、叔-戊基、新-戊基、正-己基或异-己基。术语 C<sub>1-3</sub> 烷基带有 1-3 个碳原子且可以为甲基、乙基、正-丙基或异-丙基。术语 C<sub>1-2</sub> 烷基带有 1-2 个碳原子且可以为甲基或乙基。

类似的规定应用于其它基团，例如“C<sub>0-6</sub> 烷基芳基”包括 1-苯乙基和 2-苯乙基。

就下标为整数 0(零)的情况而言，该下标用以表示该基团的基团可以不存在，即基团之间存在直接键。

术语“环烷基”指的是任选取代的饱和环烃环系。术语“C<sub>3-6</sub> 环烷基”可以为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

术语“烯基”指的是直链或支链烯基。术语 C<sub>2-6</sub> 烯基带有 2-6 个碳原子和 1 个双键并且可以为乙烯基、烯丙基、丙烯基、异-丙烯基、丁烯基、异-丁烯基、巴豆基、戊烯基、异-戊烯基或己烯基。术语 C<sub>2-3</sub> 烯基带有 2-3 个碳原子和 1 个或 2 个双键并且可以为乙烯基、烯丙基、丙烯基或异-丙烯基。

术语“炔基”指的是直链或支链炔基。术语 C<sub>2-6</sub> 炔基带有 2-6 个碳原子和 1 个三键并且可以为乙炔基、炔丙基、丁炔基、异-丁炔基、戊炔基、异-戊炔基或己炔基。术语 C<sub>2-3</sub> 炔基带有 2-3 个碳原子和 1 个三键并且可以为乙炔基或炔丙基。

术语“卤素”指的是氟、氯、溴和碘。

术语“芳基”指的是任选取代的含有至少一个不饱和芳族环的单环或双环烃环系。“芳基”可以与 C<sub>5-7</sub> 环烷基环稠合，形成双环烃环系。实例包括苯基、萘基、茚满基或四氢萘基。

将本文所用的术语“杂芳基”定义为带有 5-14 个碳原子的一个或多个芳族环，包括单环和多环，如咪唑并吡啶，其中环碳原子中的一个或几个被氧、氮或硫取代，如呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基或噻吩基。

术语“杂环烷基”和“含有一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4-、5-、6-或 7-元杂环”可以任选地含有羰基官能团(carbonyl function)并且优选为 5-、6 或 7 元杂环并且可以为咪唑烷基、咪唑啉基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷基(1-methyl-1,4-diazepane)、四氢吡喃基、硫吗啉基。就杂环含有选自 S 的杂原子而言，它任选地包括 SO 和 SO<sub>2</sub>。

本发明涉及如上文所定义的式 I 的化合物及其盐。用于药物组合物的盐为药物上可接受的盐，但其它盐可以用于生产式 I 的化合物。

有机酸和无机酸可以用于形成本发明化合物的无毒性的药物上可接受

的盐。药物上可接受的盐包括，但不限于盐酸盐和富马酸盐。这些盐易于由本领域公知的方法制备。

式 I 的某些化合物可以带有手性中心和/或几何异构中心(E-和 Z-异构体)，并且应理解本发明包括所有这类旋光、非对映体和几何异构体。

### 药物组合物

本发明的一个方面提供了用于预防和/或治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶 5 相关的疾病的药物组合物，它包括游离碱形式的式 I 化合物或其药物上可接受的盐。

该组合物可为适于口服给药的形式，例如为片剂，用于非胃肠道注射形式，为无菌溶液或混悬液。一般来说，可以按照常规方式，使用药物载体或稀释剂制备上述组合物。式 I 的化合物在治疗哺乳动物(包括人)中的合适每日剂量在口服给药时约为 0.01-250 mg/kg 体重，并且在非胃肠道给药时约为 0.001-250 mg/kg 体重。活性组分的典型每日剂量在宽范围内改变并且取决于各种因素，如相关适应征、给药途径、患者年龄、体重和性别并且可以由临床医师确定。

式 I 的化合物或其药物上可接受的盐可以单独使用，但通常以药物组合物的形式给药，其中式 I 的化合物/盐(活性组分)与药物上可接受的稀释剂或载体混合。随给药方式的不同，药物组合物可以包括 0.05-99 %w(重量百分比)，例如 0.10-50 %w 的活性组分，所有重量百分比均基于总组成。

稀释剂或载体包括水、聚乙二醇水溶液、碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖(如乳糖)、果胶、糊精、淀粉、西黄蓍胶、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或可可脂。

本发明的组合物可以为片剂或注射剂。片剂还可以包括崩解剂和/或可以被包衣(例如肠溶包衣或用包衣剂，如羟丙基甲基纤维素包衣)。

本发明进一步提供了制备本发明药物组合物的方法，包括将如上所述式 I 的化合物或其药物上可接受的盐与药物上可接受的稀释剂或载体混合。

本发明药物组合物的实例为注射液，其含有如上所述本发明化合物或其药物上可接受的盐 and 无菌水，以及如果必要，可以含有氢氧化钠或盐酸以便将最终组合物的 pH 达到约 pH 5，并且任选地含有辅助溶解的表面活性剂。



液体溶液包括溶于水的式 I 的化合物或其盐。

溶液	mg/mL
活性化合物	5.0% w/v
纯水	至 100%

### 医学应用

令人意外的是，已经发现本发明定义的游离碱形式的化合物或其药物上可接受的盐十分适合于抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 5。因此，预期本发明的化合物用于预防和/或治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶 5 活性相关的疾病，即所述化合物可以用于对有这类预防和/或治疗需要的哺乳动物(包括人)产生对细胞周期蛋白依赖性激酶 5 的抑制作用。

细胞周期蛋白依赖性激酶 5 在中枢和外周神经系统和其它组织中高度表达。因此，预期本发明的化合物十分适合于预防和/或治疗与中枢和外周神经系统中细胞周期蛋白依赖性激酶 5 相关的疾病。特别地，预期本发明的化合物适合于预防和/或治疗尤其是与下列疾病相关的情况：痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森病、帕金森型额颞痴呆、关岛震颤麻痹痴呆综合征、HIV 痴呆、与神经原纤维缠结病理相关的疾病、进行性核上性麻痹和拳击员痴呆。

其它疾病选自肌萎缩性侧索硬化、皮质基质退化、唐氏综合征、亨廷顿舞蹈病、脑炎后帕金森综合征、进行性核上性麻痹、皮克氏病、尼曼-匹克氏病、中风、头部创伤和其它慢性神经变性疾病。

其它疾病选自中风和长期药物滥用(chronic drug abuse)。

本发明的一个实施方案涉及预防和/或治疗痴呆和阿尔茨海默氏病。

治疗或预防性治疗特定疾病所需的剂量必然根据所治疗的宿主、给药途径和所治疗疾病的严重程度的不同而改变。

本发明还涉及如上文所述式 I 的化合物在制备用于预防和/或治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶 5 相关的疾病的药物中的用途。

在本说明书的上下文中，除非有相反的具体表述，术语“治疗”还包括“预防”。术语“治疗(therapeutic)”和“治疗(therapeutically)”应相应解释。

本发明还提供了治疗和/或预防与 cdk5 相关的疾病的方法，包括对有这

类治疗和/或预防需要的哺乳动物，包括人给药治疗有效量的如上所述式 I 的化合物。

### 非医学应用

除用于治疗药物外，游离碱形式的式 I 化合物或其药物上可接受的盐还用作药理学工具，用于在实验动物，如猫、狗、家兔、猴、大鼠和小鼠中评价细胞周期蛋白依赖性激酶 5 相关活性的抑制剂作用的体外和体内测试系统的开发和标准化，作为寻找新治疗剂的组成部分。

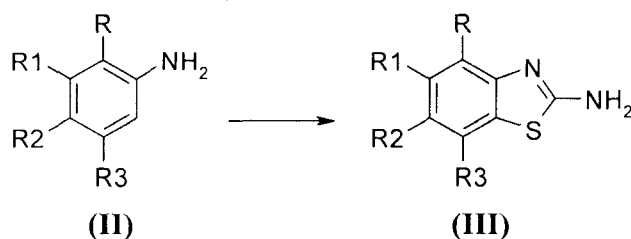
### 制备方法

本发明的另一个方面提供了制备游离碱形式的式 I 化合物或其药物上可接受的盐的方法。

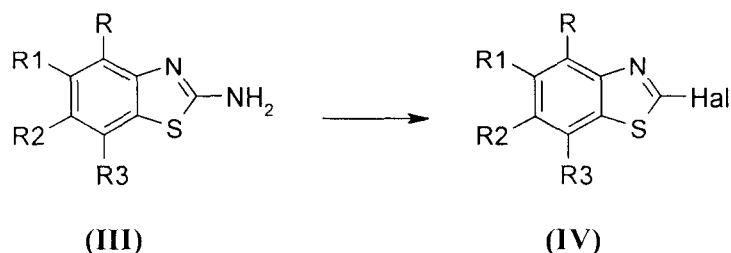
在遍及这类方法的下述说明中，应理解，如果合适，可以以有机合成领域普通技术人员易于理解的方式将合适的保护基添加到各种反应物以及中间体中且随后从其中除去它们。例如，使用这类保护基的常规操作步骤和合适的保护基的实例描述在“Protective Groups in Organic Synthesis” T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, 1999 中。

### 制备中间体的方法

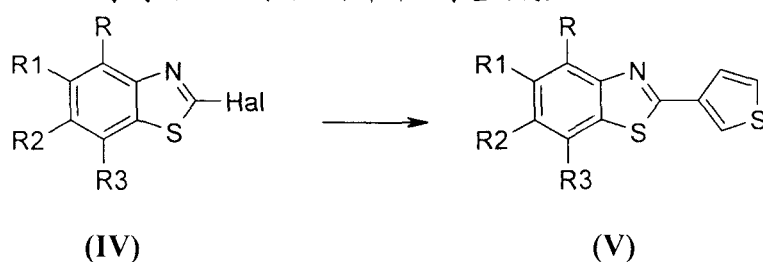
制备中间体的方法由下列步骤组成，其中除非另有说明，R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和 R<sup>8</sup>如式 I 中所定义：



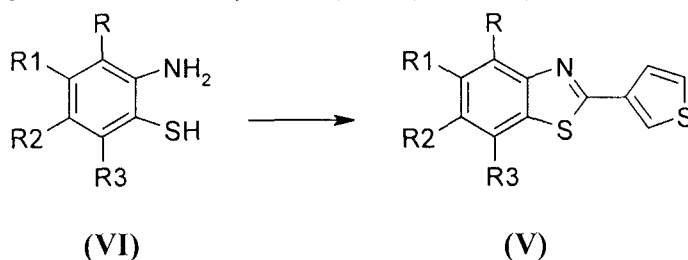
(i) 可以通过使合适的苯胺 II 与溴和硫氰酸钾或硫氰酸铵反应形成式 III 的化合物。该反应可以在合适的溶剂，如乙酸中以及环境温度下进行。



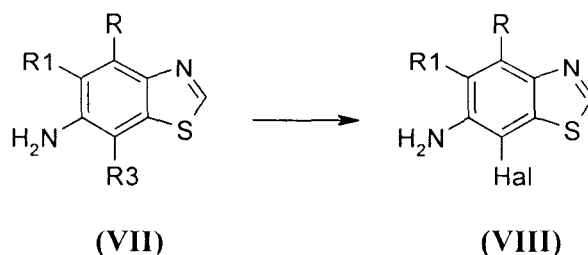
(ii) 可以通过形成式 III 化合物的重氮盐且随后用合适的卤化铜或试剂，如铜和 HBr 或 HCl 处理形成的重氮盐，使式 III 的化合物卤化-脱-重氮化(halo-de-diazonation)而得到式 IV 的化合物。可以使用亚硝酸异戊酯或亚硝酸在如乙腈-聚乙二醇等合适的溶剂中获得重氮盐。



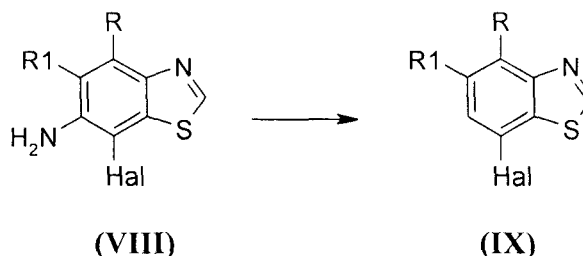
(iii) 使式 IV 的化合物与 3-噻吩基代硼酸反应而得到式 V 的化合物。可以使用合适的钯催化剂，如 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> 或 Pd(OAc)<sub>2</sub> 与合适的配体，如 P(叔丁基)<sub>3</sub> 或 2-(二环己基膦基)联苯或镍催化剂，如镍/活性炭或 Ni(dppe)Cl<sub>2</sub> 与 Zn 和三苯膦三间磺酸钠 (sodium triphenyl phosphinetrimetasulfonate) 进行反应。在该反应中可以使用合适的碱，如烷基胺，例如三乙胺或碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠或氟化铯，该反应在 +20℃ 至 +160℃ 的温度下使用油浴或微波炉在合适的溶剂或溶剂混合物，如甲苯、四氢呋喃、二甲氧基乙烷/水或 N,N-二甲基甲酰胺中进行。



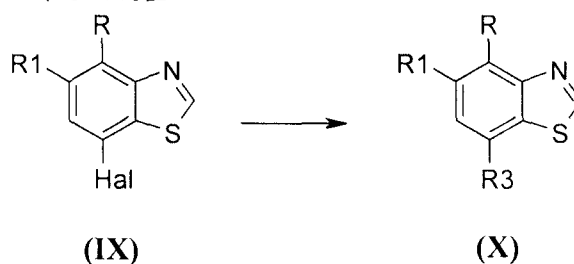
(iv) 还可以在 +70℃ 至 +230℃ 的反应温度下通过使合适的苯胺基硫醇 VI 与噻吩-3-甲酸在合适的溶剂，如多磷酸或二甲苯中反应而获得式 V 的化合物。



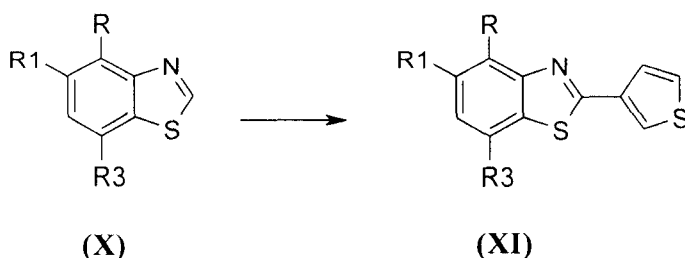
(v) 可以使用合适的卤化试剂，如碘、溴、氯；卤盐，如 ICl、BrCl 或 HOCl 或其它合适的卤化试剂，如 *N*-溴琥珀酰亚胺或三溴化磷对 R3 为氢的式 VII 的化合物进行卤化，从而得到式 VIII 的化合物。该反应可以由金属或酸，如 Fe、Cu-盐、乙酸或硫酸催化或由氧化剂，如硝酸、过氧化氢或三氧化硫辅助。该反应可以在合适的溶剂，如水、乙酸或氯仿在  $-70^{\circ}\text{C}$  至  $+100^{\circ}\text{C}$  的温度下进行。



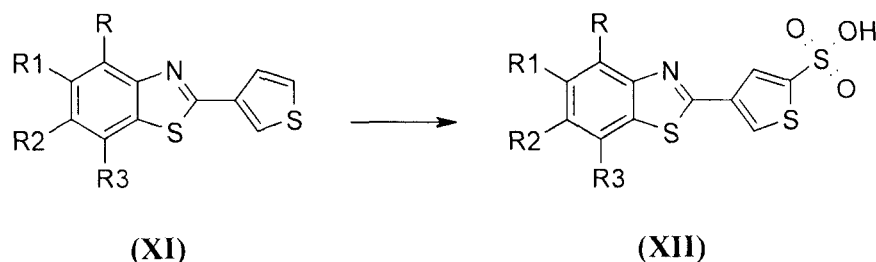
(vi) 使式 VIII 化合物的重氮盐去重氮化而得到式 IX 的化合物。可以通过使用亚硝酸异戊酯或亚硝酸形成重氮盐，随后用合适的试剂，如次磷酸、硼氢化钠或乙醇还原重氮基。



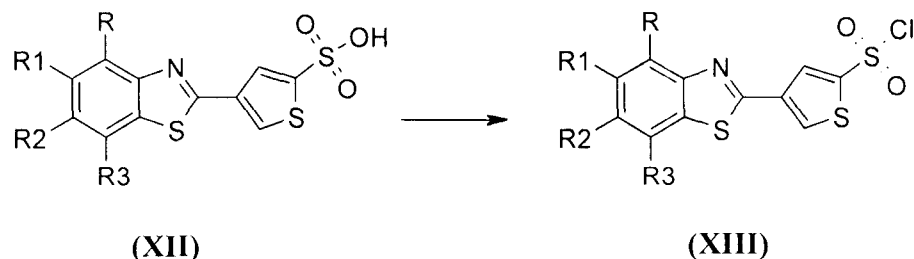
(vii) 使式 IX 的化合物与合适的芳基代硼酸或代硼酸酯偶联而得到式 X 的化合物。可以使用合适的钯催化剂，如  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  或  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  与合适的配体，如  $\text{P}(\text{叔丁基})_3$  或 2-(二环己基膦基)联苯或镍催化剂，如镍/活性炭或  $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$  与 Zn 和三苯膦三间磺酸钠进行反应。在该反应中可以使用合适的碱，如烷基胺，例如三乙胺，或碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠或氟化铯，该反应在  $+20^{\circ}\text{C}$  至  $+160^{\circ}\text{C}$  的温度下使用油浴或微波炉在合适的溶剂或溶剂混合物，如甲苯、四氢呋喃、二甲氧基乙烷/水或 *N,N*-二甲基甲酰胺中进行；



(viii) 使式 X 的化合物与合适的碱, 如丁基锂反应且随后使用合适的卤化试剂, 如四溴化碳进行卤化, 随后与 3-噻吩基代硼酸偶联而得到式 XI 的化合物。可以使用合适的钯催化剂, 如  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  或  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  与合适的配体, 如  $\text{P}(\text{叔丁基})_3$  或 2-(二环己基膦基)联苯或镍催化剂, 如镍/活性炭或  $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$  与 Zn 和三苯膦三间磺酸钠进行偶联。在该反应中可以使用合适的碱, 如烷基胺, 例如三乙胺, 或碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠或氟化铯, 该反应在  $+20^\circ\text{C}$  至  $+160^\circ\text{C}$  的温度下使用油浴或微波炉在合适的溶剂或溶剂混合物, 如甲苯、四氢呋喃、二甲氧基乙烷/水或 *N,N*-二甲基甲酰胺中进行;



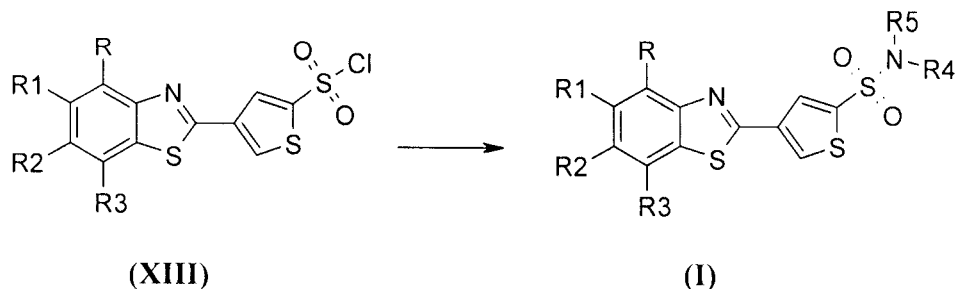
(ix) 可以通过使用合适的试剂, 如氯磺酸、硫酸或三氧化硫在合适的溶剂, 如氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或四氯化碳中或在纯净状态下在  $-15^\circ\text{C}$  至  $+50^\circ\text{C}$  的反应温度下处理式 XI 的化合物形成式 XII 的磺酸。



(x) 可以通过用卤化试剂, 如  $\text{PCl}_5$ 、 $\text{PCl}_3$ 、亚硫酰氯或草酰氯处理式 XII 的化合物, 从而卤化式 XII 的化合物得到式 XIII 的化合物。该反应可以在纯净状态下或在合适的溶剂, 如  $\text{POCl}_3$ 、二氯甲烷、甲苯、四氢呋喃、二噁烷或 *N,N*-二甲基甲酰胺中以及  $-20^\circ\text{C}$  至  $+140^\circ\text{C}$  的温度下进行。

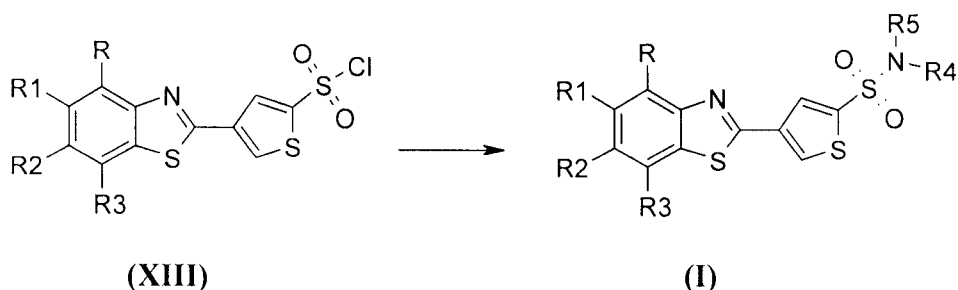
制备最终产物的方法

本发明的另一个目的为制备通式 I 的化合物的方法，其中除非另有说明，R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和 R<sup>8</sup>如式 I 中所定义，该方法由下列步骤组成：



通过使式 XIII 的化合物与合适的胺反应，使式 XIII 的化合物酰胺化得到式 I 的化合物。该反应可以使用合适的碱，如吡啶，它也可以用作溶剂。该反应可以在合适的溶剂，如四氢呋喃、二氯甲烷、二噁烷或 *N,N*-二甲基甲酰胺中以及 0°C 至 +100°C 的反应温度下进行。当将 R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>定义为 H 时，可以在环境温度下将氨用于合适的溶剂，如甲醇中。

因此，本发明在一个方面中提供了制备权利要求 1 的式 I 化合物的方法，其中除非另有说明，R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>如权利要求 1 的式 I 中所定义，



该方法包括：使用合适的胺在有合适的溶剂存在下使式 XIII 的化合物酰胺化而得到式 I 的化合物。

## 实施例

用下列非限制性实施例来解释下列实施例。

### 缩写

GC-MS	气相色谱质谱法
HPLC	高效液相色谱法
LC-MS	液相色谱质谱法
NMR	核磁共振

$\delta$	以 ppm 计的化学位移
br	宽峰
d	双峰
m	多重峰
q	四重峰
s	单峰
t	三重峰

### 一般方法

所有原料均为商购的或预先描述在文献中。

使用在 400 MHz 操作的 Bruker 400 或使用在 300 MHz 下操作的 Bruker Avance 记录  $^1\text{H}$  NMR 光谱。以 ppm 给出化学位移。使用热喷雾(Finnigan MAT SSQ 7000, 缓冲剂: 50 nM 在  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  中的  $\text{NH}_4\text{Oac}$ ; 3:7, 电子碰撞(Finnigan MAT SSQ 710)或电喷射(LC-MS; LC:Waters 2790 或 LC-MS, Waters 2690, 柱 XTerra MS C8 2.5  $\mu\text{m}$  2.1x30 mm, 缓冲剂梯度  $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$  TFA: $\text{CH}_3\text{CN} + 0.04\%$  TFA, MS:微型质量 ZMD 电离技术记录质谱。

使用应用 5973N 质量选择性检测器, 在 Agilent 6890N GC 系统上进行 GC-MS。

柱色谱法使用 Merck 硅胶 60(40-63  $\mu\text{m}$ )。

使用带有质量触发的分级收集器 Shimadzu QP 8000 的半制备型 HPLC(安装有 XTerra 5  $\mu\text{m}$  C18 100 mm x 19 mm 柱)或使用带有质量触发的分级收集器的 Waters FractionLynx HPLC(安装有 Ace C8 5 $\mu\text{m}$  100 mm x 21.2 mm 柱)进行纯化。

### **实施例 1: 6-硝基-2-噻吩-3-基苯并噻唑**

将 3-噻吩代硼酸(1.3 g, 10.1 mmol)和饱和碳酸钠水溶液(12 mL)加入到 2-溴-6-硝基苯并噻唑(2.0 g, 7.72 mmol, 描述在 Lópes-Calahorra 等 *Tetrahedron*, 2004, 60, 285-289 中)在甲苯/乙醇(29 mL, 9:2)的溶液中, 随后添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钨(II)(0.254 g, 0.35 mmol), 并且将该反应在 80°C 下和氮气环境中搅拌 9 小时。加入二氯甲烷和水并且分离各层。用二氯甲烷(2x15 mL)提取水相并且用水和盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸镁

干燥并且蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，使用正-庚烷/乙酸乙酯(100 至 90:10)作为洗脱剂而得到 0.301 g(产率 15%)标题化合物： $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.82(d, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.11(m, 2H), 7.73(dd, 1H), 7.49(m, 1H)。

如对实施例 1 所述合成下列实施例 2-7。

#### 实施例 2: 6-甲基-2-噻吩-3-基苯并噻唑

原料: 2-溴-6-甲基苯并噻唑, 产率 20%:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.98(dd, 1H), 7.92(d, 1H), 7.69(dd, 1H), 7.67(s, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.29(dd, 1H) 和 2.53(s, 3H)。

#### 实施例 3: 6-氟-2-噻吩-3-基苯并噻唑

原料: 2-溴-6-氟苯并噻唑, 产率 33%:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.38(d, 1H), 8.05(m, 2H), 7.79(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.40(dt, 1H)。

#### 实施例 4: 6-氯-2-噻吩-3-基苯并噻唑

原料: 2-溴-6-氯苯并噻唑, 产率 23%: LC-MS(ES)  $m/z$  252( $\text{M}^++1$ )。

#### 实施例 5: 1-(2-噻吩-3-基-苯并噻唑-6-基)-乙酮

原料: 1-(2-溴-苯并噻唑-6-基)-乙酮, 产率 66%: LC-MS(ES)  $m/z$  260( $\text{M}^++1$ )。

#### 实施例 6: 7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑

原料: 7-溴-苯并噻唑和 4-氟苯基代硼酸, 产率 48%: LC-MS(ES)  $m/z$  230( $\text{M}^++1$ )。

#### 实施例 7: 7-(4-氟-苯基)-2-噻吩-3-基苯并噻唑

原料: 2-溴-7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑, 产率 69%: LC-MS(ES)  $m/z$  312( $\text{M}^++1$ )。

#### 实施例 8: 2-溴-7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑



将正-丁基锂(0.2 mL, 2.5 M 己烷溶液, 0.5 mmol)加入到冷却的(-78°C) 7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑(0.100 g, 0.44 mmol)在无水四氢呋喃(10 mL)中的溶液中。将所得混合物在-78°C下搅拌1小时并且加入四溴化碳(0.138 g, 0.42 mmol), 除去冷却并且将该混合物温热至室温。加入饱和氯化铵水溶液并且用乙酸乙酯稀释该混合物。用硫酸镁干燥有机层并且在真空中除去溶剂。通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 45 mg(39% 产率)标题产物, 为白色固体: LC-MS(ES)  $m/z$  308( $M^+ + 1$ )。

#### 实施例 9: 4-(6-硝基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸

在氮气环境中将氯磺酸(1.15 mL)滴加到冷却的(0°C) 6-硝基-2-噻吩-3-基苯并噻唑(0.301 g, 1.15 mmol)在氯仿(0.7 mL)中的混悬液中并且使该混合物在 5 小时过程中达到环境温度。将该反应体系倾倒在冰上并且过滤沉淀的产物, 用水洗涤并且在真空中干燥而得到 0.320 g(90% 产率)标题化合物, 将其不经进一步纯化用于下一步。

如对实施例 9 所述合成下列实施例 10-14:

#### 实施例 10: 4-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸

原料: 6-甲基-2-噻吩-3-基苯并噻唑, 产率 81%。

#### 实施例 11: 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸

原料: 6-氟-2-噻吩-3-基苯并噻唑, 产率 87%。

#### 实施例 12: 4-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸

原料: 6-氯-2-噻吩-3-基苯并噻唑, 产率 38%; LC-MS(ES)  $m/z$  332( $M^+ + 1$ )。

#### 实施例 13: 4-(6-乙酰基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸

原料: 1-(2-噻吩-3-基-苯并噻唑-6-基)-乙酮, 产率 96%; LC-MS(ES)  $m/z$  340( $M^+ + 1$ )。

#### 实施例 14: 4-[7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑-2-基]-噻吩-2-磺酸

原料: 7-(4-氟-苯基)-2-噻吩-3-基苯并噻唑, 产率 63%: LC-MS(ES)  $m/z$  392( $M^+ + 1$ ).

#### 实施例 15: 4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯

将五氯化磷(0.581 g, 2.79 mmol)加入到 4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸(0.554 g, 1.86 mmol, 描述在 Vattoly, J. M.等 *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8535-8537 中)在磷酸氯(3.5 mL)中的混悬液中。将该混合物在 100°C 下和氮气环境中进行 2 小时的加热。浓缩该反应混合物, 用乙酸乙酯稀释并且分离各相。用硫酸镁干燥有机相并且蒸发溶剂而得到 0.533 g(91% 产率)标题化合物, 为白色固体, 将其不经进一步纯化用于下一步。

如对实施例 15 所述合成下列实施例 16-20:

#### 实施例 16: 4-(6-硝基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯

原料: 4-(6-硝基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸, 产率 96%。

#### 实施例 17: 4-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯

原料: 4-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸, 产率 100%。

#### 实施例 18: 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯

原料: 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸, 产率 33%。

#### 实施例 19: 4-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯

原料: 4-(6-氯-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸, 产率 81%。

#### 实施例 20: 4-[7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑-2-基]-噻吩-2-磺酰氯

原料: 4-[7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑-2-基]-噻吩-2-磺酸, 产物未分离。

#### 实施例 21: 4-(6-乙酰基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯

向 4-(6-乙酰基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酸(0.10 g, 0.30 mmol)在磷酸氯(0.8 mL, 8.8 mmol)中的混悬液中加入五氯化磷(0.1 g, 0.5 mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜并且在真空中蒸发溶剂而得到 0.070 g(产率

66%)标题化合物，为粗品，将其不经进一步纯化用于下一步。

### 实施例 22: 1-(2-氨基-苯并噻唑-6-基)-乙酮

在 10°C 下和 3 小时内将溴(3.79 mL, 74.0 mmol)在乙酸(50 mL)中的溶液滴加到 4-乙酰基苯胺(10 g, 74.0 mmol)、硫氰酸钠(9.0 g, 111 mmol)和乙酸(250 mL)的混合物中。将所得混合物在 50°C 下加热 2 小时。在将该反应体系冷却至环境温度后，过滤出形成的固体，悬浮于温水中并且用氢氧化钠(片)碱化至 pH 9-10。通过过滤除去产物，用水洗涤并且在真空中用五氧化磷干燥而得到 5.86 g(41% 产率)标题产物，为黄色固体：LC-MS(ES)  $m/z$  193( $M^+ + 1$ )。

### 实施例 23: 2-溴-6-硝基苯并噻唑

在氮气环境中将 2-氨基-6-硝基苯并噻唑(2.2 g, 11.2 mmol)在乙腈(169 mL)和聚乙二醇(5.5 g)中的溶液滴加到无水溴化铜(II)(6.05 g, 27 mmol)和亚硝酸异戊酯(2.2 mL, 16.8 mmol)在乙腈(55 mL)和聚乙二醇(5.5 g)中的混合物中。将该混合物在 50°C 下超声处理并且搅拌 3 小时。冷却该混合物(0°C)，将其倾入溴化氢(10%，500 mL)，并且用乙醚提取(2x200 mL)。用溴化氢(10%)洗涤合并的有机相，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水中和，用硫酸镁干燥并且蒸发溶剂而得到 2.08 g(71% 产率)标题化合物，为黄色固体： $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  9.20(d, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.20(d, 1H)。

如对实施例 23 所述合成下列实施例 24-27:

### 实施例 24: 2-溴-6-甲基苯并噻唑

原料: 2-氨基-6-甲基苯并噻唑，产率 91%:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.88(m, 2H), 7.35(dd, 1H), 2.43(s, 3H)。

### 实施例 25: 2-溴-6-氟苯并噻唑

原料: 2-氨基-6-氟苯并噻唑，产率 92%:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.04(m, 2H), 7.43(m, 1H)。

### 实施例 26: 2-溴-6-氯苯并噻唑

原料: 2-氨基-6-氟苯并噻唑, 产率 89%: LC-MS(ES)  $m/z$  250( $M^+$ +1)。

### 实施例 27: 1-(2-溴-苯并噻唑-6-基)-乙酮

原料: 1-(2-氨基-苯并噻唑-6-基)-乙酮, 产率 75%: LC-MS(ES)  $m/z$  256( $M^+$ +1)。

### 实施例 28: 2-溴-7-氟-6-氟-苯并噻唑, 2-溴-5-氟-6-氟-苯并噻唑

将溴化铜(II)(2.75 g, 12.3 mmol)在 110°C 下于真空中干燥 1 小时。在烧瓶达到环境温度后, 加入乙腈(90 mL)和聚乙二醇 200(3 g), 随后加入亚硝酸异戊酯(1.05 mL, 7.70 mmol)。在 20 分钟内向该混合物中滴加 7-氟-6-氟-苯并噻唑-2-基胺和 5-氟-6-氟-苯并噻唑-2-基胺的异构体混合物(1.04 g, 3:7 之比, 描述在 Cecchetti, V. J. *Med. Chem.* 1987, 30, 467-473)在乙腈(30 mL)和聚乙二醇 200(3 g)中的溶液。将该反应混合物在 50°C 下和氮气环境中搅拌 4 小时。在冷却至环境温度后, 将该反应混合物倾入冷却的(0°C) 10%溴化氢(400 mL)并且用乙醚(3x)提取。用 10%溴化氢、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤合并的有机相, 用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩。将粗物质悬浮于正-庚烷中并且过滤。收集的固体为纯的不合需要的异构体(0.738 g, 产率 54%)。浓缩滤液并且在真空中干燥而得到 0.481 g(产率 35%)的异构体混合物, 根据 GC, 它含有 70%的所需区域异构体(2-溴-7-氟-6-氟-苯并噻唑)和 30%的不合需要的异构体。将该混合物不经分离用于下一步: GC-MS(EI)  $m/z$  267( $M^+$ )。

### 实施例 29: 7-氟-6-氟-2-噻吩-3-基苯并噻唑

将噻吩-3-代硼酸(0.255 g, 1.97 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钪(II)(0.066 g, 0.09 mmol)和饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)加入到 2-溴-7-氟-6-氟-苯并噻唑和 2-溴-5-氟-6-氟-苯并噻唑的异构体混合物在甲苯/乙醇(10:1)中的溶液中并且将该反应体系在 80°C 下和氮气环境中搅拌 6.5 小时。根据 GC-MS 发现反应并不完全。将该反应混合物在环境温度下保持 18 小时, 然后再加入噻吩-3-代硼酸(0.070 g, 0.541 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钪(II)(0.066 g, 0.09 mmol)并且将该反应体系在 80°C 下和氮气环境中搅拌 5 小时。加入二氯甲烷和水, 分离各层并且用二氯甲烷(3x)提取水相。用水和盐水洗涤合并的有机相, 用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩。通过硅胶

柱色谱法纯化粗物质,使用正-庚烷/乙酸乙酯(95:5)作为洗脱剂而得到 0.196 g(40% 产率)所需的区域异构体(7-氯-6-氟-2-噻吩-3-基苯并噻唑),为白色固体:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$  8.03(m, 1H), 7.89(dd, 1H), 7.68(d, 1H), 7.46(m, 1H), 7.31(t, 1H); GC-MS(EI)  $m/z$  269( $\text{M}^+$ )。

### 实施例 30: 7-溴-苯并噻唑

将亚硝酸钠(0.229 g, 3.3 mmol)加入到 7-溴-苯并噻唑-6-基胺(0.380 g, 1.66 mmol, 描述在 WO 97/31636 中)在硫酸(10 mL)中的溶液中并且将所得混合物在室温下搅拌 20 分钟。加入次磷酸(10 mL)并且将该混合物在 50°C 下加热过夜。通过添加碳酸钠将 pH 调节至 9-10, 并且通过过滤除去粗产物且用水洗涤。通过制备型-HPLC 纯化而得到 0.265 g(75% 产率)标题化合物, 为白色固体: LC-MS(EI)  $m/z$  213( $\text{M}^+ + 1$ )。

### 实施例 31: 4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺

将氨水甲醇(1.2 mL, 7 M)加入到 4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯粗品(0.060 g, 0.21 mmol)中并且将所得混合物在环境温度下搅拌过夜。蒸发溶剂并且通过制备型-HPLC 纯化残余物而得到 0.030 g(48% 产率)标题化合物, 为白色固体:  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400 \text{ MHz}) \delta$  8.54(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.82(br s, 2H), 7.50(t, 1H), 7.42(t, 1H)。

如对实施例 31 所述合成下列实施例 32-37:

### 实施例 32: 4-(6-硝基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺

原料: 4-(6-硝基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯, 产率 10%:  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300 \text{ MHz}) \delta$  9.25(d, 1H), 8.77(d, 1H), 8.40(m, 2H), 8.22(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.91(br s, 2H)。

### 实施例 33: 4-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺

原料: 4-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯, 产率 25%:  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300 \text{ MHz}) \delta$  8.55(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.93(m, 2H), 7.38(d, 1H), 2.44(s, 3H)。

**实施例 34: 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺**

原料: 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯, 产率 11%:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.60(d, 1H), 8.03-8.12(m, 2H)和 7.23-7.59(m, 4H)。

**实施例 35: 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺**

原料: 4-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯, 产率 63%:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.62(s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.10(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.86(br s, 2H), 7.58(dd, 1H); MS(TSP)  $m/z$  331( $M^+ + 1$ )。

**实施例 36: 4-(6-乙酰基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺**

原料: 4-(6-乙酰基-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯, 产率 6%:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.86(s, 1H), 8.70(1H), 8.11(m, 3H), 7.84(br s 2H), 3.30(s, 3H); LC-MS(ES)  $m/z$  339( $M^+ + 1$ )。

**实施例 37: 4-[7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑-2-基]-噻吩-2-磺酰胺**

原料: 4-[7-(4-氟-苯基)-苯并噻唑-2-基]-噻吩-2-磺酰氯, 产率 63 %:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.63(d, 1H), 8.14(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.89(br s, 2H), 7.81(m, 2H), 7.69(t, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.42(t, 2H); LC-MS(ES)  $m/z$  391( $M^+ + 1$ )。

**实施例 38: 4-(7-氟-6-氟-苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰胺**

在氮气环境中将氯磺酸(2.0 mL)滴加到冷却的(0°C) 7-氟-6-氟-2-噻吩-3-基苯并噻唑(0.192 g, 0.712 mmol)在氯仿(0.70 mL)中的混悬液中。使该混合物达到环境温度并且搅拌 5.5 小时。将该反应体系倾倒在冰上, 过滤出沉淀的产物, 用水和乙醚洗涤并且用五氧化磷干燥而得到 0.225 g 所需的磺酸和一些磺酰氯。将该物质悬浮于磷酸氯(2.0 mL)中, 加入五氯化磷(0.214 g,)并且将该混合物在 100°C 下和氮气环境中加热 2 小时。浓缩该反应混合物并且在真空中干燥。向粗混合物中滴加氨(7 M 甲醇溶液, 2.5 mL)并且将该反应体系搅拌 19 小时。在真空中浓缩该反应混合物并且通过制备型-HPLC 纯化而得到 0.042 g(3 步内的产率为 17%)标题化合物, 为白色固体:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,

400 MHz)  $\delta$  8.70(d, 1H), 8.10(m, 2H), 7.90(br s, 2H), 7.67(t, 1H); LC-MS(ES)  $m/z$  346.9( $M^-$ 1).

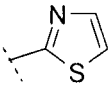
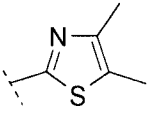
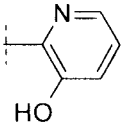
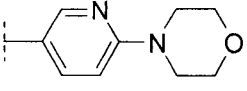
### 实施例 39: 4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(2-氟-乙基)-酰胺

将 2-氟乙胺盐酸盐(0.039 g, 0.35 mmol)加入到 4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯(0.092 g, 0.29 mmol)在吡啶(2 mL)中的溶液中并且将所得混合物在 50°C 下和氮气环境中加热 20 小时。将该混合物冷却后, 加入水和二氯甲烷并且分离各层。用二氯甲烷(3x)提取水相并且用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤合并的有机相, 用硫酸镁干燥并且蒸发而在通过制备型-HPLC 纯化后得到 0.030 g(30% 产率)标题化合物:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.67(d, 1H), 8.16(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.57,(m, 1H), 7.48(m, 1H), 4.53(t, 1H), 4.37(t, 2H), 3.28(t, 1H), 3.19(t, 1H)。

### 实施例 40-43:

一般操作步骤 MPS:

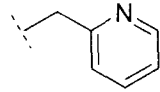
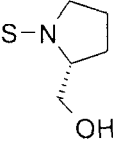
将 4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯(0.5 mmol)和合适的氨基杂环(2 当量)溶于吡啶(1 mL), 并且将所得混合物在 100°C 下加热过夜。蒸发溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 使用乙酸乙酯/二氯甲烷(0 至 100% 乙酸乙酯)作为洗脱剂。

实施例	杂环	化合物	产率	MS(ESI)
40		4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸噻唑-2-基酰胺	30%	380.0
41		4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-酰胺	13%	408.2
42		4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(3-羟基-吡啶-2-基)-酰胺	40%	390.0
43		4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-酰胺	58%	459.1

**实施例 44-46:**

一般操作步骤 MPS:

使用与对实施例 40-43 所述相同的操作步骤, 但在 50°C 下加热。

实施例	杂环	化合物	产率	MS(ES)
44		4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸 (吡啶-2-基甲基)-酰胺	41%	388.1
45	 -SO <sub>2</sub> N 的 SN 部分	[1-(4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲醇	11%	381.1
46	-OH	4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸羟基酰胺	20%	313.0

**实施例 47: [2-(4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酰基氨基)-噻唑-4-基]-乙酸乙酯**

将吡啶(0.75 mL)加入到 4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯(0.3 mmol)和 (2-氨基-噻唑-4-基)-乙酸乙酯(2 当量)的混合物中并且将该混合物在 50°C 下加热过夜。蒸发溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 使用乙酸乙酯/二氯甲烷(0 至 60%乙酸乙酯)作为洗脱剂而得到 0.043 g(30% 产率)标题化合物, 为固体: <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ, 13.06(br s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.17(d, 1H), 8.07(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 6.75(s, 1H), 4.11(q, 2H), 3.68(s, 2H), 1.19(t, 3H); MS(ES) *m/z* 465.0(M<sup>+</sup>+1)。

**实施例 48: 4-苯并噻唑-2-基-噻吩-2-磺酸(4-甲基-吡啶-2-基)-酰胺**

将吡啶(0.75mL)加入到 4-(苯并噻唑-2-基)-噻吩-2-磺酰氯(0.3 mmol)和 4-甲基-吡啶-2-基胺(2 当量)的混合物中并且将该混合物在 100°C 下加热过夜。蒸发溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 使用乙酸乙酯/二氯甲烷(0 至 60%乙酸乙酯)作为洗脱剂而得到 0.041 g(40% 产率)标题化合物: <sup>1</sup>H



NMR(DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  13.27(br s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.17(d, 1H), 8.06(d, 1H), 8.04(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.22(br s, 1H), 6.75(d, 1H), 2.33(s, 3H); MS(ES)  $m/z$  387.9( $M^+ + 1$ ).

## 药理学

### 闪烁亲近测定法中的 Cdk5/p25 蛋白激酶的抑制测定

#### Cdk5/p25 闪烁亲近测定法

在透明底部的 384-孔微量滴定板(Corning, US, Item No 3706)中使用 10 种不同浓度的抑制剂按照一式两份进行测定实验。加入重组人 Cdk5/p25(细胞周期蛋白依赖性激酶 5) (AstraZeneca Biotech Laboratory, Södertälje, Sweden), 使其在测定缓冲液中的最终浓度为 3.3 nM, 所述测定缓冲液含有 23.3 mM 羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES), pH 7.35、0.2 mM 乙二胺四乙酸(ethylenedinitrietetraacetic acid)(EDTA)、12.5 mM KCl、10 mM  $\beta$ -磷酸甘油、0.02%  $\beta$ -巯基乙醇、0.007% Brij 35、0.8% 甘油和 0.05% 牛血清白蛋白。15 分钟后, 通过添加 2.95  $\mu$ M 最终浓度的生物素化的肽底物, 生物素-Ala-Lys-Lys-Pro-Lys-Thr-Pro-Lys-Lys-Ala-Lys-Lys-Leu-OH (Bachem, Switzerland)、0.07  $\mu$ Ci [ $\gamma$ - $^{33}$ P]ATP (Amersham, UK)、2  $\mu$ M 未标记的 ATP 和 10 mM  $MgCl_2$  启动反应, 最终测定体积为 21  $\mu$ L。40 分钟后, 在室温下温育 40 分钟后, 添加 30  $\mu$ l 停止溶液终止各反应, 所述停止溶液含有 24 mM EDTA、2.2 mM ATP 和 0.225 mg 链霉抗生物素包被的闪烁亲近测定(SPA)的小珠(Amersham, UK)。以 200 g 将微量滴定板离心 2 分钟并且用液体闪烁计数器(1450 MicroBeta Trilux, Wallac, Finland)测定放射性。通过非-线性回归, 使用 XL-拟合分析抑制曲线。对于 Cdk5/p25, 用于计算各化合物抑制常数( $K_i$ )的 ATP 的  $K_m$  值为 10  $\mu$ M。

## 结果

本发明化合物的典型  $K_i$  值在约 275 nM-10000 nM 的范围。