

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



A standard linear barcode is located at the bottom of the page, spanning most of the width. It is used for tracking and identification of the document.

(43) Date de la publication internationale
23 avril 2009 (23.04.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/050352 A2

- (51) Classification internationale des brevets :

<i>C07D 405/06</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4178</i> (2006.01)
<i>C07D 405/14</i> (2006.01)	<i>C07D 407/10</i> (2006.01)
<i>C07D 233/96</i> (2006.01)	<i>C07D 317/60</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4166</i> (2006.01)	<i>A61P 25/00</i> (2006.01)

Youenn Drezén, F-29120 Pont l'Abbé (FR). **MEIJER**, Laurent [FR/FR]; 16, rue Bir-Hakeim, F-29680 Roscoff (FR). **LOZACH**, Olivier [FR/FR]; 27, Rue Hélène Boucher, F-29860 Plabennec (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001152

(74) **Mandataire : PEAUCELLE, Chantal**; Cabinet Armentaud Aîné, 3, Avenue Bugeaud, F-75116 PARIS (FR).

(22) Date de dépôt international : 1 août 2008 (01.08.2008)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de

(25) Langue de dépôt : français

CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(26) Langue de publication : français

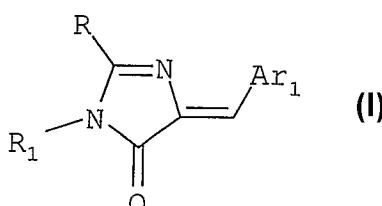
(84) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

(54) Title: IMIDAZOLONE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND BIOLOGICAL USE OF SAME

(54) Titre : DERIVES D'IMIDAZOLES. PROCEDE DE PREPARATION ET APPLICATIONS BIOLOGIQUES



(57) Abstract: The invention relates to imidazolone derivatives and the use thereof as drugs, having formula (I), wherein: R₁ = H, alkyl at C1 to C5, aryl, or a heterocyclic group with 5 or 6 elements; Ar₁ = aryl, optionally substituted, or an aromatic heterocycle; R = R₂-S-, R₃-HN-, R₄COHN or Ar₂, with - R₂ = an alkyl radical at C₁-C₅, vinyl or alkyl-vinyl at C1-C5, nitrile or alkyl-nitrile at C1-C5, aryl, benzyl, which are optionally substituted; - R₃ = as defined above; and - Ar₂ = substituted or non-substituted aryl.

(57) Abrégé : Dérivés d'imidazolones comme médicaments, de formule (I) avec $R_1 = H$, alkyle en C1 à C5; aryle, ou groupe hétérocyclique à 5 ou 6 éléments; $Ar_1 = \text{aryl}$, éventuellement substitué; ou hétérocycle aromatique; $R = R_2\text{-S-}$, $R_3\text{-HN-}$, $R_4\text{COHN}$ ou Ar_2 , avec $-R_2$ = un radical alkyle en C₁-C₅, vinyle ou vinyl-alkyle en C1-C5, nitrile ou nitrile-alkyle en C1-C5, aryle, benzyle, éventuellement substitués; $-R_3$ = les significations données ci-dessus et; Ar_2 = aryle substitué ou non.

DERIVES D' IMIDAZOLONES, PROCEDE DE PREPARATION ET
APPLICATIONS BIOLOGIQUES

L'invention a pour objet des dérivés d'imidazolones.
5 Elle est également relative à un procédé pour leur préparation.

Elle concerne en outre les applications biologiques de ces dérivés comme inhibiteurs de kinases, en particulier pour le traitement de maladies neurodégénératives, (notamment la 10 maladie d'Alzheimer, la maladie de Pick, la trisomie 21).

La grande majorité des pathologies humaines implique des anomalies de phosphorylation souvent associées à des anomalies de régulation de certaines protéines kinases.

La recherche d'inhibiteurs efficaces de ces kinases est 15 ainsi très active depuis ces dernières années.

En s'appuyant sur leur longue expérience concernant les kinases, CDKs, GSK-3 et CK1, les inventeurs se sont intéressés à l'élaboration d'inhibiteurs sélectifs de la kinase DYRK1A (Dual-specificity Tyrosine-phosphorylation-Regulated Kinase 1 20 A).

Il s'agit d'une enzyme qui s'autophosphoryle sur sa Tyrosine 321 (ce qui conduit à son activation) et qui phosphoryle des résidus Sérine et Thréonine.

Le gène de la protéine kinase DYRK1A est localisé dans 25 une région bien spécifique du chromosome 21, la « Down syndrome critical region », qui couvre une vingtaine de gènes responsables du phénotype trisomique. De nombreux arguments soutiennent l'hypothèse d'une contribution essentielle de la surexpression, même modeste (X 1.5), de DYRK1A dans le développement anormal du cerveau observé au cours de la trisomie 21. Par ailleurs DYRK1A semble également très impliqué dans la maladie d'Alzheimer (qui apparaît chez les trisomiques 21 de façon systématique et précoce au-delà de la

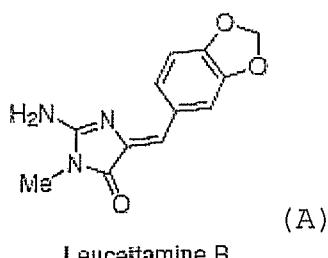
quarantaine) (Kimura R, et al., 2006. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet.* 16, 15-23; Ferrer I, et al., 5 2005. Constitutive Dyrk1A is abnormally expressed in Alzheimer disease, Down syndrome, Pick disease, and related transgenic models. *Neurobiol Dis.* 20, 392-400).

Des inhibiteurs de DYRK1A ont été recherchés par criblage virtuel *in silico* sur un modèle structural de DYRK1A 10 basé sur la structure cristalline de GSK-3 (Kim et al., Bioorg.Med.Chem.Lett., 2006 Jul.15 ; 16 (14) :3712-6). Dans cette approche, sur les 182 composés sélectionnés, seules 11 molécules ont montré une activité inhibitrice avec une IC₅₀ variant de 2,5 à 50 µM.

15 Les travaux des inventeurs pour la recherche, l'optimisation et la caractérisation d'inhibiteurs pharmacologiques de la kinase DYRK1A les ont amené à découvrir que des dérivés d'imidazolones correspondant à des dérivés ou des analogues de la leucettamine B constituaient à cet égard 20 des inhibiteurs pharmacologiques puissants et sélectifs de la kinase DYRK1A. Ci-après le terme "composés" sera également utilisé pour désigner globalement ces dérivés et analogues.

La leucettamine B est un alcaloïde marin extrait de l'éponge *Leucetta microraphis* de formule A

25



30

Le développement des recherches a conduit les inventeurs à la mise au point de voies de synthèse permettant d'obtenir une famille de composés dotés de propriétés

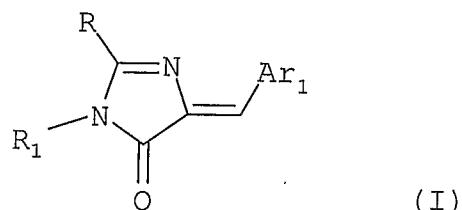
inhibitrices de grand intérêt vis-à-vis de DYRK1A, avec des IC₅₀ inférieures pour la plupart à 50 µM et même à 10 µM, voire à 1 µM.

L'invention vise donc l'utilisation comme médicaments 5 de dérivés d'imidazolones, constituant des analogues et dérivés de leucettamine B.

Elle vise également un procédé de préparation de ces composés.

L'invention porte en outre sur les composés qui 10 correspondent à de nouveaux dérivés d'imidazolones et sur leurs applications comme principes actifs de médicaments.

Selon un premier aspect, l'invention vise ainsi l'utilisation, pour fabriquer des médicaments pour le traitement de maladies neurodégénératives, de dérivés 15 d'imidazolone, répondant à la formule (I)



dans laquelle :

- R₁ représente H, un radical alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié éventuellement substitué ; un groupe aryle, ou un groupe hétérocyclique à 5 ou 6 éléments, le groupe aryle et le groupe hétérocyclique comportant éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou différents, occupant des positions quelconques;
- Ar₁ représente un groupe aryle avec éventuellement un ou plusieurs substituants, deux substituants adjacents pouvant former un cycle à 5 ou 6 éléments, ce cycle étant le cas échéant

substitué ; ou un hétérocycle aromatique avec éventuellement un ou plusieurs substituants et/ou condensé avec un cycle aromatique à 5 ou 6 éléments, l'hétéroatome étant choisi parmi N, S et O ;

- R représente R_2-S- , R_3-HN- , R_4COHN ou Ar_2 , avec
 - R_2 = un radical alkyle en C1-C5, linéaire, ramifié ou cyclique ; un radical vinyle ou vinyl-alkyle en C1-C5, un radical nitrile ou nitrile-alkyle en C1-C5, un radical aryle, benzyle, lesdits radicaux étant éventuellement substitués sur un ou plusieurs atomes de carbone par un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, occupant des positions quelconques, deux substituants adjacents pouvant former un cycle à 5 ou 6 éléments, ce cycle étant le cas échéant substitué,
 - R_3 = les significations données ci-dessus et peut en outre représenter H ;
 - Ar_2 représentant un radical aryle substitué ou non, deux substituants adjacents pouvant former un cycle à 5 ou 6 éléments, ce cycle étant éventuellement substitué.

L'invention vise aussi les formes racémiques des dérivés ci-dessus ainsi que leurs formes énantiomères prises individuellement.

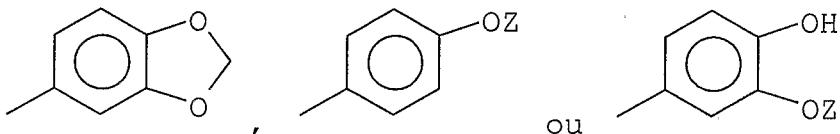
Comme illustré par les exemples, les dérivés ci-dessus constituent plus spécialement des inhibiteurs sélectifs de la kinase DYRK1A avec des IC_{50} inférieures à 5 μM , voire inférieures à 1 μM , des dérivés particulièrement avantageux ayant des IC_{50} inférieures à 0,1 μM .

Dans la formule (I) ci-dessus, « aryle » représente

phényle ou naphtyle et « hétérocycle » un cycle à 5 ou 6 éléments avec comme hétéroatome(s) N, O et/ou S. Les substituants de R₁, Ar₁, Ar₂ et R sont choisis parmi : OH, OZ, COH, COZ, COOH, COOZ, NH₂, NHalc., N(alc.)₂, NHCOOH, NHCOOZ, Z représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C5, aryle, benzyle, aryle ou benzyle substitué, benzodioxolyle, un ou plusieurs halogène et/ou un groupe CCl₃, et alc. représentant un radical alkyle en C1-C3.

L'invention vise plus spécialement, pour l'utilisation comme médicaments, des dérivés d'imidazolones présentant une IC₅₀ inférieure à 5 µM et répondant à la formule I ci-dessus dans laquelle :

- R₁ représente un radical alkyle en C1-C3 ou un atome d'hydrogène, et/ou un radical aryle
- 15 - Ar₁ est choisi parmi



- R représente
 - un groupe R₂-S-, R₂ étant alors choisi parmi les radicaux de type T₁-(CH₂)_n, avec n = 0, 1, 2 ou 3 et T₁ représente un radical méthyle, vinyle, alkyle, alkynyle, nitrile, cycloalkyle en C3 ou C4, Z-O, Z-CO, avec Z = alkyle en C1-C3, ou hal, hal représentant F, Cl, Br ou I ou un groupe CCl₃,
- 20 ou
 - un groupe R₃-NH-, R₃ étant alors choisi parmi les radicaux de type T₂-(CH₂)_n, avec n = 0, 1 ou 2, et T₂ représente un radical méthyle, vinyle, ZO, ZO-CONH-, -CH-(OZ)₂, ZCO, avec Z = H ou alkyl en C1-C4 linéaire

ou ramifié, NH₂, cycloalkyle en C3, aryle, aryle substitué, ou R₂ = H,

ou

- un groupe R₄-CONH-, R₄ étant alors un radical alkyle branché en C3-C5,

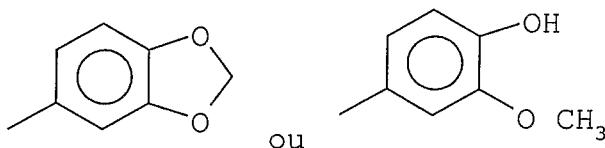
ou

- R = Ar₂, Ar₂ étant choisi parmi un radical phényle, phényle substitué ou benzodioxolyle.

De manière préférée, l'invention vise, pour l'utilisation comme médicaments, des dérivés d'imidazolones présentant une IC₅₀ inférieure à 1 µM et répondant à la formule I dans laquelle

- R₁ représente H ou CH₃

- Ar₁ représente le radical



- R₂ représente

- un groupe R₂-S-, R₂ étant alors choisi parmi les radicaux de type T₁-(CH₂)_n, avec T₁ = un radical méthyle, alkynyle, nitrile, hal, CH₃O, cyclopropyle ou cyclobutyle, n = 0, 1, 2 ou 3, « hal » représentant un atome d'halogène ou un groupe CCl₃,

ou

- un groupe R₃-HN-, R₃ étant alors choisi parmi les radicaux de type T₂-(CH₂)_n, avec T₂ = alkyle en C3, OH, cyclopropyle, n = 0, 1 ou 2, phényle, phényle substitué par OH, OCH₃, COOH et OH, CH₂OH,

$C(CH_3, OH)$, CH_2-CH_2OH , CH_2-COOH , benzodioxolyle ou
 $R_3 = H$,

ou

- un groupe Ar_2 choisi parmi un groupe parahydroxyphényle ou benzodioxolyle.

Dans un groupe préféré de dérivés d'imidazolone de formule (I),

- R représente R^2S , R^3HN , ou Ar^2 ;
- R^1 représente H ou un radical alkyle en C1-C5, linéaire ou ramifié ;
- R^2 représente H ou un radical alkyle en C1-C5, linéaire ou ramifié, le cas échéant substitué par un ou plusieurs radicaux OH, alcoxy en C1-C5, $(CH_2)_n-OH$ ou $(CH_2)_n-COOH$; ou représente un radical cyclique, le cas échéant du type $-(CH_2)_n-$ cycloalkyle, le radical cycloalkyle ayant 3 à 5 éléments et $n=1-5$, le radical cyclique étant le cas échéant substitué par un alkyle en C1-C5 ; ou représente un radical C1-C5 alkylène - nitrile ; C1-C5 alkylène-vinyle ; C1-C5 alcynyle ;
- R^3 représente un radical alkyle en C1-C5, linéaire ou ramifié, le cas échéant substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C1-C5, OH, ou COOH ; ou représente un radical cyclique, le cas échéant du type $-(CH_2)_n-$ cycloalkyle ; ou représente un radical phényle le cas échéant substitué par un ou plusieurs - OH, $(CH_2)_n-OH$; alcoxy ou COOH ; ou un radical benzodioxolyle ; ou représente un radical cyclique, le cas échéant du type $-(CH_2)_n-$ cycloalkyle, le radical cycloalkyle ayant 3 à 5 éléments et $n=1-5$; NH₂

- Ar¹ représente un radical benzodioxolyle
- Ar² représente un radical benzodioxolyle ou phényle, ce dernier étant le cas échéant substitué par un ou plusieurs - OH, alcoxy.

Dans un autre groupe préféré de dérivés d'imidazolone de formule (I),

- R représente R²S, R³HN, ou Ar² ;
- R¹ représente H ou un radical alkyle en C1-C5, linéaire ou ramifié ;
- R² représente un radical alkyle en C1-C5, linéaire ou ramifié, le cas échéant substitué par un ou plusieurs radicaux OH, alcoxy en C1-C5, (CH₂)_n -OH ; ou représente un radical cyclique, le cas échéant du type -(CH₂)_n- cycloalkyle, le radical cycloalkyle ayant 3 à 5 éléments et n=1-5 ; ou représente un radical C1-C5 alkylène - nitrile ; C1-C5 alkylène-vinyle ;
- R³ représente un radical phényle le cas échéant substitué par un ou plusieurs - OH , (CH₂)_n -OH ; alcoxy ; ou un radical benzodioxolyle ; ou représente un radical cyclique, le cas échéant du type -(CH₂)_n- cycloalkyle, le radical cycloalkyle ayant 3 à 5 éléments et n=1-5 ; NH₂
- Ar¹ représente un radical benzodioxolyle
- Ar² représente un radical benzodioxolyle ou phényle, ce dernier étant le cas échéant substitué par un ou plusieurs - OH.

De manière particulièrement avantageuse, les dérivés d'imidazolones utilisés selon l'invention sont choisis parmi les composés suivants dans lesquels, dans la formule (I),

5 R = R₂S

R₂ = CH₂C≡CH ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂C≡N ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂CH₂Cl ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

10 R₂ = CH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂CH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂CH₂CH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH(CH₃)₂ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂C≡N ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

15 R₂ = CH₂(CH₂)₂CH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂CH₂OCH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂T₁ avec T₁ = cyclopropyl ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

20 R₂ = CH₂T₁ avec T₁ = cyclobutyl ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R = R₃NH

R₃ = CH₂CH₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

25 R₃ = CH₂CH₂OH ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = CH₂T₁ avec T₁ = cyclopropyl ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = CH₂CH₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = O-HO-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

30 R₃ = C₆H₅ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-HO-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-HO-m-HO₂C-C₆H₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-m-OCH₂O-C₆H₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-CH₃-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = HOCH₂CHOHCH₂ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-m-OCH₂CH₂O-C₆H₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-

5 yl

R₃ = p-CH₃O-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = m-HOCH₂-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = m-HOCH(CH₃)-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-HOCH₂CH₂-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

10 R₃ = p-HO₂CCH₂O-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = CH₂CH₂CH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = CH₂T₁ avec T₁= cyclopropyl ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = C₆H₅ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

15 R₃ = p-HO-C₆H₄ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = H ; R₁ = H ; Ar₁ = p-HO-m-MeO-C₆H₃

R= Ar₂

20 Ar₂ = p-HO-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

Ar₂ = p-m-OCH₂O-C₆H₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

Selon un autre aspect, l'invention vise de nouveaux dérivés d'imidazolones.

En effet, à l'exclusion des dérivés mentionnés ci-après, les dérivés de formule I ci-dessus sont des dérivés nouveaux et à ce titre entrent dans le champ de l'invention.

L'invention vise ainsi, en tant que nouveaux produits, des dérivés d'imidazolone, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I de la revendication 1, à l'exclusion des dérivés dans lesquels

R = R₂S et

- Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl ; R₁ = CH₃ et R₂ = CH₃, CH₃CH₂, CH₂ = CH-CH₂, CH ≡ C-CH₂, CH₃-CH₂-OCO-CH₂, C₆H₄-CH₂
- Ar₁ = p, m-OCH₃ ; R₁ = CH₃ et R₂ = CH₃CH₂
- 5 • Ar₁ = m, m'-OCH₃ C₆H₄ ; R₁ = CH₃ et R₂ = CH₃CH₂
- Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl ; R₁ = n-butyl ; R₂ = CH₃, CH₃-CH₂, CH₂=CH-CH₂, CH≡CH₂, C₆H₄-CH₂, p NO₂-C₆H₄-CH₂, CH₃CH₂OCO-CH₂
- 10 • Ar₁ = 1,3-bromobenzodioxol-5-yl ; R₁ = n butyl ; R₂ = CH₃-CH₂
- Ar₁ = m, p OCH₃-C₆H₄ ; R₁ = n butyl ; R₂ = CH₃CH₂
- Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl ; R₁ = CH₃ ; R₂ = C₆H₅ ou p-OHC₆H₄

R = R₃HN et

- 15 • Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl ; R₁ = CH₃ ; R₂ = H, CH₃-(CH₂)₂, CH₃-(CH₂)₃, p COOH-C₆H₄CH₂
- Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl ; R₁ = CH₃-(CH₂)₃ ; R₂ = CH₃-(CH₂)₂ ou CH₃-(CH₂)₃
- Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl ; R₁ = C₆H₅ , R₂ = CH₃-(CH₂)₂
- 20 • Ar₁ = p OH, m-OCH₃-C₆H₄ ou m, p OH-C₆H₄ ; R₁ = H ; R₂ = H.

Ces nouveaux dérivés, dans leur utilisation comme médicaments, font également partie de l'invention.

L'invention vise donc des compositions pharmaceutiques comprenant une quantité thérapeutiquement efficace des dérivés 25 de formule (I) définis ci-dessus.

Comme le montrent les valeurs de IC₅₀ rapportées dans les exemples, les composés définis ci-dessus constituent des inhibiteurs puissants de la kinase DYRK1A et à ce titre sont utiles à la fois en tant qu'outils pharmacologiques pour la recherche fondamentale et en tant qu'agents thérapeutiques pour le traitement de maladies neurodégénératives, en particulier de la maladie d'Alzheimer et autres taupathies, de la maladie de Pick et de la trisomie 21.

Les dérivés de formule I ou les nouveaux dérivés selon l'invention constituent en effet des outils permettant d'étudier les fonctions de DYRK1A dans divers modèles cellulaires et les conséquences de son expression et d'une activité anormale. Ils constituent des principes actifs de médicaments pour contrer les effets de la surexpression/activation anormale de DYRK1A dans les pathologies ci-dessus.

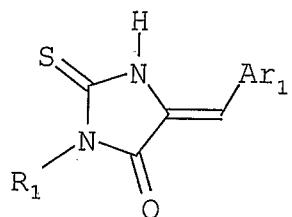
Lors de l'élaboration des médicaments, les principes actifs, utilisés en quantités thérapeutiquement efficaces, sont mélangés avec les véhicules pharmaceutiquement acceptables pour le mode d'administration choisi.

Ainsi pour une administration par voie orale, les médicaments sont préparés sous forme de gélules, comprimés, dragées, capsules, pilules, gouttes et analogues. De tels médicaments peuvent renfermer de 1 à 100 mg de principe actif par unité.

Pour l'administration par voie injectable (intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire), les médicaments se présentent sous forme de solutions stériles ou stérilisables. Les doses par unité de prise peuvent varier de 1 à 50 mg de principe actif. La posologie quotidienne est choisie de manière à obtenir une concentration finale d'au plus 100 µM en analogue ou dérivé d'imidazolone dans le sang du patient traité.

Selon encore un autre aspect, la présente invention concerne également un procédé de synthèse des dérivés d'imidazolone de formule I définis ci-dessus.

Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comprend l'utilisation
5 d'un dérivé d'arylidène thiohydantoïne répondant à la formule
3



(3)

dans laquelle

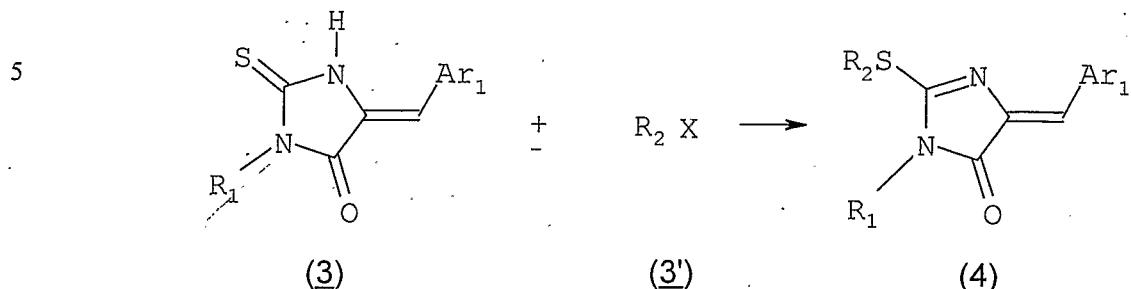
15 R_1 , R_2 , Ar_1 sont tels que définis ci-dessus.

Selon un mode de réalisation visant à préparer les dérivés d'imidazolone de formule I dans laquelle R = R₂S, le procédé de l'invention comprend la réaction d'un dérivé de 20 thiohydantoïne 3 avec un dérivé halogéné 3' de formule

R₂ X (3')

avec $X = \text{Cl}, \text{Br}$ ou I

dans des conditions permettant d'obtenir un dérivé d'imidazolone 4, selon le schéma 4 suivant :



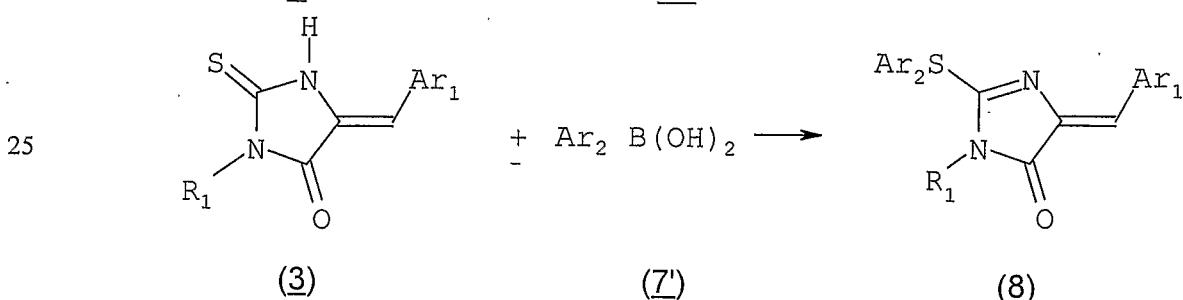
10 De manière avantageuse, la réaction entre les composés 3 et 3' est réalisée dans un solvant organique, à une température de 70 à 100°C, notamment de 80°C, en présence de carbonate.

Pour obtenir plus particulièrement des dérivés de formule (I) dans lesquels R₂ est un radical aryle, le procédé de l'invention comprend la réaction du dérivé de thiohydantoïne 3 avec un acide arylboronique 7' de formule



20

dans des conditions permettant de conduire aux dérivés
de formule 8, selon le schéma 1' :



Des conditions satisfaisantes correspondent à une réaction sous micro-onde de la thioxohydantoïne avec l'acide boronique en présence de $\text{Cu}(\text{AcO})_2$, (avec Ac = acétyle) et de phénanthroline dans un solvant organique tel que le dichloroéthane.

Le mélange est irradié de 50 à 100 min, notamment de 60 à 90 min, à 70-90°C, notamment 80°C, avec une puissance maximale de 300 Watts environ.

Selon un mode de réalisation visant à préparer les dérivés 5 d'imidazolone de formule I dans laquelle R = R₃ HN, le procédé de l'invention comprend

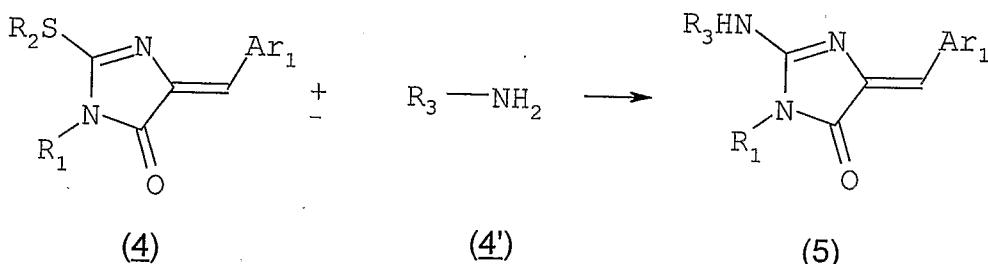
- soit la réaction d'un dérivé d'imidazolone tel que défini ci-dessus 4 avec une amine 4' de formule

10



dans des conditions permettant d'obtenir le dérivé d'imidazolone 5 de formule, selon le schéma 2 suivant :

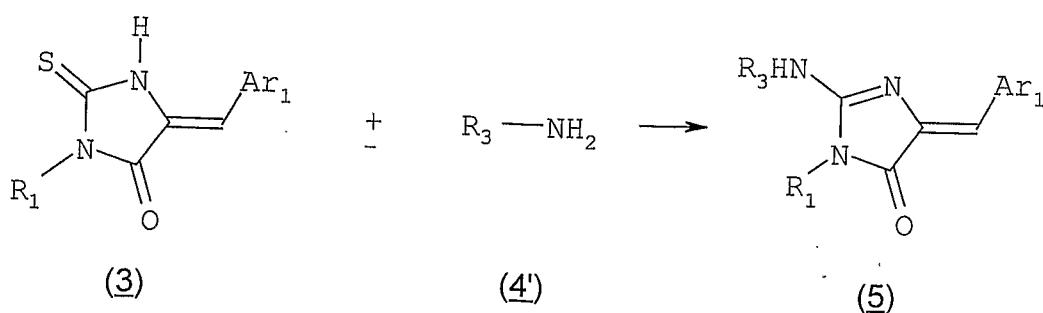
15



20

- soit la réaction d'un dérivé d'hydantoïne 3 tel que défini ci-dessus avec une amine 4', selon le schéma 3 suivant ;

25



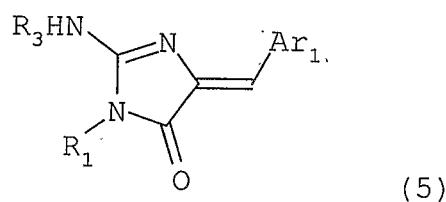
30

De préférence, la réaction selon le schéma 3 est réalisée au bain d'huile ou sous micro-onde. Dans le mode opératoire au bain d'huile, le mélange réactionnel est chauffé à une température inférieure au point d'ébullition de l'amine.

Lorsqu'on opère sous micro-onde, le mélange est avantageusement irradié de 10 à 100 minutes à une température et une puissance appropriées.

La réaction selon le schéma 3 est avantageusement conduite dans un solvant tel que le méthanol en présence d'hydroperoxyde.

Selon un mode de réalisation visant à préparer les dérivés d'imidazolone de formule I dans laquelle R = R₄ COHN, le procédé de l'invention comprend la réaction d'un dérivé 10 d'imidazolone 5 de formule



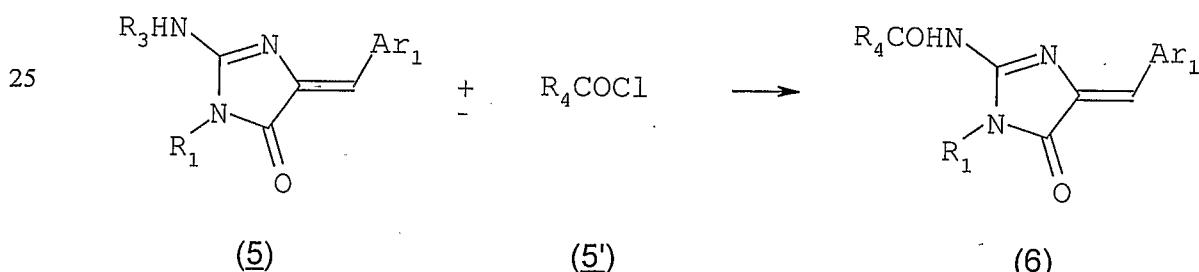
15

avec un chlorure d'acide 5' de formule



20

dans des conditions permettant d'obtenir un dérivé d'imidazolone 6, selon le schéma 4 suivant :



30 Les substituants dans ces différentes formules sont tels que définis ci-dessus.

Des conditions appropriées pour la réalisation de la réaction entre ces dérivés comprennent l'addition de

triéthylamine, puis du chlorure d'acide (5') à une solution dans un solvant organique tel que le THF du dérivé d'imidazolone 5.

Cette réaction est réalisée avantageusement à une température de l'ordre de 20 à 25°C.

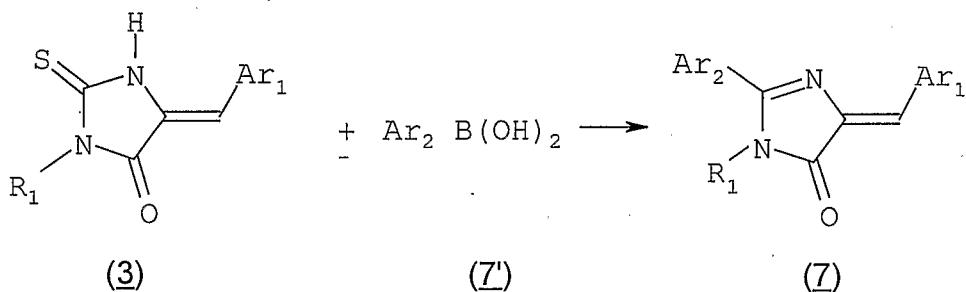
Pour préparer les dérivés d'imidazolone de formule I dans laquelle R = Ar₂, le procédé de l'invention comprend la réaction d'un dérivé de thiohydantoïne de formule 3 avec un acide boronique 7'

10

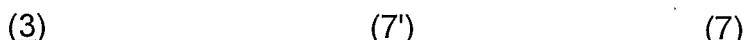


dans des conditions permettant d'obtenir un dérivé d'imidazolone 7, selon le schéma 5 suivant :

15



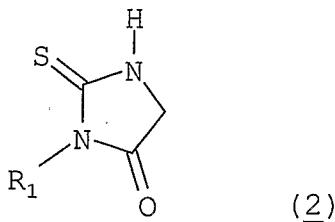
20



Cette réaction est avantageusement réalisée en présence d'un catalyseur tel que Pd(PPh₃)₄ et de CuTC (CUIVRE THIOPHÈNE CARBOXYLATE) dans un solvant organique anhydre tel que du THF anhydre. Cette réaction est réalisée avantageusement à une température de l'ordre de 55 à 65°C.

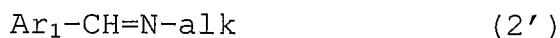
De manière plus particulièrement préférée, le dérivé de thiohydantoïne 3 est obtenu par réaction d'un dérivé de thiohydantoïne de formule 2

5



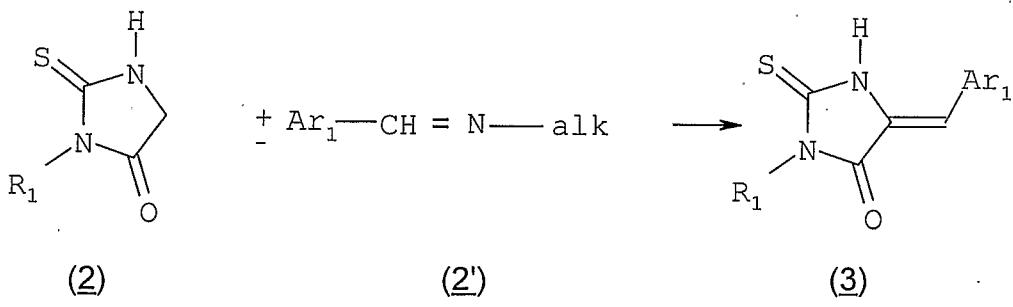
avec un dérivé d'aldimine de formule 2'

10



les substituants étant tels que définis ci-dessus et « alk » représentant un radical alkyle en C3-C5, selon le schéma 6 suivant

15



20

Avantageusement, la réaction est réalisée au bain d'huile ou sous-micro-onde.

Dans le mode opératoire au bain d'huile, les réactifs sont ajoutés dans un solvant organique et le mélange réactionnel porté au reflux. Une huile visqueuse qui cristallise rapidement est récupérée après filtration et purifiée si souhaité.

Parmi les solvants organiques appropriés, on citera l'acetonitrile.

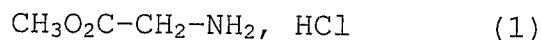
Dans le mode opératoire sous micro-onde, le mélange de thiohydantoïne de formule 2 et d'aldimine de formule 2' est placé dans le réacteur micro-onde, introduit dans un four micro-onde, où le mélange est irradié, puis à la fin de la

réaction et retour à la température ambiante, le produit réactionnel est récupéré.

Des conditions appropriées comprennent un traitement d'environ 1 h à 70 - 100°C, notamment de 80°C, avec une puissance maximale de 80 - 100 Watts, plus spécialement de 90 Watts.

L'aldimine 2' est obtenue par exemple à partir d'un aldéhyde 2'' Ar₁ - CH = O et de propylamine 2''' CH₃-(CH₂)₂-NH₂. Cette réaction est avantageusement réalisée dans un réacteur micro-onde à une puissance de 300 Watts par exemple à 20-80°C, notamment 25 à 60°C, pendant 2 à 5 minutes, notamment 3 minutes, puis à 60-80°C à puissance réduite de l'ordre de 10 à 30% notamment de 20%.

Le dérivé de thiohydantoïne 2 est de préférence obtenu par réaction de chlorhydrate du glycinate de méthyle 1



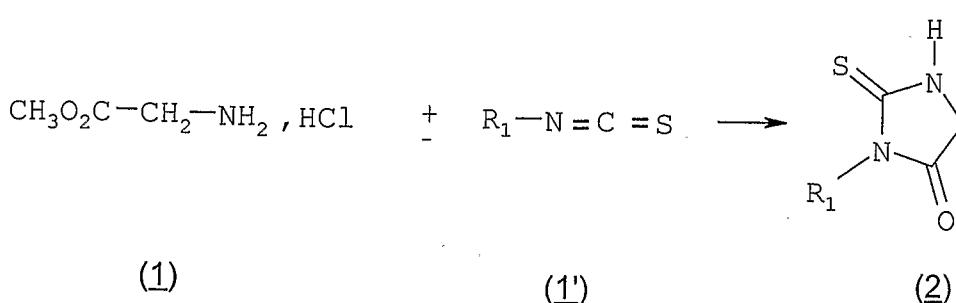
avec un isothiocyanate 1' de formule

20



selon le schéma 7 suivant :

25



30

Des conditions de réaction satisfaisantes comprennent la réaction de 1 et 1' en présence de triéthylamine, dans un solvant tel que l'éther à reflux.

Les composés intermédiaires dans ces différentes étapes opératoires sont nouveaux et à ce titre entrent également dans le champ de l'invention.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention 5 sont donnés dans les exemples qui suivent de mode de réalisation de l'invention portant sur la synthèse des dérivés d'imidazolone selon l'invention.

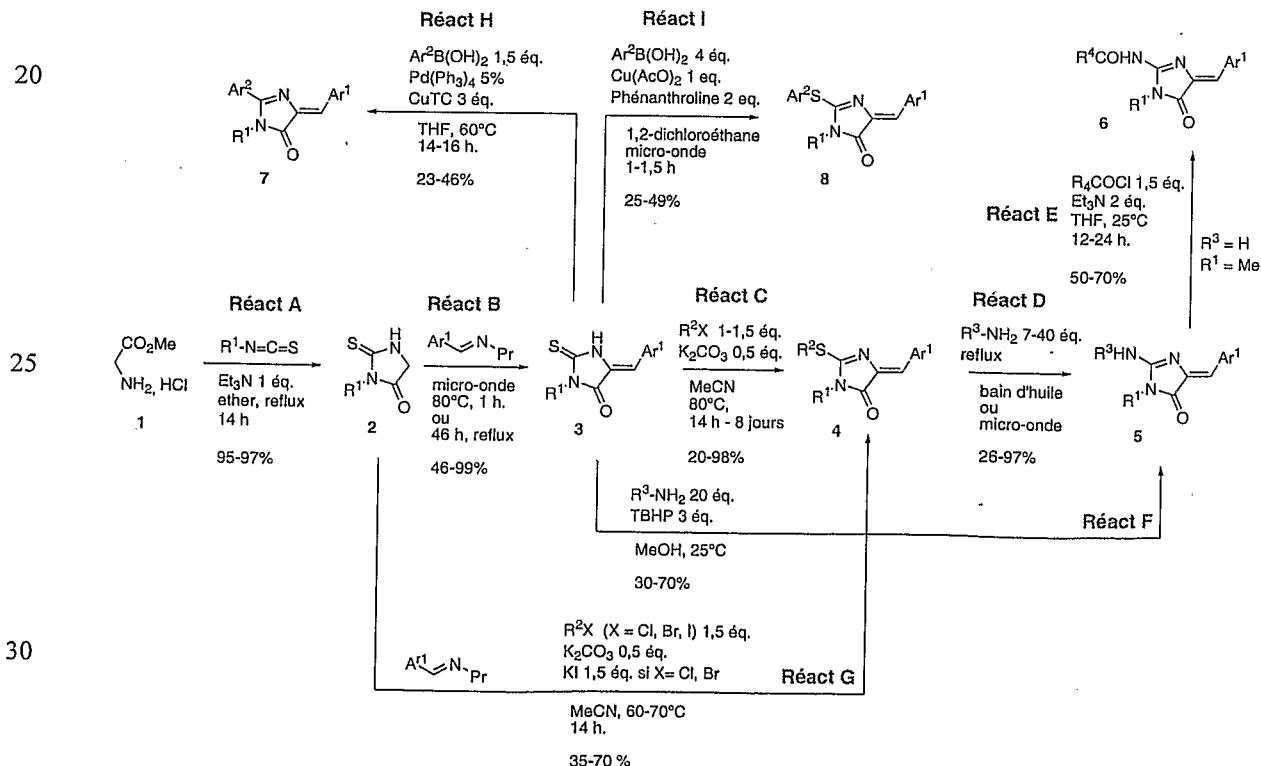
A titre illustratif, les conditions expérimentales des réactions désignées par A à H, résumées dans la figure 1, 10 sont rapportées, dans la partie expérimentale qui suit.

Les valeurs d' IC_{50} en μM vis-à-vis de DYRK1A de composés selon l'invention sont ensuite données dans le Tableau 2 dans la partie relative au dosage de l'activité kinase de DYRD1A

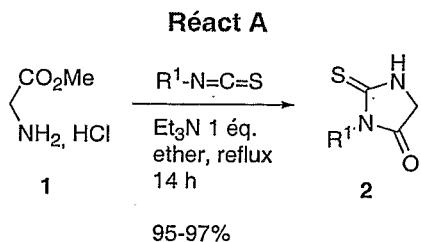
15

Partie expérimentale

Tableau 1



REACTION A:

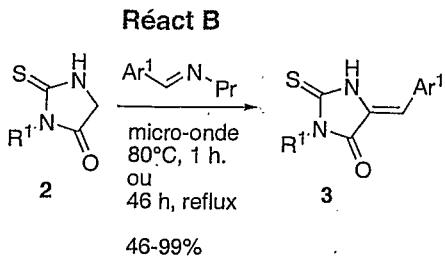


Mode opératoire général: Un mélange constitué de 7 mmoles d'isothiocyanate ($R^1N=C=S$), 7 mmoles (0,88 g) de chlorhydrate du glycinate de méthyle **1**, 7 mmoles (0,97 mL) de triéthylamine dans 15 mL d'éther est chauffé pendant 14 heures au reflux du solvant sous vive agitation magnétique. Après refroidissement du milieu de réaction à la température ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le chlorhydrate de triéthylamine est éliminé par précipitation dans l'acétate d'éthyle. Après filtration sur verre fritté de porosité N°4, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif sous pression réduite et on obtient le produit **2** attendu. Celui-ci est utilisé ultérieurement sans purification supplémentaire.

Exemple de composé 2:

3-méthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one ($R^1 = Me$) .

20 Rdt = 95%, mp = 170-172°C. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 3,27 (s, 3H, NCH_3); 4,11 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 7,64 (s large, 1H, NH). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 27,6 (NCH_3); 48,6 ($-\text{CH}_2-$); 171,6 (C=O); 185,4 (C=S).

REACTION B:

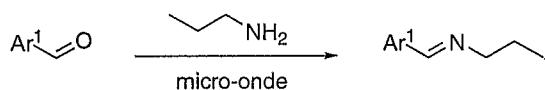
Mode opératoire général au bain d'huile: Dans un ballon muni d'un barreau aimanté, sont ajoutés successivement du dichlorométhane (20 mL), 6,9 mmoles de la thiohydantoïne 2, puis 6,9 mmoles de l'aldimine(*) fraîchement distillé. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux du dichlorométhane et la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince de silice 60 F 254 (Merck). Lorsque la réaction est terminée, le milieu réactionnel est refroidi à la température ambiante, puis est séché sur MgSO_4 anhydre. Après filtration sur papier plissé, le solvant du filtrat est éliminé par évaporation sous pression réduite et on obtient une huile visqueuse qui cristallise rapidement à la température ambiante. La purification est réalisée soit par recristallisation dans le pentane soit éventuellement par chromatographie sur gel de silice 60F 254 (Merck) avec un solvant approprié.

Mode opératoire général sous micro-onde: Un mélange constitué de 10 mmol de la thiohydantoïne 2 et 10 mmol (1 équivalent) d'aldimine(*) est placé dans un réacteur micro-onde de forme cylindrique ($\varnothing = 4 \text{ cm}$). Le réacteur est ensuite introduit dans le four micro-onde Synthewave 402 (marque Prolabo, groupe Merck-Eurolab) muni d'un système d'agitation à pales. Le mélange est irradié pendant 1 heure à 80°C (palier de 3 minutes) avec une puissance maximale de 90 Watts (micro-onde Prolabo). Après retour à la température ambiante, le mélange réactionnel est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif. Une solution d'un mélange chloroforme/pentane (1/2) est ajouté au

résidu d'évaporation. Après trituration de ce mélange, le solide insoluble est filtré sur verre fritté de porosité N°4 puis séché sous pression réduite.

5 Exemple de composé 3:

(5Z)-5-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethylene)-3-methyl-2-thioxoimidazolidin-4-one ($Ar^1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$, $R^1 = Me$): Rdt = 87%. Poudre jaune, mp = 253-255°C. RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 3,18 (s, 3H, NCH₃) ; 6,09 (s, 2H, OCH₂O) ; 6,54 (s, 1H, C=CH) ; 6,96 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-5) ; 7,27 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-6) ; 7,45 (s, 1H, H-2) ; 12,22 (s l, 1H, NH). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) δ = 27,6 (NCH₃) ; 102,1 (OCH₂O) ; 109,1 (C-5) ; 109,8 (C-2) ; 113,7 (C=CH) ; 125,1 (C=CH) ; 126,9 (C-6) ; 126,9 (C-1) ; 148,4 (C-4) ; 149,0 (C-3) ; 164,6 (C=O) ; 179,0 (C=S). SMHR, m/z : 262,0409 (calculée pour C₁₂H₁₀N₂O₃S : 262,0412).

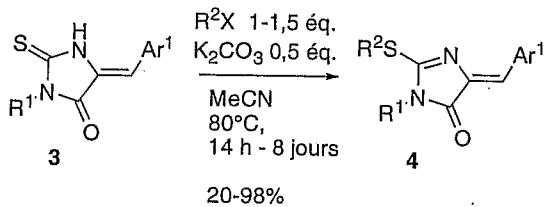


20 (*) Mode opératoire général pour la synthèse des aldimines: 20 mmoles d'aldéhyde et 40 mmoles (3,28 mL) de propylamine sont pèsées successivement dans un réacteur en quartz. Ce milieu réactionnel est chauffé dans le réacteur micro-onde Synthewave 402 ($P_{max.} = 300$ W, marque Prolabo, groupe Merck-Eurolab) selon 25 la programmation suivante (de 25 à 60°C pendant 3 minutes puis à 60°C pendant 30 minutes avec une puissance de 20%). L'excès de propylamine est éliminé à l'évaporateur rotatif sous vide partiel puis le résidu d'évaporation (état solide) est mis en solution dans du dichlorométhane (10 mL/gr. de 30 produit); la solution organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée sur papier filtre. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif sous pression réduite.

Exemple d'aldimine:

*N-[$(1,3)$ -benzodioxol-5-ylméthylène]-*N*-propylamine ($\text{Ar}^1 = 1,3$ -benzodioxol-5-yl):*

5 Rdt = 97%. Poudre de jaune. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ; 1,64 (st, 2H, $J = 7,2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ; 3,47 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ; 5,90 (s, 2H, OCH_2O) ; 6,71 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-5) ; 7,02 (dd, 1H, $J = 1,3$; 7,9 Hz, H-6) ; 7,37 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, H-2) ; 8,10 (s, 1H, N=CH). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 12,2 (CH_3) ; 24,5 (CH_2CH_3) ; 63,7 (NCH_2) ; 101,8 (OCH_2O) ; 107,0 (C-3) ; 108,4 (C-6) ; 124,5 (C-2) ; 131,6 (C-1) ; 148,6 (C-5) ; 150,0 (C-4) ; 160,3 (N=CH).

15 REACTION C:**Réact C**

Mode opératoire général: Dans un ballon on ajoute successivement la 5-arylidene thiohydantoïne **3** (3,1 mmoles, 1 éq.), 20 mL d'acetonitrile, le dérivé halogéné R^2X avec 20 X = Cl, Br, I (3,1 mmoles, 1 éq.) et 0,21 g de K_2CO_3 (1,5 mmoles, 0,5 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 14 heures sous vive agitation magnétique. Après refroidissement à l'ambiance, l'acetonitrile est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. Au milieu 25 réactionnel brut, on ajoute 20 mL d'éther. Après filtration sous vide partiel des produits minéraux insolubles sur verre fritté de porosité N°4, le filtrat est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée sur papier plissé. Le solvant du filtrat est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression

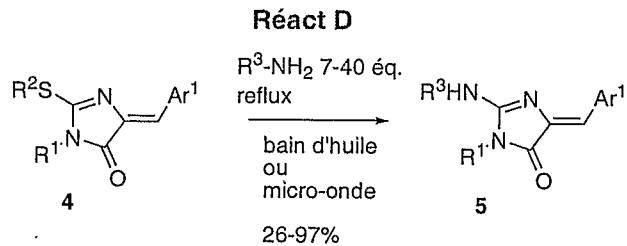
réduite et on obtient l'imidazolone **4** attendu sous la forme de poudre.

Exemple de composé **4**:

5 [(*Z*)-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène-1-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylsulfanyl)-acétate d'éthyle ($\text{Ar}^1 = 1,3$ -benzodioxol-5-yl, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$):

Rdt = 92 %. Poudre jaune, mp = 172-174 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,26 (t, 3H, J 7,1 Hz, OCH_2CH_3); 3,12 (s, 10 3H, NMe); 4,02 (s, 2H, SCH_2); 4,23 (q, 2H, J 7,1 Hz, OCH_2CH_3); 5,96 (s, 2H, OCH_2O); 6,80 (d, 1H, J 8,1 Hz); 6,84 (s, 1H, $=\text{CH}$); 7,52 (dd, 1H, J 8,1; 1,3 Hz); 7,96 (d, 1H, J 1,3 Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,1 (qm, J 128 Hz, OCH_2CH_3); 26,6 (q, J 144 Hz, NMe); 32,9 (t, J 144 Hz, SCH_2); 62,3 (tq, J 148; 4,6 Hz, 15 OCH_2); 101,5 (t, J 174 Hz, OCH_2O); 108,4 (d, J 165 Hz); 110,8 (dt, J 168; 6,9 Hz); 124,6 (dt, J 156; 4,1 Hz); 128,4 (dt, J 162; 6,0 Hz); 128,9 (d, J 7,6 Hz); 136,6 (s); 148,0 (m, $=\text{C}-\text{O}$); 149,3 (m, $=\text{C}-\text{O}$); 162,0 (m, C-2); 168,0 (m, $\text{C}=\text{O}(\text{CO}_2\text{Et})$); 169,7 (m, C-4). SMHR, m/z : 348,0791 (calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 20 348,0780).

REACTION D:



Mode opératoire sous micro-onde: Un mélange constitué de (*5Z*)-25 5-arylidene-2-alkylthio-3,5-dihydroimidazol-4-one **4** (4 mmoles, 1 éq.) et de 5-20 mmoles d'aminoalcool $\text{R}^3\text{-NH}_2$ (1,5 à 5 equivalents) est placé dans un réacteur micro-onde de forme cylindrique ($\varnothing = 4$ cm). Le réacteur est ensuite introduit dans le four micro-onde Synthewave 402 (marque Prolabo, groupe

Merck-Eurolab) muni d'un système d'agitation à pales. Le mélange est irradié pendant de 15 minutes à 90 minutes à une température et à une puissance appropriée. Après retour à la température ambiante, le mélange réactionnel est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif. Au résidu d'évaporation on ajoute de l'éthanol (1 mL/gr. de produit). Après trituration du mélange dans l'éthanol, le solide insoluble est filtré sur verre fritté de porosité N°4 puis séché sous pression réduite. Celui-ci est éventuellement recristallisé dans l'éthanol.

10 Mode opératoire au bain d'huile: Une suspension constituée du (5Z)-5-arylidene-2-alkylthio-3,5-dihydroimidazol-4-one **4** (4 mmoles, 1 éq.) et d'amine aliphatique (40 mmoles, 10 éq.) est mélangée sous vive agitation magnétique et chauffée à une température inférieure de 10°C au point d'ébullition de cette **15** amine ($T_{exp.} = E_{bamine} - 10^\circ\text{C}$) pendant 3 à 7 jours. Après retour à la température ambiante, les produits volatils sont éliminés sous pression réduite et on ajoute au milieu réactionnel de l'éther (~10 mL). Ensuite les produits insolubles dans l'éther sont collectés par filtration sur verre fritté de porosité n° **20** 4. Le solvant résiduel du composé **5** est éliminé sous vide partiel dans un dessicateur pendant 2 heures, et on obtient la 2-amino-imidazolone **5** attendu sous la forme d'une poudre jaune.

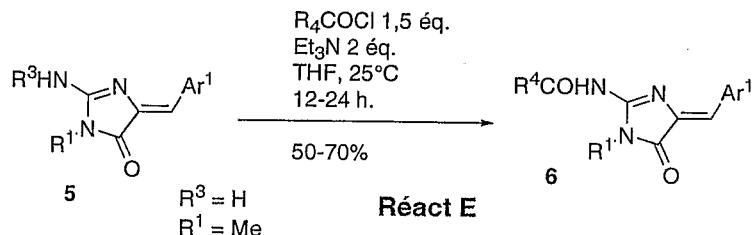
25 Exemple de 2-amino imidazolone **5:**

(5Z)-5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène-3-méthyl-2-propylamino-
3,5-dihydroimidazol-4-one ($\text{Ar}^1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$, $R^1 = \text{Me}$,
 $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$):

Rdt: 48 %. Poudre jaune, mp = 190-192°C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,02 (t, 3H, J 7,4 Hz); 1,74 (sext, 2H, J 7,3 Hz, NHCH_2CH_2); 3,11 (s, 3H, NMe); 3,54 (t, 2H, J 6,2 Hz, $\text{NHCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 4,95 (sl, 1H, NH); 5,98 (s, 2H); 6,62 (s, 1H, =CH);

6,81 (d, 1H, J 8,1 Hz); 7,34 (dd, 1H, J 8,1; 1,4 Hz); 7,99 (d, 1H, J 1,2 Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 11,5 (qt, J 126; 4,0 Hz, $\text{NH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{Me}$); 22,8 (tq, J 135; 3,7 Hz, NHCH_2CH_2); 25,2 (q, J 140 Hz, NMe); 43,7 (tq, J 122; 7,0 Hz, NHCH_2); 101,1 (t, J 173 Hz, C-7'); 108,4 (d, J 164 Hz, C-2'); 110,3 (dt, J 166; 7,1 Hz, C-6); 116,8 (dt, J 157; 3,5 Hz); 126,1 (dt, J 163; 6,2 Hz, C-6'); 130,2 (d, J 7,8 Hz, C-5'); 138,1 (s, C-5); 147,6 (m, C-3'); 147,7 (m, C-4'); 157,2 (m, C-4); 170,4 (sm, C-2). SMHR, m/z : 287,1279 (calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: 287,1270).

10

REACTION E:

Mode opératoire général: A une solution de 0,2 mmoles de 2-amino imidazolone 5 ($\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$) dans le THF (2 mL) est ajoutée, à 0°C , de la triéthylamine (2 equiv.) puis le chlorure d'acide (1.5 equiv.). Le mélange réactionnel est agité à 25°C durant 12 h. La solution est alors évaporée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice en utilisant un mélange de AcOEt/cyclohexane (9/1) comme éluant.

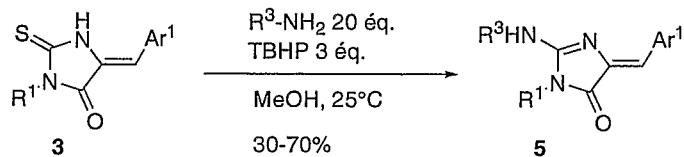
Exemple de composé 6:

$N-[4Z)-4-\text{Benz}[1,3]\text{dioxol-5-ylmethylene-1-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-2,2\text{-dimethylpropanamide}$ ($\text{Ar}^1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Rdt: 50%. Poudre jaune, mp = 145-147°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 9H), 3.24 (s, CH_3 , 3H), 6.05 (s, OCH_2O , 2H), 6.76 (s, $=\text{CH}$, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, H_{ar} ,

1H), 6.93 (s, H_{ar}, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.6 (C(CH₃)₃), 26.7 (C(CH₃)₃), 39.7 (NCH₃), 101.6 (OCH₂O), 108.5, 111.2, 128.1, 129.1, 142.5, 146.5, 149.7, 161.8, 171.2, 179.1. SMHR, *m/z* = 329,1377 (calculé pour C₁₇H₁₉N₃O₄ 329.1375).

REACTION F:

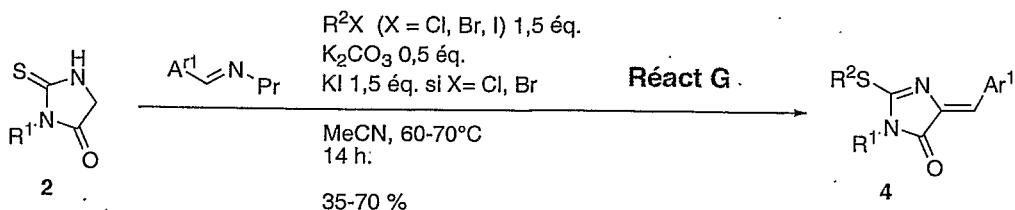


Mode opératoire général: A une solution de 3 (0.80 mmol) dans le MeOH (20 mL) est ajoutée 3 équivalents de tertio-Butyl hydroperoxyde TBHP (solution aqueuse à 70%) puis 20 équivalents d'amine. Le mélange réactionnel est agité à 25°C durant 3 jours. La solution est alors évaporée sous pression réduite et le résidu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de CH₂Cl₂/MeOH (94/6).

Exemple de composé 5:

(5*Z*)-5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylen-2-ethylamino-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-one (*Ar*¹ = 1,3-benzodioxol-5-yl, *R*³ = Et, *R*¹ = H).

Rdt = 40%. Poudre jaune, mp = 222-224°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (t, *J* = 6.9 Hz, CH₃, 3H), 3.34 (m, CH₂, 2H), 6.02 (s, OCH₂O, 2H), 6.23 (s, =CH, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, H_{ar}, 1H), 7.20 (br.s, NH, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, H_{ar}, 1H), 7.93 (s, H_{ar}, 1H), 10.68 (br.s, NH, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 15.5 (CH₃), 36.4 (NHCH₂), 101.4 (OCH₂O), 108.7, 109.8, 125.3, 131.0, 140.6, 146.9, 147.6, 160.2, 174.5. SMHR, *m/z* = 259.0959 (calculé pour C₁₃H₁₃N₃O₃ 259.0957).

REACTION G:

Mode opératoire général: Une suspension constituée de 5 mmoles 5 d'aldimine $\text{Ar}^1\text{CH=N-Pr}$, 5 mmoles de thiohydantoïne **2** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, Bu, Ph), 7,5 mmoles d'halogénoalcane R^2X , 0,345 g (2,5 mmoles) de carbonate de potassium et éventuellement 1,25 g (7,5 mmoles) de KI (si utilisation d'un dérivé halogéné R^2X avec $\text{X} = \text{Br}$ ou Cl) dans 10 mL d'acetonitrile est chauffée 10 pendant 14 heures à une température proche du point d'ébullition de l'halogénoalcane R^2X ($T_{\text{exp.}} = E_{\text{Br}2\text{X}} - 10^\circ\text{C}$). Le solvant de réaction est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. Le solide obtenu après évaporation est trituré avec du dichlorométhane (10 mL/gr. de 15 produit) puis les sels inorganiques insolubles sont éliminés par filtration sur papier. Après évaporation du filtrat, le milieu réactionnel brut est traité (1 gr./10 mL) avec un mélange de pentane/éthanol (1/1). Le produit **4** attendu précipite, puis est collecté sur un verre fritté de porosité 20 N°4 et séché au dessicateur sous vide partiel.

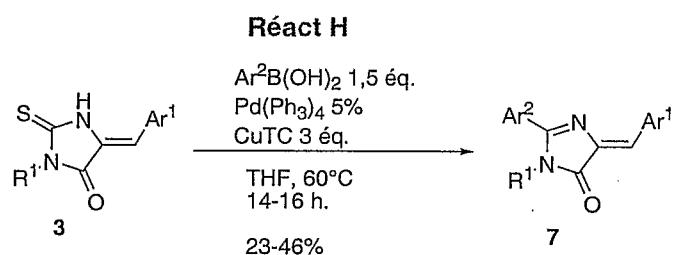
Exemple de composé 4:

(5Z)-5-(1,3-benzodioxol-5-ylméthylène)-3-méthyl-2-(éthylthio)-25 3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one ($\text{Ar}^1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$):

Rdt = 92%. Poudre jaune-orange, mp = 152-154°C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,55 (t, 3H, $J = 7,4\text{Hz}$, SCH_2CH_3) ; 3,17 (s, 3H, NCH₃) ; 3,40 (q, 2H, $J = 7,4\text{Hz}$, SCH_2CH_3) ; 6,00 (s, 2H, OCH₂O) ; 6,82 (d, 1H, $J = 8,1\text{ Hz}$, H-5) ; 6,83 (s, 1H, =CH) ; 7,37

(dd, 1H, $J = 8,1$; 1,0 Hz, H-6); 8,05 (s, 1H, H-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,7 (SCH_2CH_3); 25,6 (SCH_2CH_3); 26,9 (NCH_3); 101,8 (OCH_2O); 108,8 (C-5); 111,2 (C-2); 124,0 (=CH); 128,4 (C-6); 129,5 (C-1); 137,5 ($\text{NC}=\text{C}$); 148,3 (C-4); 149,5 (C-3); 164,1 (C-S); 170,3 (C=O). SMHR, $m/z = 290,0730$ trouvée (calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 290,0725, M^+).

REACTION H:



10 Mode opératoire général: Une solution constitué de (5Z)-5-arylidène thiohydantoïne **3** (1 équivalent), d'acide boronique $\text{Ar}^2\text{B}(\text{OH})_2$ (1,5 équivalent), de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol %) et de CuTC (3 équivalents) dans du THF anhydre (0,06 M) est introduite dans un tube de Schlenk. Le mélange réactionnel est porté au reflux
15 du THF pendant une nuit sous vive agitation magnétique. Après retour à la température ambiante, le milieu de réaction est extrait avec du dichlorométhane (2 fois). La phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénosulfate de sodium (1M), puis avec une solution de chlorure de sodium saturée et
20 finalement avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium (1M). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée sur papier et le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide. Le résidu d'évaporation est mis en solution à chaud dans de l'éther diéthylique. Après refroidissement, les
25 cristaux sont collectés par filtration sur verre fritté de porosité N°4 sous vide partiel puis purifiés par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30) comme éluant. La fraction de

chromatographie est ensuite concentrée à l'évaporateur rotatif, séchée sous vide partiel et conduit au produit 7 attendu.

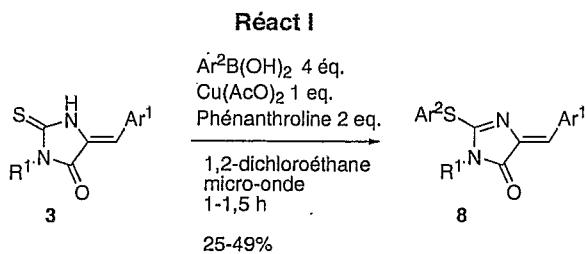
5 Exemple de composé 7:

(5Z)-5-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethylene)-3-methyl-2-phenyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one ($Ar^1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$, $R^1 = Me$, $Ar^2 = C_6H_5$):

Rdt= 46%. Poudre jaune, mp = 209-211°C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 3,35$ (s, 3H, NCH_3) ; 6,01 (s, 2H, OCH_2O) ; 6,84 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-5') ; 7,16 (s, 1H, C=CH) ; 7,47 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-6') ; 7,53 (m, 3H, H-3'', H-4'') ; 7,84 (dd, 2H, $J = 7,4$ Hz, $J = 2,2$ Hz, H-2'') ; 8,14 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H-2'). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 29,1$ (NMe) ; 101,5 (OCH_2O) ; 108,5 (C-5') ; 111,5 (C-2') ; 128,7 (C-2'') ; 128,8 (C-3'') ; 128,8 (C=CH) ; 129,0 (C-6') ; 129,4 (C-1'') ; 131,4 (C-4'') ; 137,5 (C=CH) ; 137,5 (C-1') ; 148,1 (C-3') ; 149,7 (C-4') ; 161,4 (C=N) ; 171,6 (C=O). SMHR, m/z : 306,0995 (calculée pour $C_{18}H_{14}N_2O_3$: 306,10044).

20

REACTION I:



Mode opératoire général: 0,4 mmoles de (5Z)-5-arylidene thiohydantoïne 3, 1,6 mmoles (4 équivalents) d'acide boronique, 0,4 mmoles (1 équivalent) de $CuOAc_2$, 0,8 mmoles (2 équivalents) de phénanthroline et 4 mL de dichloroéthane sont mis dans un réacteur micro-onde de forme cylindrique ($\varnothing = 2,8$ cm). Ce réacteur est ensuite introduit dans le four micro-onde

muni d'un système d'agitation à pales. Le mélange est irradié pendant 60 à 90 minutes à 80°C (palier de 2 minutes) avec une puissance maximale de 300 Watts (micro-onde Prolabo). Après refroidissement à la température ambiante, le mélange réactionnel est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif sous vide partiel. Le produit **8** attendu est purifié sur gel d'alumine en éluant avec un mélange pentane-acétate d'éthyle (85/15) suivi d'un lavage au pentane.

10 Exemple de composé **8**:

(5Z)-5-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethylen)-3-methyl-2-(phenylthio)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one ($\text{Ar}^1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$):

Rdt : 49 %. Poudre jaune, mp = 171-173°C. RMN ^1H (300 MHz, Acétone- d_6) : $\delta = 3,22$ (s, 3H, NCH₃) ; 6,03 (s, 2H, OCH₂O) ; 6,77 (s, 1H, C=CH) ; 6,82 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-5') ; 7,36 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-6') ; 7,56 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, H-2') ; 7,58 (d, 2H, $J = 1,7$ Hz, H-2'') ; 7,78 (m, 2H, H-3'') ; 7,83 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, H-4''). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 26,6$ (NMe) ; 101,5 (OCH₂O) ; 108,3 (C-5') ; 109,9 (C-2') ; 123,4 (C=CH) ; 125,1 (C-1'') ; 128,3 (C-6') ; 128,4 (C-1') ; 129,4 (C-2'') ; 130,0 (C-4'') ; 134,8 (C-3'') ; 136,5 (C=CH) ; 147,5 (C-4') ; 148,9 (C-3') ; 162,8 (C=N) ; 168,5 (C=O). SMHR, m/z : 338,0738 (calculée pour C₁₈H₁₄N₂O₃S : 338,07251).

25

Dosage de l'activité kinase de DYRK1A

Réactifs biochimiques

ortho-vanadate de sodium, EGTA, Mops, β -glycérophosphate, 30 phénylphosphate, dithiothréitol (DTT), glutathione agarose, glutathione, nitrophénylphosphate, protéine basique de la myéline ont été obtenus de Sigma Chemicals. [γ -³³P]-ATP proviennent d'Amersham.

Préparation de la kinase DYRK1A et dosage enzymatique de son activité

La DYRK1A recombinante de rat a été exprimée chez *E. coli* comme protéine de fusion GST. Elle a été purifiée par chromatographie d'affinité sur billes de glutathion immobilisé (élution par du glutathion libre). L'activité kinase a été dosée dans le tampon C (60 mM β -glycérophosphate, 15 mM p-nitrophénylphosphate, 25 mM Mops (pH 7,2), 5 mM EGTA, 15 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1 mM vanadate de sodium, 1 mM phénylphosphate), avec 1 mg protéine basique de la myéline /mL, en présence de 15 μ M [γ -³³P] ATP (3,000 Ci/mmol; 10 mCi/mL) dans un volume final de 30 μ L. Après 30 min d'incubation à 30°C, des aliquots 25 μ L de surnageant ont été spottés sur des filtres Whatman P81 phosphocellulose et les filtres ont été lavés 5 fois dans une solution d'acide phosphorique (10 mL/L eau). La radioactivité incorporée dans le substrat, retenu sur les filtres humides, a été ensuite comptée en présence de liquide de scintillation ACS (Amersham). Les valeurs témoins ont été soustraites et les activités ont été exprimées en % de la valeur maximale, c'est-à-dire obtenue en l'absence d'inhibiteurs. Les valeurs d'IC₅₀ ont été calculées à partir de courbes dose-réponse et sont données en μ M.

Les résultats sont donnés dans le tableau 2 ci-après :

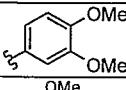
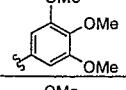
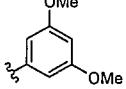
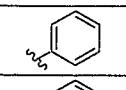
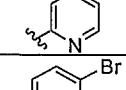
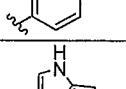
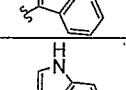
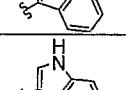
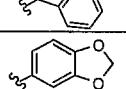
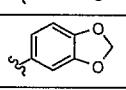
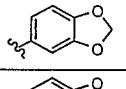
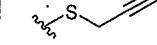
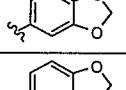
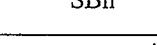
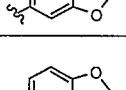
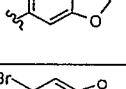
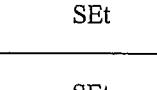
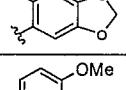
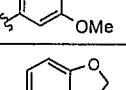
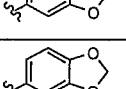
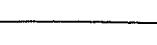
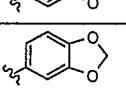
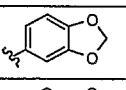
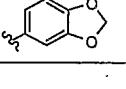
Tableau 2

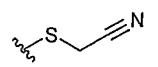
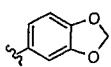
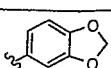
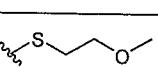
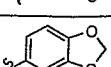
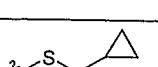
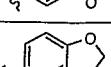
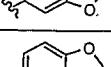
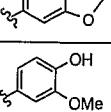
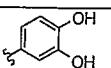
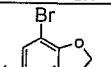
Référence molecule	IC₅₀ (μM)	R¹	Ar¹	Reaction utilisée	
					3
JR361	>10	n-Bu		B	Z
JR370	>10	Ph		B	
FC071	2,6	H		B	
ST341	>10	Me		B	
ST279	>10	H		B	
ST089	>10	Me		B	
ST076	>10	Me		B	
ST169	>10	Me		B	
ST202	>10	H		B	
ST227	66	H		B	
ST229	65	H		B	
ST197	>10	Me		B	Z/E 3/1
ST195	>10	H		B	
ST223	>10	Me		B	

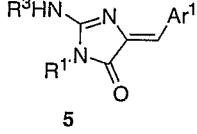
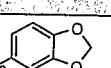
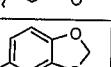
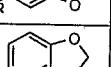
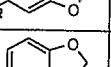
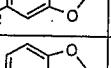
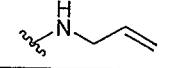
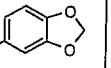
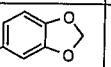
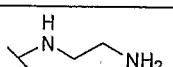
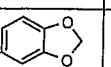
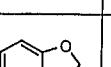
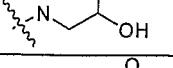
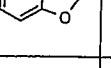
Références:

- 5 1: Microwave mediated solventless synthesis of new derivatives of marine alkaloid *Leucettamine B*.
 Jean René Chérouvrier, François Carreaux, Jean Pierre Bazureau
Tetrahedron Letters 2002, 43, 3581-3584.
- 10 2: The isolation and synthesis of polyandrocarpamines A and B. Two new 2-aminoimidazolone compounds from the Fijian ascidian, *Polyandrocarpa sp.*
 Rohan A. Davis, William Aalbersberg, Semisi Meo, Rosan Moreira da Rocha, Chris M. Ireland
Tetrahedron 2002, 58, 3263-3269.

Référence molecule	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	SR ²	Ar ¹	Réaction utilisée	Structure de la molécule 4
						Structure de la molécule 4
ST099	6,8	Me	SMe		C	
SB26	1,4	Me	SEt		G	
ST094	1,8	Me	S <i>n</i> -Pr		C	
ST097	1,3	Me	S <i>i</i> -Pr		C	
SB14	3,4	Me			G	
SB16	0,9	Me			G	
ST211	0,47	Me			C	
ST381	0,44	Me	SCH ₂ CH ₂ Cl		C	
ST101	2,3	Me	S <i>n</i> -Bu		C	
ST102	1,5	Me			C	
SA197	2,5	Me			C	
JR404	5,8	Me			C	
SB28	5,7	Me	SBn		G	
ST342	>10	Me	SEt		C	
ST091	>10	Me	SEt		C	
ST078	6,7	Me	SMe		C	
JR159	>10	Me	SMe		C	
ST170	>10	Me	SEt		C	

SB55	>10	Me	SEt		G
JR161	>10	Me	SMe		C
SB56	>10	Me	SEt		G
JR158	>10	Me	SMe		C
JR160	>10	Me	SMe		C
JR162	>10	Me	SMe		C
FB08	>10	Me	SEt		C
FB14	>10	Me	Sn-Pr		C
FB17	>10	Me	Sn-Bu		C
JR448	>10	n-Bu	SMe		C
SB05	>10	n-Bu	SEt		G
SB25	>10	n-Bu			G
SB22	>10	n-Bu			G
SB10	>10	n-Bu	SBn		G
SB60	>10	n-Bu			G
SB80	>10	n-Bu	SEt		G
SB58	>10	n-Bu	SEt		G
JR411	>10	Ph			C
ST105	0,68	H	SMe		C
ST120	0,44	H	SEt		C
ST122	0,44	H	Sn-Pr		C
ST135	0,46	H	Si-Pr		C

ST209	0,17	H			C
ST124	0,59	H	Sn-Bu		C
ST164	0,65	H			C
ST130	0,5	H			C
ST142	0,78	H			C
ST240	2,6	H	SEt		C
ST286	>10	H	SEt		C
ST280	>10	H	SEt		C

					
Référence molécule	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	NHR ³	Ar ¹	Réaction utilisée
FC077	4,7	Me	NH ₂		F
FC084	2,7	Me	NHMe		F
FC088	0,9	Me	NHEt		F
FCJR405	2,3	Me	NH <i>n</i> -Pr		D Bain d'huile
FCJR232	1,3	Me	NHi-Pr		D Bain d'huile
FCFD13	1,6	Me			D Bain d'huile
MADE40	0,73	Me	NHCH ₂ CH ₂ OH		D Micro-onde
MADE26	>10	Me			D Micro-onde
MADE47	0,79	Me			D Micro-onde
MADE24	>10	Me			D Micro-onde

IA24	>10	Me	NHAc		E
FCJR457	1,8	Me	NH <i>n</i> -Bu		D Bain d'huile
FCFD24	>10	Me	NH <i>i</i> -Bu		D Bain d'huile
FC107	0,98	Me			F
SA142	1,3	Me			D Bain d'huile
FC103	1,2	Me			F
ST025	1,7	Me	NH <i>i</i> -Am		D Bain d'huile
MADE23	3	Me			D Micro-onde
MADE10	1,4	Me			D Micro-onde
MADE9	0,69	Me			D Micro-onde
MADE32	0,4	Me	NHC ₆ H ₅		D Micro-onde
MADE8	0,38	Me			D Micro-onde
MADE33	0,94	Me			D Micro-onde
MADE30	0,37	Me			D Micro-onde
MADE29	0,19	Me			D Micro-onde
MADE39	0,27	Me			D Micro-onde
MADE37	0,23	Me			D Micro-onde
MADE36	0,26	Me	racémique	racémique	D Micro-onde
MADE42	0,43	Me			D Micro-onde
MADE35	0,42	Me			D Micro-onde
MADE34	0,86	Me			D Micro-onde
FC097	1,4	Me	NHBn		F
MADE12	4,6	Me			D Micro-onde

Molécule référence	IC_{50} DYRK1A (μM)	R^1	$NHCOR^1$	Ar^1	Réaction utilisée	Chemical Structure of Compound 6
						R^4COHN $=N-C(=O)-Ar^1$
IA32	15	Me			E	
IA31	3,4	Me			E	
IA33	>10	Me			E	
IA25	>10	Me			E	
IA35	>10	Me			E	

Molécule référence	IC_{50} DYRK1A (μM)	R^1	NHR^3	Ar^1	Réaction utilisée	Chemical Structure of Compound 5
						R^3HN $=N-C(=O)-Ar^1$
ST092	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D Bain d'huile	
FCFD14	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D Bain d'huile	
FC104b	>10	Me	NH <i>i</i> -Pr		D Bain d'huile	
FCFD11	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D Bain d'huile	
FCFD08	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D Bain d'huile	
FC095	>10	Me	NH <i>i</i> -Pr		D Bain d'huile	
FC092	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D Bain d'huile	
FC109	>10	Me	NH <i>i</i> -Pr		D Bain d'huile	

SA164	>10	<i>n</i> -Bu			D Micro-onde
JR442	>10	<i>n</i> -Bu	NH <i>n</i> -Pr		D Bain d'huile
FCJR464	>10	<i>n</i> -Bu	NH <i>n</i> -Bu		D Bain d'huile
JR445	>10	Ph	NH <i>n</i> -Pr		D Bain d'huile
FC085	1,7	H	NHMe		F
FC090	1,1	H	NHEt		F
FC126	0,89	H	NH <i>n</i> -Pr		F
MADE44	0,071	H			D Micro-onde
MADE48	0,084	H			D Micro-onde
FC114	0,5	H			F
ST325	0,17	H	NH ₂		F
ST326	>10	H	NH ₂		F
ST033	0.3	Me			F

Molécule référence	IC₅₀ DYRK1A (μM)	R¹	Ar²	Ar¹	Réaction utilisée
					7
NL39	3,2	Me	Ph		H
NL96	0,43	Me	C ₆ H ₅ -pOH		H
NL88A	0,22	Me			H

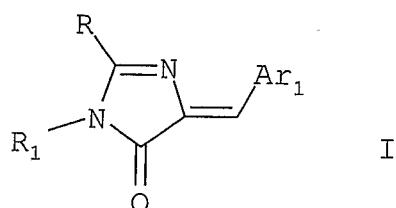
Molécule référence	IC50 DYRKIA (mM)	R ¹	SAr ²	Ar ¹	Réaction utilisée
ST379	1,9	Me			I
ST385	>10	Me			I

Références:

- 5 1: Microwave mediated solventless synthesis of new derivatives of marine alkaloid *Leucettamine B*.
 Jean René Chérouvrier, François Carreaux, Jean Pierre Bazureau
Tetrahedron Letters 2002, 43, 3581-3584.
- 10 2: Parallel solution phase synthesis of 2-alkylthio-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one by one-pot three component domino reaction.
 Stéven Renault, Sarah Bertrand, François Carreaux*, Jean Pierre Bazureau*.
Journal of Combinatorial Chemistry 2007, 9, acceptée pour publication (attente d'autorisation pour ACS en ASAP).
- 15 3: Synthesis of the marine alkaloid Leucettamine B
 Nathalie Roué, Ian Bergman
Tetrahedron 1999, 55, 14729-14738.
- 20 4: The isolation and synthesis of polyandrocarpamines A and B. Two new 2-aminoimidazolone compounds from the Fidjian ascidian, *Polyandrocarpa sp.*
 Rohan A. Davis, William Aalbersberg, Semisi Meo, Rosan Moreira da Rocha, Chris M. Ireland
Tetrahedron 2002, 58, 3263-3269.

REVENDICATIONS

1. Dérivés d'imidazolones pour utilisation comme médicaments, caractérisés en ce que lesdits dérivés répondent
5 à la formule (I)



dans laquelle :

- R₁ représente H, un radical alkyle en C1 à C5 linéaire ou ramifié éventuellement substitué ; un groupe aryle, ou un groupe hétérocyclique à 5 ou 6 éléments, le groupe aryle et le groupe hétérocyclique comportant éventuellement un ou plusieurs substituants identiques ou différents, occupant des positions quelconques;
- Ar₁ représente un groupe aryle avec éventuellement un ou plusieurs substituants, deux substituants adjacents pouvant former un cycle à 5 ou 6 éléments, ce cycle étant le cas échéant substitué ; ou un hétérocycle aromatique avec éventuellement un ou plusieurs substituants et/ou condensé avec un cycle aromatique à 5 ou 6 éléments, l'hétéroatome étant choisi parmi N, S et O ;
- R représente R₂-S-, R₃-HN-, R₄COHN ou Ar₂, avec
 - R₂ = un radical alkyle en C1-C5, linéaire,

ramifié ou cyclique ; un radical vinyle ou vinyl-alkyle en C1-C5, un radical nitrile ou nitrile-alkyle en C1-C5, un radical aryle, benzyle, lesdits radicaux étant éventuellement substitués sur un ou plusieurs atomes de carbone par un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, occupant des positions quelconques, deux substituants adjacents pouvant former un cycle à 5 ou 6 éléments, ce cycle étant le cas échéant substitué,

- R_3 = les significations données ci-dessus et peut en outre représenter H ;

- Ar_2 représente un radical aryle substitué ou non, deux substituants adjacents pouvant former un cycle à 5 ou 6 éléments, ce cycle étant éventuellement substitué.

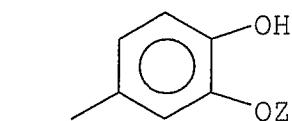
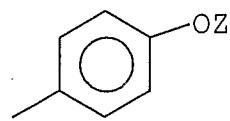
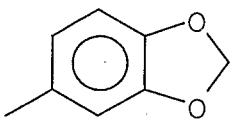
2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que le groupe aryle représente un radical phényle ou naphtyle et l'hétérocycle est un cycle à 5 ou 6 éléments avec comme hétéroatome(s) N, O et/ou S, les substituants de R_1 , Ar_1 , Ar_2 et R sont choisis parmi : OH, OZ, COH, COZ, COOH, COOZ, NH₂, NHalc., N(alc.)₂, NHCOOH, NHCOOZ, Z représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C5, aryle, benzyle, aryle ou benzyle substitué, benzodioxolyde, un ou plusieurs halogène et/ou un groupe CCl₃, et alc. représentant un radical alkyle en C1-C3.

3. Dérivés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils présentent une IC₅₀ inférieure à 5 µM vis-à-vis de DYRK1A.

4. Dérivés selon la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils présentent une IC₅₀ inférieure à 5 µM et répondent à la

formule I ci-dessus dans laquelle

- R₁ représente un radical alkyle en C1-C3 ou un atome d'hydrogène, et/ou un radical aryle
- Ar₁ est choisi parmi



5

- R représente

- un groupe R₃-S-, R₃ étant alors choisi parmi les radicaux de type T₁-(CH₂)_n, avec n = 0, 1, 2 ou 3 et T₁ représente un radical méthyle, vinyle, alkyle, alkynyle, nitrile, cycloalkyle en C3 ou C4, Z-O, Z-CO, avec Z = alkyle en C1-C3, ou hal, hal représentant F, Cl, Br ou I ou, un groupe CCl₃,

10

ou

- un groupe R₄-NH-, R₄ étant alors choisi parmi les radicaux de type T₂-(CH₂)_n, avec n = 0, 1 ou 2, et T₂ représente un radical méthyle, vinyle, ZO, ZO-CONH-, -CH-(OZ)₂, ZCO, avec Z = H ou alkyl en C1-C4 linéaire ou ramifié, NH₂, cycloalkyle en C3, aryle, aryle substitué, ou R₂ = H,

20

ou

- un groupe R₂-CONH-, R₂ étant alors un radical alkyle branché en C3-C5,

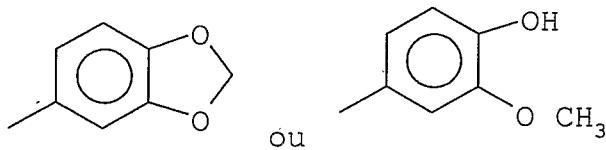
ou

- Y = Ar₂, Ar₂ étant choisi parmi un radical phényle, phényle substitué ou benzodioxolyle.

25

5. Dérivés selon la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils présentent une IC₅₀ inférieure à 1 µM et répondent à la formule (I) dans laquelle

- R_1 représente H ou CH_3
- Ar_1 représente le radical



- R_2 représente
 - un groupe R_2-S- , R_2 étant alors choisi parmi les radicaux de type $T_1-(CH_2)_n$, avec T_1 = un radical méthyle, alkynyle, nitrile, hal, CH_3O , cyclopropyle ou cyclobutyle, $n = 0, 1, 2$ ou 3 , hal représentant un atome d'halogène en un groupe CCl_3 ,

ou

- un groupe R_3-HN- , R_3 étant alors choisi parmi les radicaux de type $T_2-(CH_2)_n$, avec T_2 = alkyle en C3, OH, cyclopropyle, $n = 0, 1$ ou 2 , phényle, phényle substitué par OH, OCH_3 , COOH et OH, CH_2OH , $C(CH_3, OH)$, CH_2-CH_2OH , CH_2-COOH , benzodioxolyle, ou $R_2 = H$

ou

- un groupe Ar_2 choisi parmi un groupe parahydroxyphényle ou benzodioxolyle.

6. Dérivés selon la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les dérivés de formule (I) dans lesquels

$R = R_2S$

25

$R_2 = CH_2C\equiv CH$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ -benzodioxol-5-yl

$R_2 = CH_2C\equiv N$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ -benzodioxol-5-yl

$R_2 = CH_2CH_2Cl$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ -benzodioxol-5-yl.

R₂ = CH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂CH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂CH₂CH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH(CH₃)₂ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

5 R₂ = CH₂C≡N ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂(CH₂)₂CH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂CH₂OCH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₂ = CH₂T₁ avec T₁= cyclopropyl ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

10 R₂ = CH₂T₁ avec T₁= cyclobutyl ; R₁ = H ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R=R₃NH

15 R₃ = CH₂CH₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = CH₂CH₂OH ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = CH₂T₁ avec T₁= cyclopropyl ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = CH₂CH₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

20 R₃ = o-HO-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = C₆H₅ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-HO-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-HO-m-HO₂C-C₆H₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-m-OCH₂O-C₆H₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

25 R₃ = p-CH₃-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = HOCH₂CHOHCH₂ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-m-OCH₂CH₂O-C₆H₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-CH₃O-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

30 R₃ = m-HOCH₂-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = m-HOCH(CH₃)-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-HOCH₂CH₂-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

R₃ = p-HO₂CCH₂O-C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl

$R_3 = CH_2CH_2CH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$

$R_3 = CH_2T_1$ avec $T_1 = \text{cyclopropyl}$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$

$R_3 = C_6H_5$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$

5 $R_3 = p\text{-HO-C}_6H_4$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$

$R_3 = H$; $R_1 = H$; $Ar_1 = p\text{-HO-m-MeO-C}_6H_3$

$R = Ar_2$

10 $Ar_2 = p\text{-HO-C}_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$

$Ar_2 = p\text{-m-OCH}_2O\text{-C}_6H_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$.

7. Nouveaux dérivés d'imidazolone, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I de la revendication 1, à 15 l'exclusion des dérivés dans lesquels

$R = R_2S$ et

- $Ar_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$; $R_1 = CH_3$ et $R_2 = CH_3$, CH_3CH_2 , $CH_2 = CH-CH_2$, $CH \equiv C-CH_2$, $CH_3-CH_2-OCO-CH_2$, $C_6H_4-CH_2$

- $Ar_1 = p, m-OCH_3$; $R_1 = CH_3$ et $R_2 = CH_3CH_2$

20 • $Ar_1 = m, m'-OCH_3 C_6H_4$; $R_1 = CH_3$ et $R_2 = CH_3CH_2$

- $Ar_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$; $R_1 = n\text{-butyl}$; $R_2 = CH_3$, CH_3-CH_2 , $CH_2=CH-CH_2$, $CH \equiv C-CH_2$, $C_6H_4-CH_2$, $p\text{ NO}_2-C_6H_4-CH_2$, $CH_3CH_2-OCO-CH_2$

25 • $Ar_1 = 1,3\text{-bromobenzodioxol-5-yl}$; $R_1 = n\text{ butyl}$; $R_2 = CH_3-CH_2$

- $Ar_1 = m, p OCH_3-C_6H_4$; $R_1 = n\text{ butyl}$; $R_2 = CH_3CH_2$

- $Ar_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-yl}$; $R_1 = CH_3$; $R_2 = C_6H_5$ ou

p-OHC₆H₄

R = R₃HN et

- Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl ; R₁ = CH₃ ; R₂ = H,
CH₃-(CH₂)₂, CH₃-(CH₂)₃, p COOH-C₆H₄CH₂
- 5 • Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl ; R₁ = CH₃-(CH₂)₃ ; R₂ =
CH₃-(CH₂)₂ ou CH₃-(CH₂)₃
- Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-yl ; R₁ = C₆H₅ , R₂ = CH₃-(CH₂)₂
- Ar₁ = p OH, m-OCH₃-C₆H₄ ou m, p OH-C₆H₄ ; R₁ = H ; R₂ =
H.

10 8. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

15 9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8, pour le traitement de maladies neurodégénératives, en particulier de la maladie d'Alzheimer et autres taupathies.

10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8, pour le traitement de maladie de Pick.

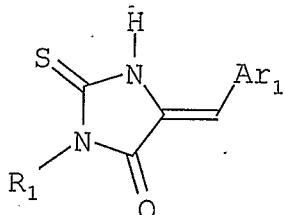
20 11. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8, pour le traitement de la trisomie 21.

12. Utilisation des dérivés d'imidazolone selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, comme inhibiteurs de DYRKIA.

25 13. Procédé de synthèse des dérivés d'imidazolone de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend l'utilisation d'un dérivé

d'arylidène thiohydantoïne répondant à la formule 3

5



(3)

dans laquelle

10 R_1 , R_2 , Ar_1 sont tels que définis dans lesdites revendications.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que, pour préparer les dérivés d'imidazolone dans lesquels $R = R_2S$, ledit procédé comprend la réaction d'un dérivé de thiohydantoïne 3 avec un dérivé halogéné 3' de formule

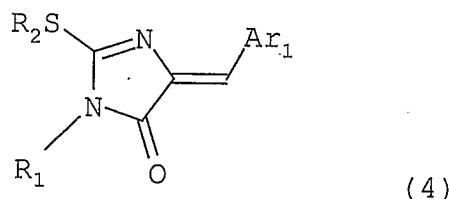
15

$R_2 X$ (3')

avec $X = Cl$, Br ou I

20 dans des conditions permettant d'obtenir un dérivé d'imidazolone 4, de formule

25



(4)

dans laquelle

R_1 , R_2 , Ar_1 sont tels que définis ci-dessus.

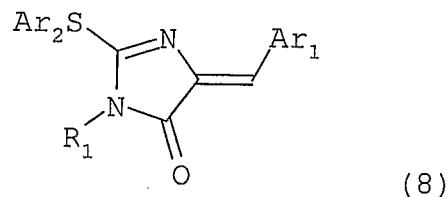
30

15. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que, pour préparer les dérivés d'imidazolone de formule (I) dans lesquels $R = R_2S$ avec R_2 représentant un groupe aryle,

ledit procédé comprend la réaction du dérivé de thiohydantoïne 3 avec un acide arylboronique 7' de formule



5 dans des conditions permettant de conduire aux dérivés de formule 8.



10 16. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que, pour préparer les dérivés d'imidazolone dans lesquels R = R₃HN, ledit procédé comprend

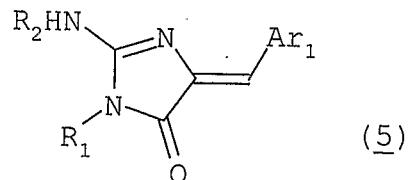
- soit la réaction d'un dérivé d'imidazolone 4 avec une amine 4' de formule

15



dans des conditions permettant d'obtenir le dérivé d'imidazolone 5 de formule

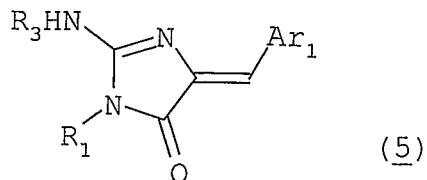
20



25 - soit la réaction d'un dérivé d'hydantoïne 3 avec une amine 4'.

17. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que, pour préparer les dérivés d'imidazolone de formule (I)

dans laquelle R = R₄COHN, ledit procédé comprend la réaction d'un dérivé d'imidazolone 5 de formule



5

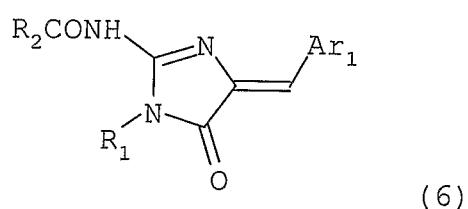
avec un chlorure d'acide 5' de formule

10



dans des conditions permettant d'obtenir un dérivé d'imidazolone 6 de formule

15



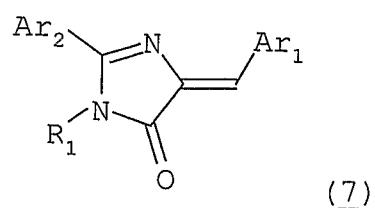
18. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en
ce que, pour préparer les dérivés d'imidazolone dans lesquels
 $R = Ar^2$, ledit procédé comprend la réaction d'un dérivé de
thiohydantoïne de formule 3 avec un acide arylboronique 7'

$$\text{Ar}_2 \text{ B(OH)}_2 \quad (7')$$

25

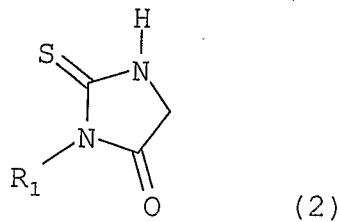
dans des conditions permettant d'obtenir un dérivé d'imidazolone 7

30



19. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le dérivé de thiohydantoïne 3 est obtenu par réaction du dérivé de formule 2

5



10

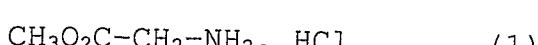
avec un dérivé d'aldimine de formule 2'



15 les substituants étant tels que définis ci-dessus et « alk » représentant un radical alkyle en C3-C5.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le dérivé d'aldimine 2' est obtenu par réaction d'un
20 aldéhyde 2'' $\text{Ar}_1 - \text{CH} = \text{O}$ et de propylamine 2''' $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$.

25 21. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le dérivé de thiohydantoïne 2 est obtenu par réaction de chlorhydrate du glycinate de méthyle 1



avec un isothiocyanate 1' de formule

30



FIGURE 1

