

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ *A61K 31/4178 (2006.01)*
A61P 25/00 (2006.01)

(19) **RU** (11) **2 491 283** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 233/96 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010107262/04, 01.08.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.08.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2011 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 27.08.2013 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2007054508 A, 18.05.2007. WO 2006106046 A, 12.10.2006. WO 2006040052 A, 20.04.2006. EP 0102026 A, 07.03.1984. Jean-Rene Cherouvrier et al. *Tetrahedron Letters*, 2002, v.43, p.3581-3584. Nathalie Roue et al, *Tetrahedron*, 1999, 55, p.14729-14738. EP 0422900 A, 17.04.1991. JP 2007063444 A, 15.03.2007. SU 420176 A, 15.03.1974. Химическая энциклопедия. - изд. М., 1988. т.1. с.127.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 01.03.2010

(86) Заявка PCT:
FR 2008/001152 (01.08.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/050352 (23.04.2009)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

КАРРО Франсуа (FR),
БАЗЮРО Жан-Пьер (FR),
РЕНО Стивен (FR),
МЕЖЕР Лоран (FR),
ЛОЗАК Оливье (FR)

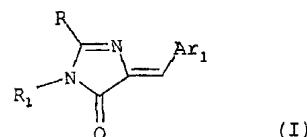
(73) Патентообладатель(и):

ЮНИВЕРСИТЕ ДЕ РЕНН 1 (FR), САНТР НАСЬОНАЛЬ ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ СЪЕНТИФИК (С.Н.Р.С.) (FR)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛОНОВ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ

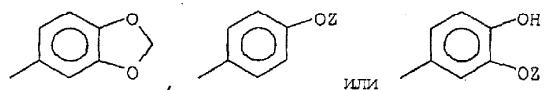
(57) Реферат:

Данное изобретение относится к новым производным имидазолонов для применения в качестве лекарственных средств, которые являются ингибиторами киназы, и соответствуют формуле (I)



в которой: R_1 представляет С1-С3 алкильный радикал или атом водорода, и/или

арильный радикал, Ar_1 выбран из



или

R представляет группу R_2-S- , R_2 таким образом выбран из радикалов типа $T_1-(CH_2)_n$, где $n=0, 1, 2$ или 3 , и T_1 представляет метильный, винильный, алкильный, алкинильный, нитрильный, $C3-$ или $C4-$ циклоалкильный радикал, hal , $Z-O$, $Z-CO$, где Z представляет $C1-C3$ алкил или hal , hal представляет F , Cl , Br или I , или группу CCl_3 , или группу R_3-NH- , R_3 таким образом выбран из радикалов типа $T_2-(CH_2)_n$, где $n=0, 1$ или 2 , и T_2 представляет метильный, винильный радикал, $Z-O$, $Z-CONH-$, $-CH-(OZ)_2$, ZCO , где Z

представляет H или $C1-C4$ линейный или разветвленный алкил, NH_2 , $C3$ -циклоалкил, арил, замещенный арил, или R_3 представляет H , или группу $R_4-CONH-$, R_4 таким образом выбран из $C3-C5$ разветвленного алкила, или Ar_2^- или Ar_2-3- ,

Ar_2 выбран из фенильного радикала, замещенного фенила или бензодиоксолила; и имеют IC_{50} менее 5 мкМ. Изобретение относится также к фармацевтическим композициям на основе соединений формулы 1 для лечения нейродегенеративных заболеваний и к применению этих соединений в качестве ингибиторов DYRK1A. 6 н. и 5 з.п. ф-лы, 1 ил., 2 табл., 8 пр.



(51) Int. Cl.
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 233/96 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2010107262/04, 01.08.2008

(24) Effective date for property rights:
01.08.2008

Priority:

(30) Convention priority:
01.08.2007 FR 0705632

(43) Application published: 10.09.2011 Bull. 25

(45) Date of publication: 27.08.2013 Bull. 24

(85) Commencement of national phase: 01.03.2010

(86) PCT application:
FR 2008/001152 (01.08.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/050352 (23.04.2009)Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

KARRO Fransua (FR),
BAZJuRO Zhan-P'er (FR),
RENO Steven (FR),
MEZhER Loran (FR),
LOZAK Oliv'e (FR)

(73) Proprietor(s):

JuNIVERSITE DE RENN 1 (FR),
SANTR NAS'ONAL' DE LJa REShERSH
S'ENTIFIK (S.N.R.S.) (FR)

R U 2 4 9 1 2 8 3 C 2

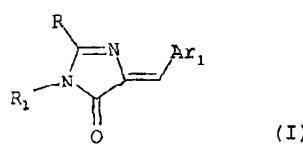
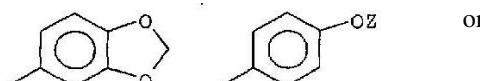
(54) IMIDAZOLONE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING, AND BIOLOGICAL USE

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: present invention refers to new imidazolone derivatives used as drugs being kinase inhibitors, described by formula

(I), wherein;

R₁ represents a C1-C3 alkyl radical or a hydrogen atom, and/or an aryl radical, Ar₁ is specified in, R represents the group R₂-S-, orR₂ is thereby specified in the radicals like T₁-(CH₂)_n, wherein n=0, 1, 2 or 3, and T₁ represents a

metal, vinyl, alkyl, alkynyl, nitrile, C3- or C4-cycloalkyl radical, hal, Z-O, Z-CO, wherein Z represents C1-C3 alkyl or hal, hal represents F, Cl, Br or I, or the group CCl₃, or the group R₃-NH-, R₃ is thereby specified in the radicals like T₂-(CH₂)_n, wherein n=0, 1 or 2, and T₂ represents a metal, vinyl radical, Z-O, Z-CONH-, -CH-(OZ)₂, ZCO, wherein Z represents H or C1-C4 linear or branched alkyl, NH₂, C3-cycloalkyl, aryl, substituted aryl, or R₃ represents H, or the group R₄-CONH-, R₄ is thereby specified in C3-C5 branched alkyl, or Ar₂⁻ or Ar₂-3-, Ar₂ is specified in a phenyl radical, substituted phenyl or benzodioxolyl; and have IC₅₀ less than 5 mcM.

EFFECT: invention also refers to pharmaceutical compositions based on the compounds of formula I for treating neurodegenerative disorders and to using these compounds as DYRKIA inhibitors.

11 cl, 2 tbl, 8 ex

Объектом изобретения являются производные имидазолонов. Оно также относится к способу их получения.

Кроме того, оно касается биологических применений этих производных в качестве ингибиторов киназ, в частности, для лечения нейродегенеративных заболеваний (а именно, болезни Альцгеймера, болезни Пика, трисомии 21).

Большинство патологий человека включают в себя аномалии фосфорилирования, часто связанные с аномалиями регуляции некоторых протеинкиназ.

Таким образом, в последние годы поиск эффективных ингибиторов этих киназ стал очень активным.

Опираясь на долгосрочный опыт в отношении киназ CDK, GSK-3 и CK1, авторы изобретения заинтересовались разработкой селективных ингибиторов киназы DYRK1A (Киназа 1A двойной специфичности, регулируемая фосфорилированием тирозина).

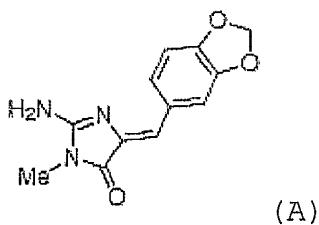
Речь идет о ферменте, который аутофосфорилируется по своему тирозину 321 (что приводит к его активации), и который фосфорилирует остатки серина и треонина.

Ген протеинкиназы DYRK1A локализован в очень специфическом отделе хромосомы 21, «критическом отделе синдрома Дауна», который завершает двадцатку генов, отвечающих за трисомический фенотип. Множество аргументов поддерживает гипотезу о существенном вкладе сверхэкспрессии, даже умеренной ($\times 1,5$), DYRK1A в аномальное развитие мозга, наблюдаемого при трисомии 21. Кроме того, DYRK1A также представляется сильно вовлеченной в болезнь Альцгеймера (которая систематически и преждевременно возникает у больных трисомией 21 после 40 лет (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., 2005. Constitutive DYRK1A is abnormally expressed in Alzheimer disease, Down syndrome, Pick disease, and related transgenic models. Neurobiol. Dis. 20, 392-400).

Ингибиторы DYRK1A были найдены путем виртуального отсеивания *in silico* по структурной модели DYRK1A, основанной на кристаллической структуре GSK-3 (Kim et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006 Jul. 15; 16 (14): 3712-6). В данном приближении, из 182 отобранных соединений только 11 молекул проявили ингибиторную активность с IC_{50} , изменяющейся от 2,5 до 50 мкМ.

Работы авторов изобретения по поиску, оптимизации и характеризации фармакологических ингибиторов киназы DYRK1A привели их к обнаружению того, что производные имидазолонов, соответствующие производным или аналогам лейцеттамина В, представляют в этом отношении мощные и селективные фармакологические ингибиторы киназы DYRK1A. Далее, термин «соединения» будет также использован для полного обозначения их производных и аналогов.

Лейцеттамин В является морским алкалоидом, экстрагированным из губки *Leucetta micrographis*, формулы А



Лейцеттамин В

Расширение поисков привело авторов изобретения к разработке путей синтеза, позволяющих получить семейство соединений, обладающих свойствами в

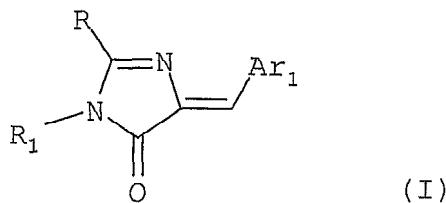
отношении DYRK1A, представляющими большой интерес, с IC_{50} , в большинстве случаев, ниже 50 мкМ, и даже 10 мкМ, вплоть до 1 мкМ.

Таким образом, целью изобретения является применение производных имидазолонов, составляющих аналоги лейциттамина В, в качестве лекарственных средств.

Оно также рассматривает способ получения этих соединений.

Кроме того, изобретение относится к соединениям, которые соответствуют новым производным имидазолонов, и к их применению в качестве действующих начал лекарственных средств.

В соответствии с первым аспектом, изобретение относится также к применению в производстве лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний производных имидазолона, соответствующих формуле (I)



20 в которой:

R_1 представляет Н, необязательно замещенный линейный или разветвленный С1-С5 алкильный радикал; арильную группу, или 5- или 6-членную гетероциклическую группу, арильная и гетероциклическая группа необязательно содержит один или более 25 одинаковых или различных заместителей, находящихся в любых положениях;

30 Ar_1 представляет арильную группу с необязательными одним или более заместителями, два соседних заместителя могут образовывать 5- или 6-членный цикл, этот цикл, при необходимости, может быть замещен; или ароматический гетероцикл с гетероатомом, выбранным из N, S и O, с необязательными одним или более 35 заместителями, и/или конденсированный с ароматическим 5- или 6-членным циклом,;

40 R представляет R_2-S , R_3-NH , R_4CONH или Ar_2 , где

45 R_2 представляет линейный, разветвленный или циклический С1-С5 алкильный радикал; винильный или С1-С5 винилалкильный радикал, нитрильный или С1-С5 нитрилалкильный радикал, арильный или бензильный радикал, указанные радикалы необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода одной или более одинаковыми или различными группами, занимающими любые положения, два соседних заместителя могут образовывать 5- или 6-членный цикл, этот цикл, при необходимости, может быть замещен,

50 R_3 имеет определения, приведенные выше, и, кроме того, может представлять Н;

Ar_2 представляет замещенный или незамещенный арильный радикал, два соседних заместителя могут образовывать 5- или 6-членный цикл, этот цикл необязательно может быть замещен.

45 Изобретение также рассматривает рацемические формы производных, указанных выше, а также их энантиомерные формы, взятые по отдельности.

50 Как проиллюстрировано примерами, более конкретно, вышеуказанные производные являются селективными ингибиторами киназы DYRK1A с IC_{50} менее 5 мкМ вплоть до менее 1 мкМ, особенно предпочтительные производные имеют IC_{50} менее 0,1 мкМ.

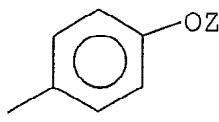
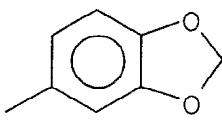
В вышеприведенной формуле (I) «арил» представляет фенил или нафтил, а «гетероцикл» представляет 5- или 6-членный цикл с N, O и/или S в качестве

гетероатома(ов). Заместители в R_1 , Ar_1 , Ar_2 и R выбраны из: OH, OZ, COH, COZ, COOH, COOZ, NH₂, NHalc., N(alc)₂, NHCOOH, NHCOOZ, Z представляет линейный или разветвленный C1-C5 алкильный радикал, бензил, арил или замещенный бензил, бензодиоксолил, один или более галогенов и/или группу CCl₃, и alc. представляет C1-C3 алкильный радикал.

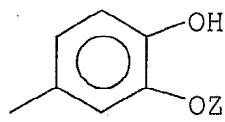
Изобретение преимущественно имеет целью применение в качестве лекарственных средств производных имидазолонов, имеющих IC₅₀ менее 5 мкМ и соответствующих вышеуказанной формуле I, в которой:

10 R_1 представляет C1-C3 алкильный радикал или атом водорода, и/или арильный радикал

Ar₁ выбран из



или



R представляет

группу R₂-S-, R₂ таким образом выбран из радикалов типа T₁-(CH₂)_n, где n=0, 1, 2

20 или 3, и T₁ представляет метильный, винильный, алкильный, алкинильный, нитрильный, C3- или C4-циклоалкильный радикал, Z-O, Z-CO, где Z представляет C1-C3 алкил или hal, hal представляет F, Cl, Br или I, или группу CCl₃,

или

25 группу R₃-NH-, R₃ таким образом выбран из радикалов типа T₂-(CH₂)_n, где n=0, 1 или 2, и T₂ представляет метильный, винильный радикал, Z-O, Z-CONH-, -CH-(OZ)₂, ZCO, где Z представляет H или C1-C4 линейный или разветвленный алкил, NH₂, C3-циклоалкил, арил, замещенный арил, или R₃ представляет H,

или

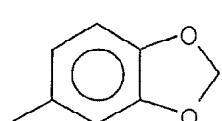
30 группу R₄-CONH-, R₄ таким образом выбран из C3-C5 разветвленного алкила, или

R представляет Ar₂, Ar₂ выбран из фенильного радикала, замещенного фенила или бензодиоксолила.

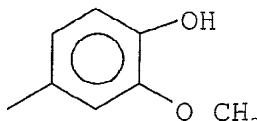
35 Предпочтительно изобретение относится к применению в качестве лекарственных средств производных имидазолонов, имеющих IC₅₀ менее 1 мкМ и соответствующих вышеуказанной формуле I, в которой:

R_1 представляет H или CH₃

40 Ar₁ выбран из



или



CH₃

45 R представляет

группу R₂-S-, R₂ таким образом выбран из радикалов типа T₁-(CH₂)_n, где T₁ представляет метильный, алкинильный, нитрильный радикал, hal, CH₃O, циклопропил или циклобутил, n=0, 1, 2 или 3, «hal» представляет атом галогена или группу CCl₃,

или

50 группу R₃-NH-, R₃ таким образом выбран из радикалов типа T₂-(CH₂)_n, где T₂ представляет C3-алкил, OH, циклопропил, n=0, 1 или 2, фенил, фенил, замещенный OH, OCH₃, COOH и OH, CH₂OH, C(CH₃, OH), CH₂-CH₂OH, CH₂-COOH, бензодиоксолил,

или R_3 представляет H ,

или

группа Ar_2 выбрана из пара-гидроксифенильной или бензодиоксолильной группы.

В предпочтительной группе производных имидазолона формулы (I)

R представляет R^2S , R^3HN или Ar^2 ;

R^1 представляет H или линейный или разветвленный $C1-C5$ алкильный радикал;

R^2 представляет H или линейный или разветвленный $C1-C5$ алкильный радикал, при необходимости замещенный одним или более радикалами OH , $C1-C5$ алcoxси, $(CH_2)_n-OH$ или $(CH_2)_n-COOH$; или представляет циклический радикал, при необходимости, типа $-(CH_2)_n$ -циклоалкил, циклоалкильный радикал имеет 3-5 членов и $n=1-5$, циклический радикал, при необходимости, замещен $C1-C5$ алкилом; или представляет $C1-C5$ алкиленнитрильный радикал; $C1-C5$ алкиленвинил; $C1-C5$ алкинил;

R^3 представляет линейный или разветвленный $C1-C5$ алкильный радикал, при необходимости замещенный одним или более радикалами $C1-C5$ алcoxси, OH или $COOH$; или представляет циклический радикал, при необходимости, типа $-(CH_2)_n$ -циклоалкил; или представляет фенильный радикал, при необходимости, замещенный одним или более $-OH$, $(CH_2)_n-OH$; алcoxси или $COOH$; или бензодиоксолильный радикал; или представляет циклический радикал, при необходимости, типа $-(CH_2)_n$ -циклоалкил, циклоалкильный радикал имеет 3-5 членов и $n=1-5$; NH_2 ;

Ar^1 представляет бензодиоксолильный радикал;

Ar^2 представляет бензодиоксолильный радикал или фенил, последний при необходимости замещен одним или несколькими $-OH$, алcoxси.

В другой предпочтительной группе производных имидазолона формулы (I)

R представляет R^2S , R^3HN или Ar^2 ;

R^1 представляет H или линейный или разветвленный $C1-C5$ алкильный радикал;

R^2 представляет линейный или разветвленный $C1-C5$ алкильный радикал, при необходимости замещенный одним или более радикалами OH , $C1-C5$ алcoxси, $(CH_2)_n-OH$; или представляет циклический радикал, при необходимости, типа $-(CH_2)_n$ -циклоалкил, циклоалкильный радикал имеет 3-5 членов и $n=1-5$; или представляет $C1-C5$ алкиленнитрильный радикал; $C1-C5$ алкиленвинил;

R^3 представляет фенильный радикал, при необходимости, замещенный одним или более $-OH$, $(CH_2)_n-OH$; алcoxси; или бензодиоксолильный радикал; или представляет циклический радикал, при необходимости, типа $-(CH_2)_n$ -циклоалкил, циклоалкильный радикал имеет 3-5 членов и $n=1-5$; NH_2 ;

Ar^1 представляет бензодиоксолильный радикал;

Ar^2 представляет бензодиоксолильный радикал или фенил, последний при необходимости замещен одним или несколькими $-OH$.

В особо выгодном случае, производные имидазолонов, применяемые в соответствии с изобретением, выбраны из следующих соединений, в которых в формуле (I)

R представляет R^2S

R_2 представляет $CH_2C\equiv CH$; R_1 представляет Me ; Ar_1 представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R_2 представляет $CH_2C\equiv N$; R_1 представляет Me ; Ar_1 представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

5 R₂ представляет CH₂CH₂Cl; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₂ представляет CH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

10 R₂ представляет CH₂CH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₂ представляет CH₂CH₂CH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

15 R₂ представляет CH(CH₃)₂; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₂ представляет CH₂C≡N; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

20 R₂ представляет CH₂(CH₂)₂CH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₂ представляет CH₂CH₂OCH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

25 R₂ представляет CH₂T₁, где T₁ представляет циклопропил; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

30 R₂ представляет CH₂T₁, где T₁ представляет циклобутил; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R представляет R₃NH

35 R₃ представляет CH₂CH₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₃ представляет CH₂CH₂OH; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

40 R₃ представляет CH₂T₁, где T₁ представляет циклопропил; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₃ представляет CH₂CH₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

45 R₃ представляет o-HO-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₃ представляет C₆H₅; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₃ представляет p-HO-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

50 R₃ представляет p-HO-m-HO₂C-C₆H₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₃ представляет p-m-OCH₂O-C₆H₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₃ представляет p-CH₃-C₆H₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

55 R₃ представляет HOCH₂CH₂OHCH₂; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₃ представляет p-m-OCH₂CH₂O-C₆H₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

60 R₃ представляет p-CH₃O-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₃ представляет m-HOCH₂-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

5 R₃ представляет м-НОCH(CH₃)-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

6 R₃ представляет п-НОCH₂CH₂-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

7 R₃ представляет п-НО₂CCH₂O-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

8 R₃ представляет CH₂CH₂CH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

9 R₃ представляет CH₂T₁, где T₁ представляет циклопропил; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

10 R₃ представляет C₆H₅; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

11 R₃ представляет п-НО-C₆H₄; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

12 R₃ представляет H; R₁ представляет H; Ar₁ представляет п-НО-м-MeO-C₆H₃;

13 R представляет Ar₂

14 Ar₂ представляет п-НО-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

15 Ar₂ представляет п-м-OCH₂O-C₆H₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил.

В соответствии с другим аспектом, изобретение рассматривает новые производные имидазолонов.

16 Действительно, за исключением производных, указанных ниже, вышеуказанные производные формулы I являются новыми производными, и в этом качестве входят в объем изобретения.

17 Таким образом, в качестве новых продуктов изобретение рассматривает производные имидазолона, отличающиеся тем, что они соответствуют формуле I по п.1 формулы изобретения, за исключением производных, в которых

18 R представляет R²S, и

19 Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил; R₁ представляет CH₃, и R₂ представляет CH₃, CH₃CH₂, CH₂=CH-CH₂, CH≡C-CH₂, CH₃-CH₂-OCO-CH₂, C₆H₄-CH₂;

20 Ar₁ представляет п,м-OCH₃; R₁ представляет CH₃, и R₂ представляет CH₃CH₂;

21 Ar₁ представляет м,м'-OCH₃-C₆H₄; R₁ представляет CH₃, и R₂ представляет CH₃CH₂;

22 Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил; R₁ представляет н-бутил; R₂ представляет CH₃, CH₃-CH₂, CH₂=CH-CH₂, CH≡CH₂, C₆H₄-CH₂; п-NO₂-C₆H₄-CH₂, CH₃CH₂OCO-CH₂;

23 Ar₁ представляет 1,3-бромбензодиоксол-5-ил; R₁ представляет н-бутил; R₂ представляет CH₃-CH₂;

24 Ar₁ представляет п,м-OCH₃-C₆H₄; R₁ представляет н-бутил; и R₂ представляет CH₃CH₂;

25 Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил; R₁ представляет CH₃; R₂ представляет C₆H₆ или п-OH-C₆H₄;

26 R представляет R₃HN и

27 Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил; R₁ представляет CH₃; R₂ представляет H, CH₃-(CH₂)₂, CH₃-(CH₂)₃, п-COOH-C₆H₄CH₂;

28 Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил; R₁ представляет CH₃-(CH₂)₃; R₂ представляет CH₃-(CH₂)₂ или CH₃-(CH₂)₃;

29 Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил; R₁ представляет C₆H₅; R₂ представляет

CH₃-(CH₂)₂;

Ar₁ представляет п-OH-*m*-OCH₃-C₆H₄ или *m,p*-OH-C₆H₄; R₁ представляет H, и R₂ представляет H.

Эти новые производные в их применении в качестве лекарственных средств также входят в объем изобретения.

Таким образом, изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим терапевтически эффективное количество производных формулы (I), определенных выше.

10 Как показывают значения IC_{50} , приведенные в примерах, соединения, определенные выше, являются мощными ингибиторами киназы DYRK1A, и в этом качестве полезны одновременно как фармакологические средства для фундаментальных исследований, так и как терапевтические агенты для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера и других таупатий, болезни Пика и трисомии 21.

15 Производные формулы I, или новые производные в соответствии с изобретением, действительно представляют средства, позволяющие изучать функции DYRK1A в различных клеточных моделях, и последствия ее экспрессии и аномальной активности. 20 Они представляют действующие начала лекарственных средств для противостояния эффектам сверхэкспрессии/аномальной активации DYRK1A при вышеуказанных патологиях.

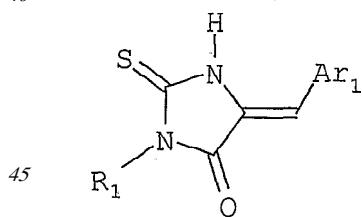
При производстве лекарственных средств, действующие начала, применяемые в терапевтически эффективных количествах, смешивают с фармацевтически приемлемыми носителями для выбранного способа введения.

25 Так, для орального введения лекарственные средства готовят в форме желатиновых капсул, таблеток, драже, капсул, пилюль, капель и тому подобного. Такие лекарственные средства могут содержать от 1 до 100 мг действующего начала в единичной дозе.

30 Для инъекционного введения (внутривенного, подкожного, внутримышечного) лекарственные средства представлены в форме стерильных или стерилизуемых растворов. Дозы для разового приема могут изменяться от 1 до 50 мг действующего начала. Ежедневную дозировку выбирают таким образом, чтобы достичь конечной концентрации аналога или производного имидазолона в крови подвергаемого лечению пациента не более 100 мкМ.

35

В соответствии с еще одним аспектом, настоящее изобретение также относится к способу получения производных имидазолона формулы I, определенных выше. Этот способ отличается тем, что он включает применение арилиденового производного тиогидантоина, соответствующего формуле 3



(3)

в которой

50 R_1, R_2, Ar_1 определены выше.

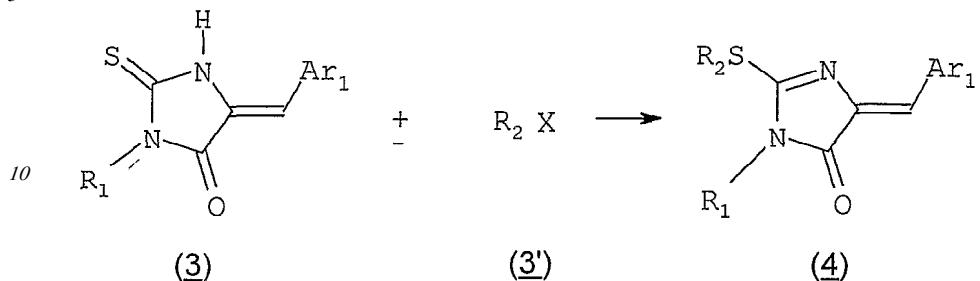
Согласно способу осуществления, относящемуся к получению производных имидазолона формулы I, в которой R представляет R_2S , способ изобретения включает реакцию производного тиогидантоина 3 с галогенпроизводным 3' формулы

R₂ X (3')

где X представляет Cl, Br или I,

в условиях, позволяющих получить производное имидазолона 4 по следующей

5 scheme 4

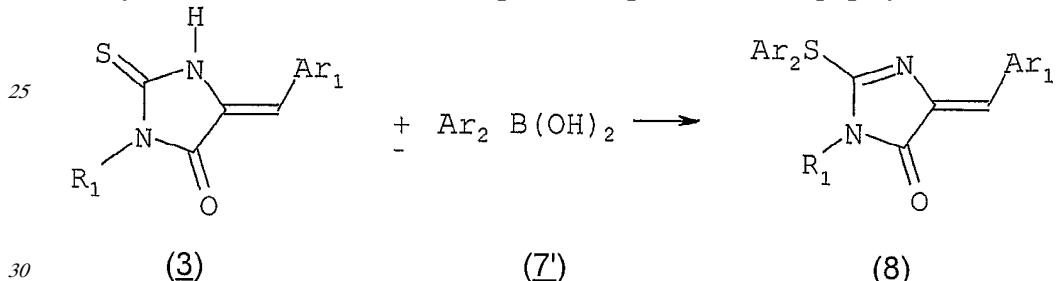


Выгодно проводить реакцию между соединениями 3 и 3' в органическом растворителе при температуре от 70 до 100°C, а именно от 80°C, в присутствии карбоната.

Для получения более конкретных производных формулы (I), в которых R_2 является арильным радикалом, способ изобретения включает реакцию производного тиогидантоина 3 с арилбороновой кислотой 7' формулы

$$Ar_2 B(OH)_2 \quad (7')$$

в условиях, позволяющих перейти к производным формулы 8 по схеме 1'



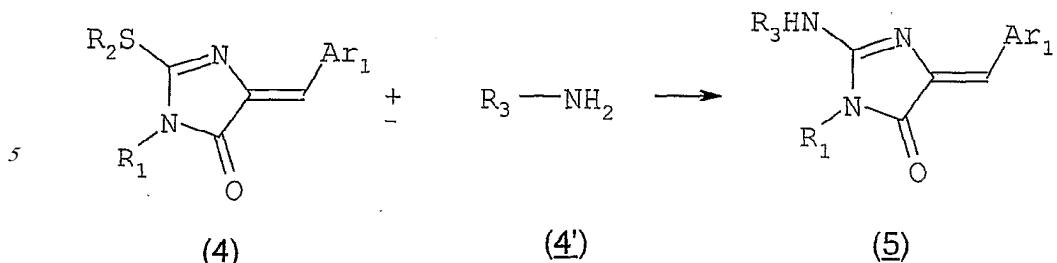
Удовлетворительные условия соответствуют реакции при микроволновом облучении тиогидантоина с бороновой кислотой в присутствии $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ (где Ac представляет ацетил) и фенантролина в органическом растворителе, таком как 35 дихлорэтан.

Смесь облучают 50-100 минут, а именно от 60 до 90 минут, при 70-90°C, а именно при 80°C, при максимальной мощности приблизительно 300 Ватт.

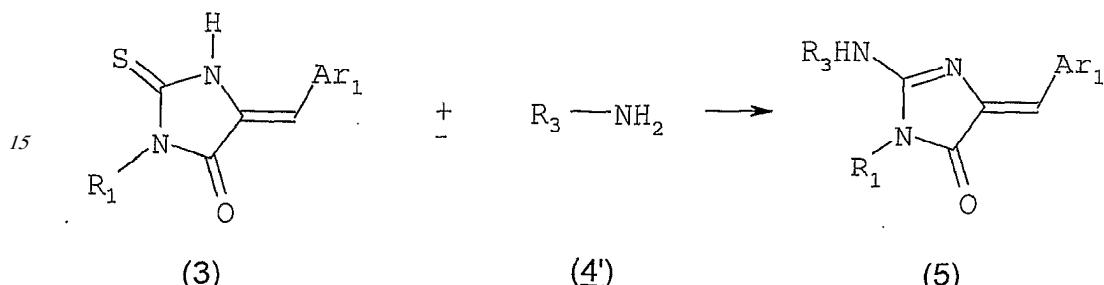
Согласно способу осуществления, относящемуся к получению производных имидазолона формулы I, в которой R представляет R_3N , способ изобретения включает

либо реакцию производного имидазолона 4, как указано выше, с амином 4' формулы

⁴⁵ в условиях, позволяющих получить по схеме 2, приведенной ниже, производное имидазона 5 формулы



либо реакцию производного гидантоина 3, как указано выше, с амином 4' по 10 следующей схеме 3

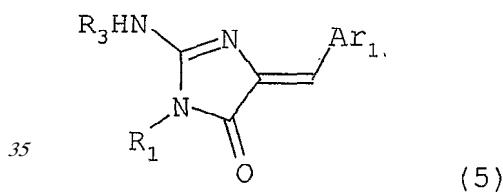


20 Предпочитительно, реакцию по схеме 3 проводят на масляной бане или при микроволновом облучении. В способе проведения на масляной бане реакционную смесь нагревают до температуры, ниже температуры кипения амина.

25 Когда работают с микроволнами, смесь выгодно облучать от 10 до 100 минут до подходящей температуры при подходящей мощности.

Реакцию по схеме 3 выгодно проводить в растворителе, таком как метанол, в присутствии гидропероксида.

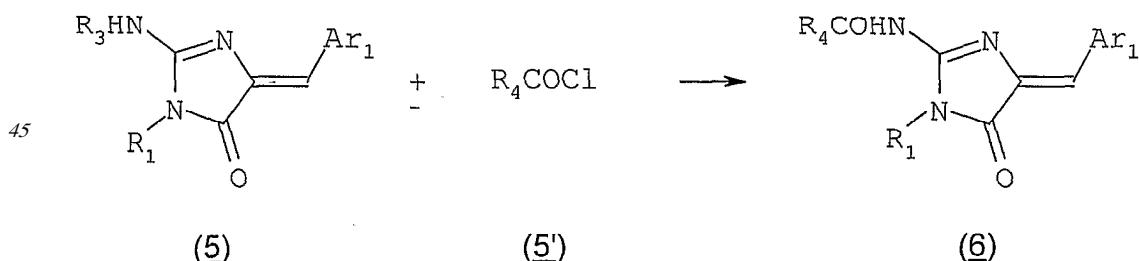
Согласно способу осуществления, относящемуся к получению производных имидазолона формулы I, в которой R представляет R₄CONH, способ изобретения 30 включает реакцию производного имидазолона 5 формулы



с хлорангидридом кислоты 5' формулы



40 в условиях, позволяющих получить производное имидазолона 6 по следующей схеме 4:



50 Заместители в этих различных формулах определены выше.

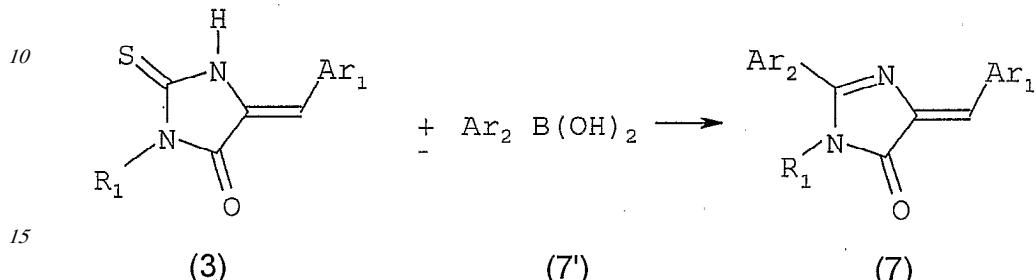
Подходящие условия для проведения реакции между этими производными включают добавление триэтиламина, затем хлорангидрида кислоты (5') к раствору производного имидазолона 5 в органическом растворителе, таком как ТГФ.

Эту реакцию выгодно проводить при температуре порядка 20-25°C.

Для получения производных имидазолона формулы I, в которой R представляет Ar₂, способ изобретения включает реакцию производного тиогидантоина формулы 3 с бороновой кислотой 7'

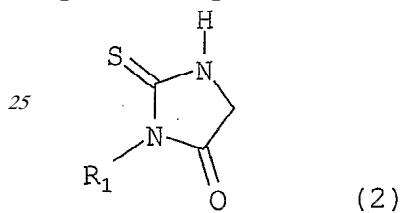


в условиях, позволяющих получить производное имидазолона 7 по следующей схеме 5

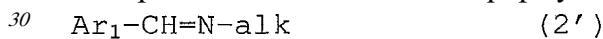


Эту реакцию выгодно проводить в присутствии катализатора, такого как Pd(PPh₃)₄ и CuTC (тиофенкарбоксилат меди) в безводном органическом растворителе, таком как безводный ТГФ. Эту реакцию выгодно проводить при температуре порядка 55-65°C.

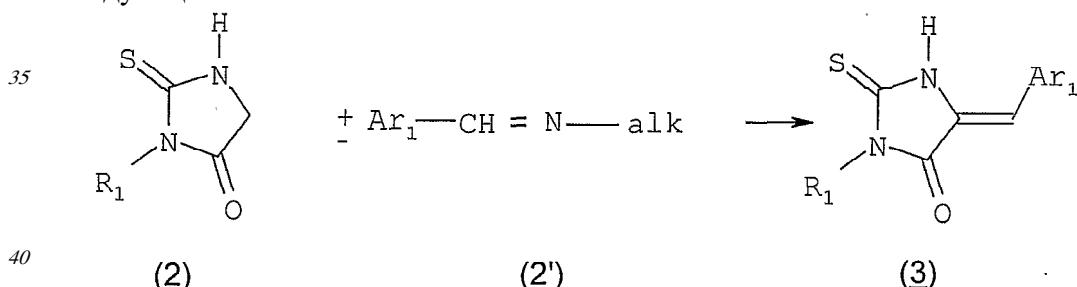
Особенно предпочтительным образом производное тиогидантоина 3 получают реакцией производного тиогидантоина 2 формулы



с производным альдимина формулы 2'



заместители определены выше, и «alk» представляет С3-С5 алкильный радикал, по следующей схеме 6



Реакцию выгодно проводить на масляной бане или при облучении микроволнами.

В способе выполнения на масляной бане реагенты перемешивают в органическом растворителе, и реакционную смесь выдерживают при кипячении с обратным холодильником. Вязкое масло, которое быстро кристаллизуется, выделяют после фильтрации и при желании очищают.

Среди подходящих органических растворителей указан ацетонитрил.

В способе выполнения при облучении микроволнами смесь тиогидантоина формулы 2 и альдимина формулы 2' помещают в микроволновой реактор, помещенный в микроволновую печь, в которой смесь облучают, затем, по завершении реакции и охлаждении до температуры окружающей среды, выделяют продукт реакции.

Подходящие условия включают обработку в течение приблизительно 1 часа при 70-100°C, а именно при 80°C, при максимальной мощности 80-100 Ватт, более конкретно 90 Ватт.

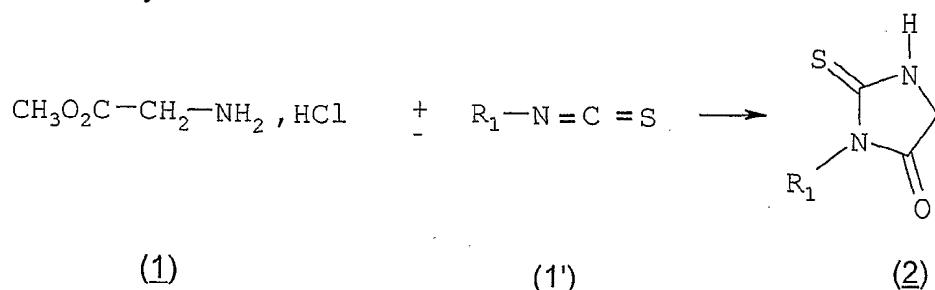
Альдимин 2' получают, например, исходя из альдегида 2" $\text{Ar}_1\text{-CH=O}$ и пропиламина 2''' $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2$. Эту реакцию выгодно проводить в микроволновом реакторе при мощности 300 Ватт, например при 20-80°C, а именно 25-60°C, в течение 2-5 минут, а именно 3 минут, затем при 60-80°C при пониженной мощности порядка 10-30%, а именно 20%.

Производное тиогидантоина 2 получают реакцией гидрохлорида метилглицинаты 1 $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C-CH}_2\text{-NH}_2$, HCl (1)

с изотиоцианатом 1' формулы

$\text{R}_1\text{-N=C=S}$ (1')

по следующей схеме 7



Удовлетворительные условия реакции включают реакцию 1 и 1' в присутствии триэтиламина, в растворителе, таком как эфир, при кипячении с обратным холодильником.

Промежуточные соединения в этих различных стадиях осуществления являются новыми, и в этом качестве также входят в область изобретения.

Другие характеристики и преимущества изобретения приведены в примерах, которые, следуя способу осуществления изобретения, направлены на получение производных имидазолона по изобретению.

В качестве иллюстрации, экспериментальные условия реакций, обозначенных А-Н, показанных на фиг.1, приведены в последующей экспериментальной части.

Значения IC_{50} соединений по изобретению в мкМ в отношении DYRK1A даны далее в Таблице 2 в части, относящейся к активности киназы DYRK1A.

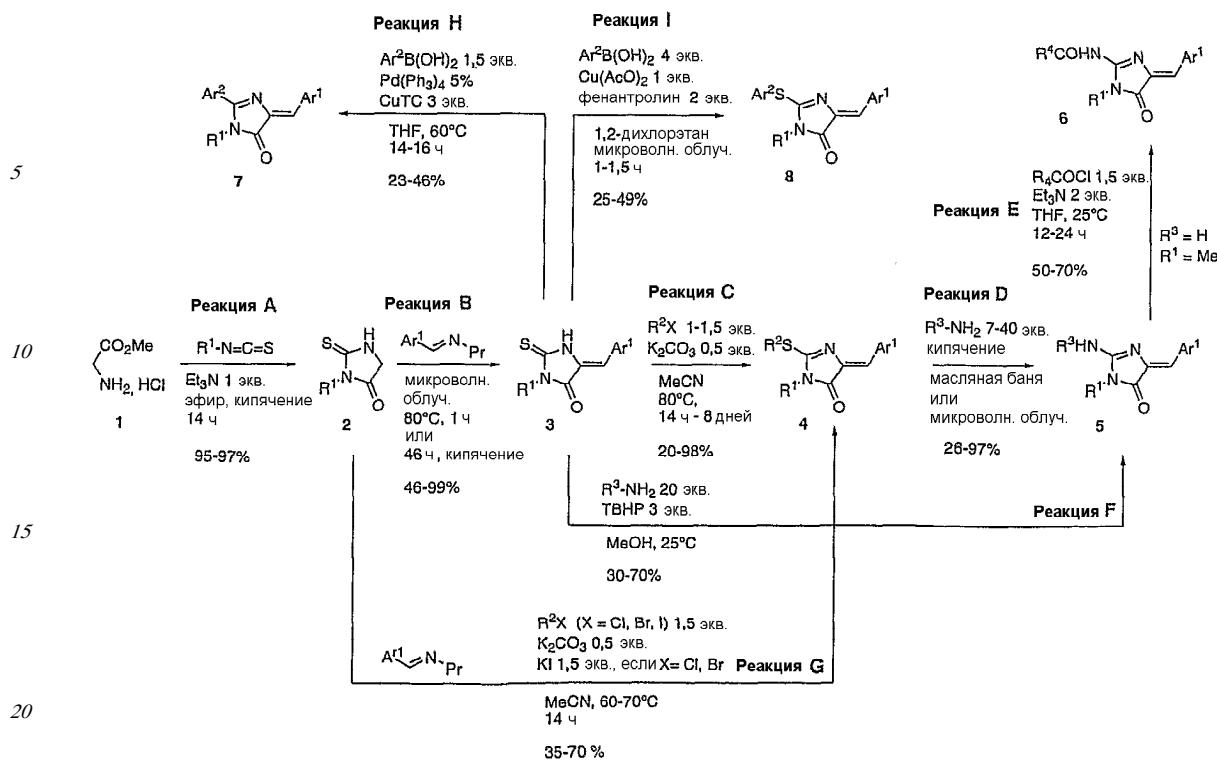
Экспериментальная часть

Таблица 1

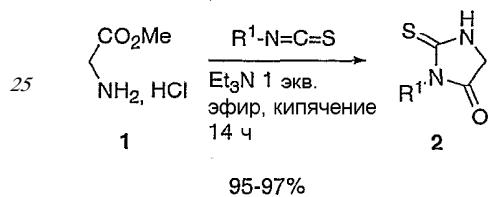
40

45

50



РЕАКЦИЯ А:



Общий способ осуществления: Смесь, состоящую из 7 ммоль изотиоцианата (R¹N=C=S), 7 ммоль (0,88 г) гидрохлорида метилглицинат 1, 7 ммоль (0,97 г) триэтиламина в 15 мл эфира кипятят в течение 14 часов с обратным холодильником при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой. После охлаждения реакционной среды до температуры окружающей среды растворитель удаляют при пониженном давлении на роторном испарителе. Гидрохлорид триэтиламина высаживают этилацетатом. После фильтрации на фильтре из спеченного стекла с пористостью № 4 фильтрат концентрируют на роторном испарителе при пониженном давлении и получают ожидаемый продукт 2. Последний затем применяют без дополнительной очистки.

40 Пример соединения 2:

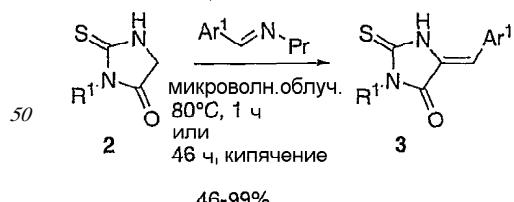
3-Метил-2-тиоксо-имидазолидин-4-он (R¹ представляет Me).

Выход 95%. Т. пл. 170-172°C. ¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃, TMC) δ: 3,27 (с, 3H, NCH₃);

4,11 (с, 2H, -CH₂-); 7,64 (ущир.с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, TMC) δ: 27,5

45 (NCH₃); 48,6 (-CH₂-); 171,6 (C=O); 185,4 (C=S).

РЕАКЦИЯ В:



46-99%

Общий способ осуществления на масляной бане: В сосуд, снабженный магнитной

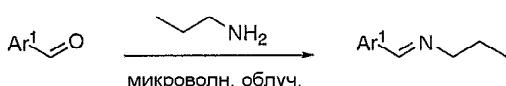
мешалкой, последовательно загружают дихлорметан (20 мл), 6,9 ммоль тиогидантоина 2, затем 6,9 ммоль свежеперегнанного альдимина (*). Реакционную смесь затем кипятят с обратным холодильником в дихлорметане, и реакцию контролируют хроматографией в тонком слое на силикагеле 60F 254 (Merck). Как только реакция завершается, реакционную среду охлаждают до температуры окружающей среды, затем сушат над безводным $MgSO_4$. После фильтрации через складчатый бумажный фильтр растворитель из фильтрата удаляют выпариванием при пониженном давлении и получают вязкое масло, которое быстро кристаллизуется при температуре окружающей среды. Очистку выполняют или перекристаллизацией из пентана, или необязательно тонкослойной хроматографией на силикагеле 60 F 254 (Merck) в подходящем растворителе.

Общий способ осуществления при микроволновом облучении: Смесь, состоящую из 10 ммоль тиогидантоина 2 и 10 ммоль (1 эквивалент) альдимина (*), помещают в микроволновый реактор в форме цилиндра (\varnothing 4 см). Затем реактор помещают в микроволновую печь Syntheware 402 (производитель Prolabo, группа Merck-Eurolab), оснащенную лопастной системой перемешивания. Смесь облучают в течение 1 часа при 80°C (ступенчато, по 3 минуты) максимальной мощностью 90 Ватт (микроволновая печь Prolabo). После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь затем концентрируют на роторном испарителе. К остатку после выпаривания добавляют смешанный раствор хлороформ/пентан (1/2). После обработки этой смеси отфильтровывают нерастворимое твердое вещество на фильтре из спеченного стекла с пористостью № 4, после чего сушат при пониженном давлении.

Пример соединения 3:

(5Z)-5-(1,3-Бензодиоксол-5-илметилен)-3-метил-2-тиоксоимидазолидин-4-он (Ar^1 представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил, R^1 представляет Me)

Выход 87%. Желтый порошок, т. пл. 253-255°C. 1H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$, CD_3OD) δ : 3,18 (с, 3H, NCH_3); 6,09 (с, 2H, OCH_2O); 6,54 (с, 1H, $C=CH$); 6,96 (д, 1H, $J=8,1$ Гц, H-5); 7,27 (д, 1H, $J=8,1$ Гц, H-6); 7,45 (с, 1H, H-2); 12,22 (широк.с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$, CD_3OD) δ : 27,6 (NCH_3); 102,1 (OCH_2O); 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). MCBP, m/z: 262,0409 (вычислено для $C_{12}H_{10}N_2O_3S$: 262,0412).



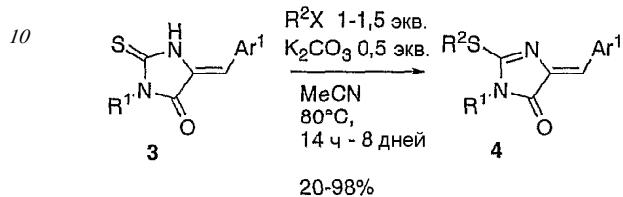
(*) Общий способ осуществления для синтеза альдиминов: 20 ммоль альдегида и 40 ммоль (3,28 мл) пропиламина последовательно вливают в кварцевый реактор. Эту реакционную среду нагревают в микроволновом реакторе Synthewave ($P_{max} = 300$ Ватт, производитель Prolabo, группа Merck-Eurolab) по следующей программе (от 25 до 60°C в течение 3 минут, затем при 60°C в течение 30 минут при мощности 20%). Избыток пропиламина удаляют на роторном испарителе при частичном разрежении, затем остаток выпаривания (твердая фаза) переводят в раствор в дихлорметане (10 мл/г продукта); органический раствор затем сушат над $MgSO_4$, фильтруют через бумажный фильтр. Фильтрат концентрируют на роторном испарителе при пониженном давлении.

Пример альдимина:

N-[(1,3)-бензодиоксол-5-илметилен]-N-пропиламин (Ar^1 представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил):

Выход 97%. Желтый порошок. ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ : 0,90 (т, 3H, $J=7,3$ Гц, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,64 (т, 2H, $J=7,2$ Гц, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,47 (т, 2H, $J=6,9$ Гц, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5,90 (с, 2H, OCH_2O); 6,71 (д, 1H, $J=7,9$ Гц, H-5), 7,02 (дд, 1H, $J=1,3$; 7,9 Гц, H-6); 7,37 (д, 1H, $J=1,4$ Гц, H-2); 8,10 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, 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 ($\text{N}=\text{CH}$).

РЕАКЦИЯ С:



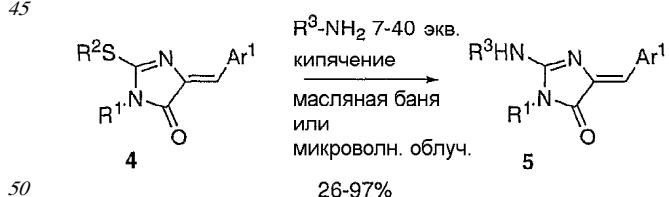
15 Общий способ осуществления: В сосуд последовательно загружают 5-
арилидентиогидантоин 3 (3,1 ммоль, 1 экв.), 20 мл ацетонитрила,
галогенпроизводное R^2X , где X представляет Cl, Br, I (3,1 ммоль, 1 экв.), и 0,21 г
 K_2CO_3 (1,5 ммоль 0,5 экв.). Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 14 часов
20 при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой. После охлаждения до
температуры окружающей среды ацетонитрил удаляют на роторном испарителе при
пониженном давлении. В реакционную среду добавляют 20 мл эфира. После
отфильтровывания при частичном разрежении нерастворимых неорганических
25 продуктов через фильтр из спеченного стекла с пористостью № 4 фильтрат сушат над
сульфатом магния, затем фильтруют через складчатый бумажный фильтр.
Растворитель фильтрата удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении
и получают ожидаемый имидазолон 4 в форме порошка.

Пример соединения 4:

³⁰ [(Z)-(4-бензо[1,3]диоксол-5-илметилен-1-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имиазол-2-илсульфанил)этилацетат (Ar¹ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил, R¹ представляет Me, R² представляет CH₂CO₂Et)

Выход 92%. Желтый порошок, т.пл. 172-174°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,26 (т, 3H, J =7,1 Гц, OCH_2CH_3); 3,12 (с, 3H, NMe); 4,02 (с, 2H, SCH_2); 4,23 (кв, 2H, J =7,1 Гц, OCH_2CH_3); 5,96 (с, 2H, OCH_2O); 6,80 (д, 1H, J =8,1 Гц); 6,84 (с, 1H, =CH); 7,52 (дд, 1H, J =8,1; 1,3 Гц); 7,96 (д, 1H, J =1,3 Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 14,1 (кв.м, J =128 Гц, OCH_2CH_3); 26,6 (кв, J =144 Гц, NMe); 32,9 (т, J =144 Гц, SCH_2); 62,3 (т.кв, J =148 Гц; 4,6 Гц, OCH_2); 101,5 (т, J =174 Гц, OCH_2O); 108,4 (д, J =165 Гц); 110,8 (дт, J =168 Гц; 6,9 Гц); 124,6 (дт, J =156 Гц; 4,1 Гц); 128,4 (дт, J =162 Гц; 6,0 Гц); 128,9 (д, J =7,6 Гц); 136,6 (с); 148,0 (м, =C-O); 149,3 (м, =C-O); 162,0 (м, C-2); 168,0 (м, C=O(CO_2Et)); 169,7 (м, C-4). MCBP, m/z: 348,0791 (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 348,0780).

РЕАКЦИЯ D:



Общий способ осуществления при микроволновом облучении: Смесь, состоящую из (5Z)-5-арилиден-2-алкилтио-3,5-дигидроимидазол-4-она 4 (4 ммоль, 1 экв.) и 5-20 ммоль аминоспирта $R^3\text{-NH}_2$ (от 1,5 до 5 эквивалентов) помещают в микроволновый

реактор в форме цилиндра (\varnothing 4 см). Затем реактор помещают в микроволновую печь Synthewave 402 (производитель Prolabo, группа Merck-Eurolab), снабженную лопастной системой перемешивания. Смесь облучают в течение от 15 минут до 90 минут при подходящей температуре и мощности. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь затем концентрируют на роторном испарителе. К остатку от выпаривания прибавляют этанол (1 мл/г продукта). После растирания смеси с этанолом нерастворимые твердые вещества отфильтровывают на фильтре из спеченного стекла с пористостью №4, после сушат при пониженном давлении. Полученное необязательно перекристаллизовывают из этанола.

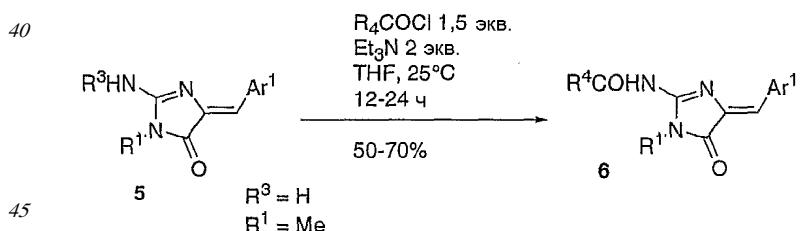
Способ осуществления на масляной бане: Суспензию, состоящую из (5Z)-5-
арилиден-2-алкилтио-3,5-дигидроимидазол-4-она 4 (4 ммоль, 1 экв.) и алифатического
амина (40 ммоль, 10 эквивалентов) смешивают при интенсивном перемешивании
магнитной мешалкой и нагревают при температуре, которая на 10°C ниже или равна
15 температуре кипения этого амина ($T_{\text{эксп.}} = T_{\text{кип. амина}} - 10^{\circ}\text{C}$), в течение от 3 до 7 дней.
После охлаждения до температуры окружающей среды летучие продукты удаляют
при пониженном давлении, и в реакционную среду добавляют эфир (~ 10 мл). Затем,
20 продукты, нерастворимые в эфире, отделяют фильтрацией на фильтре из спеченного
стекла с пористостью № 4. Растворитель, оставшийся в соединении 5, удаляют при
частичном разрежении в эксикаторе в течение 2 часов, и получают ожидаемый 2-
амино-имидазолон 5 в виде желтого порошка.

Пример 2-амино-имидацолона 5:

²⁵ (5Z)-5-бензо[1,3]диоксол-5-илметилен-1-метил-2-пропиламино-3,5-дигидроимидазол-4-он (Ar^1 представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил, R^1 представляет Me , R^3 представляет $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Выход 48%. Желтый порошок, т.пл. 190–192°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ: 1,02 (т, 3H, J =7,4 Гц); 1,74 (сект, 2H, J =7,3 Гц, NHCH_2CH_2); 3,11 (с, 3H, NMe); 3,54 (т, 2H, J =6,2 Гц, $\text{NHCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 4,95 (ушир.с, 1H, NH); 5,98 (с, 2H); 6,62 (с, 1H, =CH); 6,81 (д, 1H, J =8,1 Гц); 7,34 (дд, 1H, J =8,1 Гц; 1,4 Гц); 7,99 (д, 1H, J =1,2 Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ: 11,5 (кв. т, J =126; 4,0 Гц, $\text{NC}_2\text{H}_4\text{Me}$); 22,8 (т.кв, J =135; 3,7 Гц, NCH_2CH_2); 25,2 (кв, J =140 Гц, NMe); 43,7 (т.кв, J =122 Гц; 7,0 Гц, NHCH_2); 101,1 (т, J =173 Гц, C-7'); 108,4 (д, J =164 Гц, C-2'); 110,3 (дт, J =166; 7,1 Гц; C-6); 116,8 (дт, J =157 Гц; 3,5 Гц); 126,1 (дт, J =163; 6,2 Гц; C-6'); 130,2 (д, J =7,8 Гц; C-5'); 138,1 (с, C-5); 147,6 (м, C-3'); 147,7 (м, C-4'); 157,2 (м, C-4); 170,4 (с.м, C-2). MCBP, m/z: 287,1279 (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: 287,1270).

РЕАКЦИЯ Е:



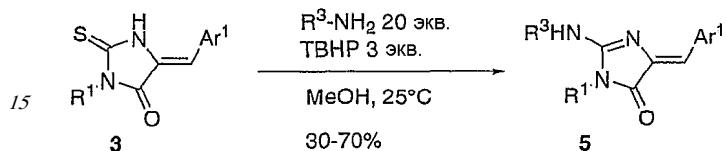
Общий способ осуществления: К раствору 0,2 ммоль 2-амино-имидазола 5 (R^3 представляет H , R^1 представляет Me) в ТГФ (2 мл) добавляют при $0^\circ C$ триэтиламин (2 эквив.), затем - хлорангидрид кислоты (1,5 эквив.). Реакционную смесь перемешивают при $25^\circ C$ в течение 12 часов. Затем раствор выпаривают при пониженном давлении, и остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле, используя смесь $AcOEt/циклогексан$ (9/1) в качестве элюента.

Пример соединения 6:

5 N-[(4Z)-4-бензо[1,3]диоксол-5-илметилен-1-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил]-2,2-диметилпропанамид (Ar¹ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил, R¹ представляет Me, R₄ представляет C(CH₃)₃).

10 Выход 50%. Желтый порошок, т. пл. 145-147°C. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,28 (с, C(CH₃)₃, 9Н); 3,24 (с, CH₃, 3Н); 6,05 (с, OCH₂O, 2Н); 6,76 (с, =CH, 1Н); 6,92 (д, J=8,0 Гц, H_{ap}, 1Н); 6,93 (с, H_{ap}, 1Н); 7,01 (д, J=8,0 Гц, H_{ap}, 1Н). ¹³С ЯМР (75 МГц, 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; 179,2. MCBP, m/z: 329,1377 (вычислено для C₁₇H₁₉N₃O₄: 329,1375).

РЕАКЦИЯ F:



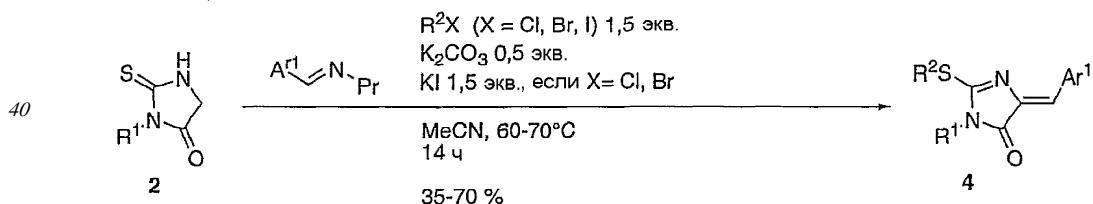
20 Общий способ осуществления: К раствору 3 (0,80 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляют 3 эквивалента трет-бутилгидропероксида ТВНР (70% водный раствор), затем 20 эквивалентов амина. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 дней. Затем раствор выпаривают при пониженном давлении, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, используя смесь CH₂Cl₂/MeOH (94/6) в качестве элюента.

25 Пример соединения 5:

(5Z)-5-бензо[1,3]диоксол-5-илметилен-1-метил-2-этиламино-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он (Ar¹ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил, R³ представляет Et, R¹ представляет H).

30 Выход 40%. Желтый порошок, т. пл. 222-224°C. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (т, J=6,9 Гц, CH₃, 3Н); 3,34 (м, CH₂, 2Н); 6,02 (с, OCH₂O, 2Н); 6,23 (с, =CH, 1Н); 6,90 (д, J=8,1 Гц, H_{ap}, 1Н); 7,20 (шири.с, NH, 1Н), 7,38 (д, J=8,1 Гц, H_{ap}, 1Н), 7,93 (с, H_{ap}, 1Н); 10,68 (шири.с, NH, 1Н). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-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. MCBP, m/z: 259,0959 (вычислено для C₁₃H₁₃N₃O₃: 259,0957).

РЕАКЦИЯ G:



45 Общий способ осуществления: Суспензию, состоящую из 5 ммоль альдимина Ar¹CH=N-Pr, 5 ммоль тиогидантоина 2 (R¹ представляет Me, Bu, Ph), 7,5 ммоль галогеналкана R²X, 0,345 г (2,5 ммоль) карбоната калия и необязательно 1,25 г (7,5 ммоль) KI (если применяют галогенпроизводное R²X, где X представляет Cl, Br) в 10 мл ацетонитрила нагревают 14 часов при температуре, близкой к температуре кипения 50 галогеналкана R²X (T_{эксп.} = T_{кип.} R²X - 10°C). Растворитель реакции затем удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении. Твердое вещество, полученное после выпаривания, растирают с дихлорметаном (10 мл/г продукта), затем нерастворимые неорганические соли удаляют фильтрацией через бумагу. После выпаривания

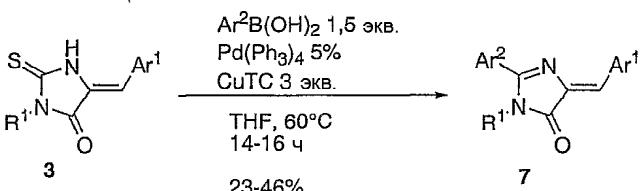
филtrата неочищенную реакционную среду обрабатывают (1 г/10 мл) смесью пентан/этанол (1/1). Осаждается ожидаемый продукт 4, затем его отделяют на фильтре из спеченного стекла с пористостью № 4 и сушат в эксикаторе при частичном разрежении.

5 Пример соединения 4:

(5Z)-5-(1,3-бензодиоксол-5-илметилен)-3-метил-2-(этилтио)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он (Ar^1 представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил, R^1 представляет Me , R^3 представляет Et):

10 Выход 40%. Желто-оранжевый порошок, т. пл. 152-154°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,55 (т, 3Н, $J=7,4$ Гц, SCH_2CH_3); 3,17 (с, 3Н, NCH_3); 3,40 (кв, 2Н, $J=7,4$ Гц, SCH_2CH_3); 6,00 (с, 2Н, OCH_2O); 6,82 (д, 1Н, $J=8,1$ Гц, Н-5); 6,83 (с, 1Н, =CH); 7,37 (дд, 1Н, $J=8,1$; 1,0 Гц, Н-6); 8,05 (с, 1Н, Н-2). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 14,7 (SCH_2CH_3); 15 25,6 (SCH_2CH_3); 26,9 (NCH_3); 101,8 (OCH_2O); 108,8 (С-5); 111,2 (С-2); 124,0 (=CH); 128,4 (С-6); 129,5 (С-1); 137,5 (NC=C); 148,3 (С-4); 149,5 (С-3); 164,1 (С-S); 170,3 (C=O). MCBP, m/z: найдено 290,0730 (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 290,0725, M^+).

РЕАКЦИЯ Н:



25 Общий способ осуществления: Раствор, состоящий из (5Z)-5-арилидентиогидантиона 3 (1 эквивалент), бороновой кислоты $\text{Ar}^2\text{B}(\text{OH})_2$ (1,5 эквивалента), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 мольн. %) и CuTC (3 эквивалента) в безводном ТГФ (0,06 М) вносят в пробирку Шленка. Реакционную смесь выдерживают при кипячении с обратным холодильником в ТГФ в течение ночи при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную среду экстрагируют дихлорметаном (2 раза). Органическую фазу промывают раствором гидросульфата натрия (1М), затем - насыщенным раствором хлорида натрия, и, наконец, раствором гидрокарбоната натрия (1М). Органическую фазу сушат над MgSO_4 , фильтруют через бумагу, и фильтрат концентрируют на роторном испарителе при разрежении. К остатку выпаривания добавляют горячий диэтиловый эфир. После охлаждения кристаллы отделяют фильтрацией на фильтре из спеченного стекла с пористостью № 4 при частичном разрежении, затем очищают 30 хроматографией на силикагеле смесью циклогексан-этилацетат (70/30) в качестве элюента. Хроматографическую фракцию затем концентрируют на роторном испарителе, сушат при частичном разрежении, что приводит к ожидаемому продукту 7.

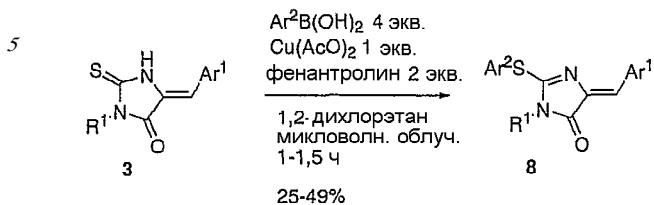
35 Пример соединения 7:

40 (5Z)-5-(1,3-бензодиоксол-5-илметилен)-3-метил-2-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он (Ar^1 представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил, R^1 представляет Me , R^3 представляет C_6H_5):

45 Выход 46%. Желтый порошок, т. пл. 209-211°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3,35 (с, 3Н, NCH_3); 6,01 (с, 2Н, OCH_2O); 6,84 (д, 1Н, $J=8,1$ Гц, Н-5'); 7,16 (с, 1Н, C=CH); 7,47 (дд, 1Н, $J=8,1$ Гц, $J=1,2$ Гц, Н-6'); 7,53 (м, 3Н, Н-3", Н-4"); 7,84 (дд, 2Н, $J=7,4$ Гц, $J=2,2$ Гц, Н-2"); 8,14 (д, 1Н, $J=1,2$ Гц, Н-2'). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 29,1 (NMe); 101,5 (OCH_2O); 108,5 (С-5'); 111,5 (С-2'); 128,7 (С-2"); 128,8 (С-3"); 128,8 (C=CH); 129,0 (С-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). MCBP, m/z: 306,0995 (вычислено для $C_{18}H_{14}N_2O_3$: 306,10044).

РЕАКЦИЯ I:



10 Общий способ осуществления: 0,4 ммоль (5Z)-5-арилидентиогиданттоина 3, 1,6
ммоль (4 эквивалента) бороновой кислоты, 0,4 ммоль (1 эквивалент) CuOAc₂, 0,8
ммоль (2 эквивалента) фенантролина и 4 мл дихлорэтана помещают в микроволновый
реактор в форме цилиндра (Ø 2,8 см). Этот реактор затем помещают в
15 микроволновую печь, снабженную лопастной системой перемешивания. Смесь
облучают в течение 60-90 минут при 80°C (ступенчато по 2 минуты) при
максимальной мощности 300 Ватт (микроволновая печь Prolabo). После охлаждения
до температуры окружающей среды реакционную смесь затем концентрируют на
роторном испарителе при частичном разрежении. Ожидаемый продукт 8 очищают на
20 алюмогеле, элюируя смесью пентан-этилацетат (85/15), с последующим вымыванием
пентаном.

Пример соединения 8:

(5Z)-5-(1,3-бензодиоксол-5-илметилен)-3-метил-2-(фенилтио)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он (Ar^1 представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил, R^1 представляет Me , Ar^2 представляет C_6H_5):

Выход 49%. Желтый порошок, т. пл. 171-173°C. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ : 3,22 (с, 3Н, NCH_3); 6,03 (с, 2Н, OCH_2O); 6,77 (с, 1Н, $\text{C}=\text{CH}$); 6,82 (д, 1Н, $J=8,1$ Гц, Н-5'); 7,36 (дд, 1Н, $J=8,1$ Гц, $J=1,2$ Гц, Н-6'); 7,56 (д, 1Н, $J=1,7$ Гц, Н-2'); 7,58 (д, 2Н, $J=1,7$ Гц, Н-2"); 7,78 (м, 2Н, Н-3"); 7,83 (д, 1Н, $J=1,3$ Гц, Н-4"). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6) δ : 26,6 (NMe); 101,5 (OCH_2O); 108,5 (C-5'); 109,9 (C-2'); 123,4 ($\text{C}=\text{CH}$); 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 ($\text{C}=\text{CH}$); 147,5 (C-4'); 148,9 (C-3'); 162,8 ($\text{C}=\text{N}$); 168,5 ($\text{C}=\text{O}$). MCBP, m/z: 338,0738 (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 338,07251).

Высвобождение активности киназы Dyr1Ka

Биохимические реактивы

Ортovanадат натрия, ЭГТА, Mops, β -глицерофосфат, фенилфосфат, 40 дитиотреит (DTT), глутатион-агароза, глутатион, нитрофенилфосфат, основный белок миелина, полученный от Sigma Chemicals. [γ - ^{33}P]-АТФ, предоставленный Amersham.

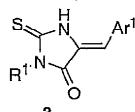
Получение киназы DYS1KA и высвобождение ее ферментной активности

45 Рекомбинантную DYR1KA крысы пересаживают в *E. coli* как белок слияния GST. Ее очищают афинной хроматографией на шариках иммобилизованного глутатиона (элюирование свободным глутатионом). Киназу дозируют на тампоне C (60 мМ β -глициерофосфата, 15 мМ п-нитрофенилфосфата, 25 мМ Mops (pH 7,2), 5 мМ EGTA, 15 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 1 мМ ванадата натрия, 1 мМ фенилфлосфата) с 1 мг основного белка миелина/мл, в присутствии 15 мкМ [γ -³³P]-АТФ (3000 Ки/ммоль; 10 мКи/мл) в 50 конечном объеме 30 мл. Через 30 минут инкубации при 30°C аликовты по 25 мкл супернатанта наносят на фосфоцеллюлозные фильтры Whatman P81, и фильтры промывают 5 раз в растворе фосфорной кислоты (10 мл/л воды). Затем радиоактивность, которую содержит субстрат, удерживаемую на влажных фильтрах,

подсчитывают в присутствии сцинтиляционной жидкости ASC (Amersham). Вычитают величину радиоактивности для свидетелей, и активности выражают в % максимального значения, то есть полученного в отсутствии ингибитора. Значения IC₅₀ вычисляют, исходя из кривых доза-ответ, и приводят в мкМ.

5 Результаты приведены в таблице 2 ниже:

Таблица 2

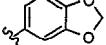
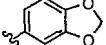
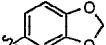
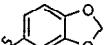
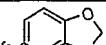
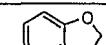
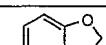
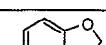
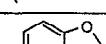
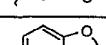
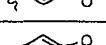
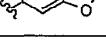
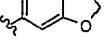
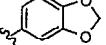
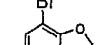
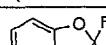
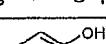
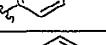
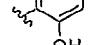
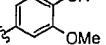
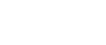
10	 3				
	Молекулярная ссылка	IC ₅₀ DYRK1A (мкМ)	R ¹	Ar ¹	Использованная реакция
15	JR361	>10	n-Bu		B
	JR370	>10	Ph		B
	FC071	2,6	H		B
20	ST341	>10	Me		B
	ST279	>10	H		B
	ST089	>10	Me		B
25	ST076	>10	Me		B
	ST169	>10	Me		B
	ST202	>10	H		B
	ST227	66	H		B
30	ST229	65	H		B
	ST197	>10	Me		B
	ST195	>10	H		B
35	ST223	>10	Me		B

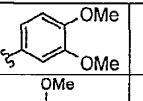
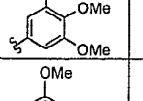
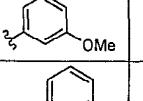
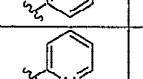
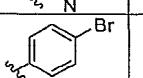
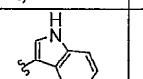
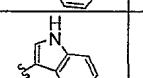
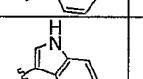
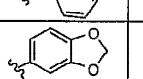
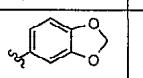
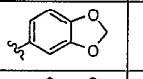
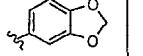
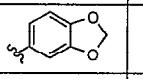
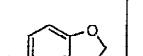
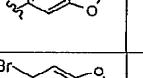
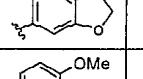
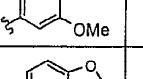
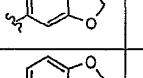
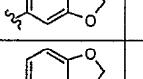
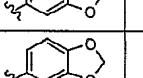
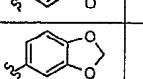
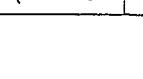
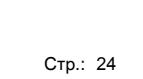
Ссылки:

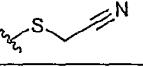
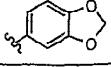
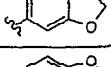
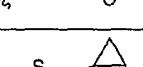
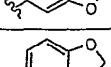
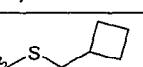
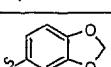
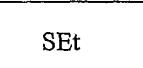
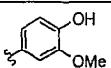
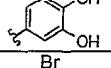
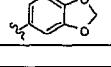
1: Microwave mediated solventless synthesis of new derivatives of marine alkaloid Leucettamine B. Jean Rene Cherouvrier, Francois Carreaux, Jean Pierre Bazureau, Tetrahedron Letters 2002, 43, 3581-3584.

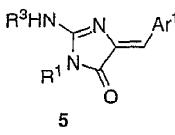
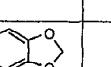
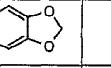
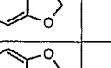
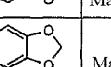
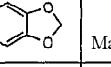
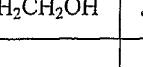
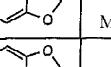
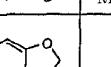
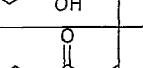
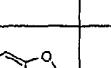
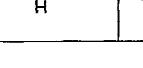
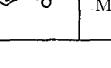
2: The isolation and synthesis of polyandrocarpamines A and B. Two new 2-aminoimidazolone compounds from the Fijian ascidian, Polyandrocarpa sp. Rohan A. Davis, William Aalbersberg, Semisi Meo, Rosan Moreira da Rocha, Chris M. Ireland, Tetrahedron 2002, 58, 3263-3269.

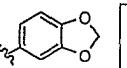
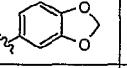
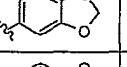
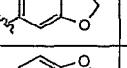
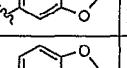
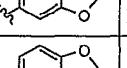
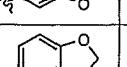
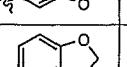
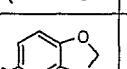
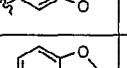
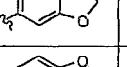
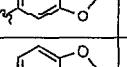
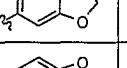
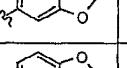
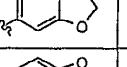
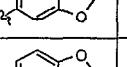
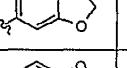
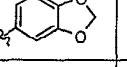
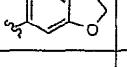
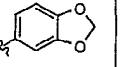
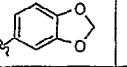
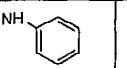
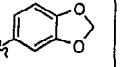
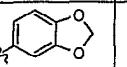
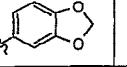
5

Молекуляр- ная ссыпка	IC_{50} DYRK1A (мкМ)	R^1	SR^2	Ar^1	Использован- ная реакция	
					4	
10	ST099	6,8	Me	SM ₂		C
	SB26	1,4	Me	SEt		G
15	ST094	1,8	Me	Sn-Pr		C
	ST097	1,3	Me	Si-Pr		C
20	SB14	3,4	Me			G
	SB16	0,9	Me			G
25	ST211	0,47	Me			C
	ST381	0,44	Me	SCH ₂ CH ₂ Cl		C
30	ST101	2,3	Me	Sn-Bu		C
	ST102	1,5	Me			C
35	SA197	2,5	Me			C
	JR404	5,8	Me			C
40	SB28	5,7	Me	SBn		G
	ST342	>10	Me	SEt		C
45	ST091	>10	Me	SEt		C
	ST078	6,7	Me	SM ₂		C
50	JR159	>10	Me	SM ₂		C
	ST170	>10	Me	SEt		C

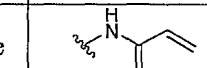
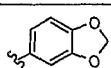
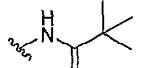
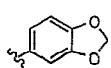
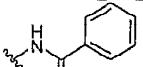
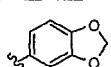
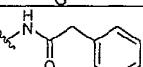
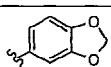
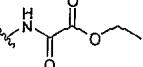
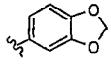
	SB55	>10	Me	SEt		G
5	JR161	>10	Me	SMe		C
	SB56	>10	Me	SEt		G
10	JR158	>10	Me	SMe		C
	JR160	>10	Me	SMe		C
15	JR162	>10	Me	SMe		C
	FB08	>10	Me	SEt		C
20	FB14	>10	Me	Sn-Pr		C
	FB17	>10	Me	Sn-Bu		C
25	JR448	>10	n-Bu	SMe		C
	SB05	>10	n-Bu	SEt		G
30	SB25	>10	n-Bu			G
	SB22	>10	n-Bu			G
35	SB10	>10	n-Bu	SBn		G
	SB60	>10	n-Bu			G
40	SB80	>10	n-Bu	SEt		G
	SB58	>10	n-Bu	SEt		G
45	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
5	ST124	0,59	H	<i>Sn</i> -Bu		C
	ST164	0,65	H			C
10	ST130	0,5	H			C
	ST142	0,78	H			C
15	ST240	2,6	H	SEt		C
	ST286	>10	H	SEt		C
	ST280	>10	H	SEt		C

20	 <p>5</p>					
25	Молекуляр- ная ссыпка	IC_{50} DYRK1A (мкМ)	R^1	NHR^3	Ar^1	Использован- ная реакция
	FC077	4,7	Me	NH ₂		F
	FC084	2,7	Me	NHMe		F
30	FC088	0,9	Me	NHEt		F
	FCJR405	2,3	Me	NH <i>n</i> -Pr		D Масляная баня
	FCJR232	1,3	Me	NHi-Pr		D Масляная баня
35	FCFD13	1,6	Me			D Масляная баня
	MADE40	0,73	Me	NHCH ₂ CH ₂ OH		D Микроволн.
40	MADE26	>10	Me			D Микроволн.
	MADE47	0,79	Me			D Микроволн.
45	MADE24	>10	Me			D Микроволн.

	IA24	>10	Me	NHAc		E
5	FCJR457	1,8	Me	NH <i>n</i> -Bu		D Масляная баня
	FCFD24	>10	Me	NH <i>i</i> -Bu		D Масляная баня
10	FC107	0,98	Me			F
	SA142	1,3	Me			D Масляная баня
15	FC103	1,2	Me			F
	ST025	1,7	Me	NH <i>i</i> -Am		D Масляная баня
20	MADE23	3	Me			D Микроволн.
	MADE10	1,4	Me			D Микроволн.
25	MADE9	0,69	Me			D Микроволн.
	MADE32	0,4	Me	NHC ₆ H ₅		D Микроволн.
30	MADE8	0,38	Me			D Микроволн.
	MADE33	0,94	Me			D Микроволн.
35	MADE30	0,37	Me			D Микроволн.
	MADE29	0,19	Me			D Микроволн.
40	MADE39	0,27	Me			D Микроволн.
	MADE37	0,23	Me			D Микроволн.
45	MADE36	0,26	Me			D Микроволн.
	MADE42	0,43	Me			D Микроволн.
	MADE35	0,42	Me			D Микроволн.
50	MADE34	0,86	Me			D Микроволн.
	FC097	1,4	Me	NHBn		F
	MADE12	4,6	Me			D Микроволн.

5

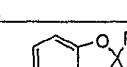
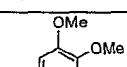
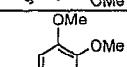
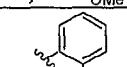
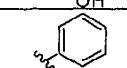
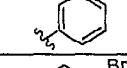
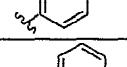
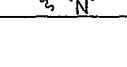
Молекуляр- ная ссылка	IC_{50} DYRK1A (мкМ)	R^1	$NHCOR^4$	Ar^1	Использован- ная реакция
					6
IA32	15	Me			E
IA31	3,4	Me			E
IA33	>10	Me			E
IA25	>10	Me			E
IA35	>10	Me			E

10

15

20

25

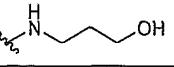
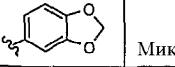
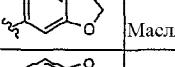
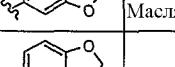
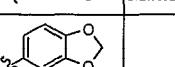
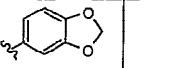
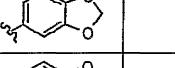
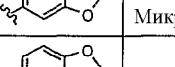
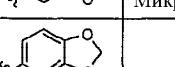
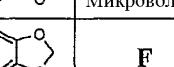
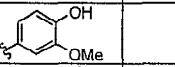
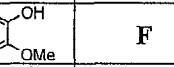
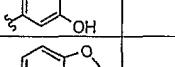
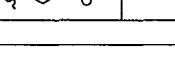
Молекуляр- ная ссылка	IC_{50} DYRK1A (мкМ)	R^1	NHR^3	Ar^1	Использован- ная реакция
					5
ST092	>10	Me	NH n -Pr		D Масляная баня
FCFD14	>10	Me	NH n -Pr		D Масляная баня
FC104b	>10	Me	NH i -Pr		D Масляная баня
FCFD11	>10	Me	NH n -Pr		D Масляная баня
FCFD08	>10	Me	NH n -Pr		D Масляная баня
FC095	>10	Me	NH i -Pr		D Масляная баня
FC092	>10	Me	NH n -Pr		D Масляная баня
FC109	>10	Me	NH i -Pr		D Масляная баня

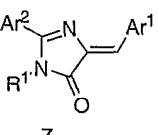
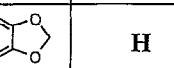
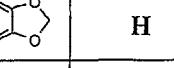
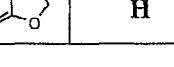
30

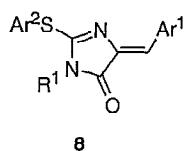
35

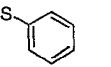
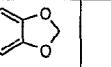
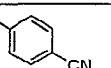
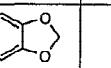
40

45

5	SA164	>10	<i>n</i> -Bu			D Микроволн.
JR442	JR442	>10	<i>n</i> -Bu	NH <i>n</i> -Pr		D Масляная баня
FCJR464	FCJR464	>10	<i>n</i> -Bu	NH <i>n</i> -Bu		D Масляная баня
JR445	JR445	>10	Ph	NH <i>n</i> -Pr		D Масляная баня
10	FC085	1,7	H	NHMe		F
FC090	FC090	1,1	H	NH <i>t</i> Et		F
15	FC126	0,89	H	NH <i>n</i> -Pr		F
MADE44	MADE44	0,071	H			D Микроволн.
MADE48	MADE48	0,084	H			D Микроволн.
20	FC114	0,5	H			F
ST325	ST325	0,17	H	NH ₂		F
25	ST326	>10	H	NH ₂		F
ST033	ST033	0,3	Me			F

30	 7					
35	Молекуляр- ная ссылка	IC_{50} DYRK1A (мкМ)	R^1	Ar^2	Ar^1	Использован- ная реакция
	NL39	3,2	Me	Ph		H
40	NL96	0,43	Me	C ₆ H ₅ -pOH		H
	NL88A	0,22	Me			H



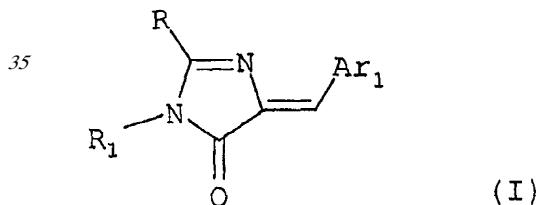
Молекуляр- ная ссылка	IC ₅₀ DYRK1A (мкМ)	R ¹	SAr ²	Ar ¹	Использован- ная реакция
ST379	1,9	Me			I
ST385	>10	Me			I

Ссылки:

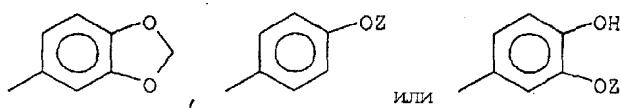
- 1: Microwave mediated solventless synthesis of new derivatives of marine alkaloid Leucettamine B. Jean Rene Cherouvrier, Francois Carreaux, Jean Pierre Bazureau, Tetrahedron Letters 2002, 43, 3581-3584.
- 2: Parallel solution phase synthesis of 2-alkylthio-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one by one-pot three component domino reaction. Steven Renault, Sarah Bertrand, Francois Carreaux*, Jean Pierre Bazureau*. Journal of Combinatorial Chemistry 2007, 9, acceptee pour publication (attente d'autorisation pour ACS en ASAP).
- 3: Synthesis of the marine alkaloid Leucettamine B, Nathalie Roue, Ian Bergman, Tetrahedron 1999, 55, 14729-14738.
- 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.

Формула изобретения

1. Производные имидазолонов для применения в качестве лекарственных средств, которые являются ингибиторами киназы, отличающиеся тем, что указанные производные соответствуют формуле (I)



в которой: R₁ представляет C₁-C₃ алкильный радикал или атом водорода, и/или арильный радикал, Ar₁ выбран из



R представляет группу R₂-S-, R₂ таким образом выбран из радикалов типа T₁-(CH₂)_n, где n=0, 1, 2 или 3, и T₁ представляет металльный, винильный, алкильный, алкинильный, нитрильный, C3- или C4-циклоалкильный радикал, hal, Z-O, Z-CO, где Z представляет C1-C3 алкил, или hal, hal представляет F, Cl, Br или I, или группу CCl₃, или

группу R₃-NH-, R₃ таким образом выбран из радикалов типа T₂-(CH₂)_n, где n=0, 1 или 2, и T₂ представляет метильный, винильный радикал, Z-O, Z-CONH-, -CH-(OZ)₂,

ZCO,

где Z представляет H или C1-C4 линейный или разветвленный алкил, NH₂, C3-циклоалкил, арил, замещенный арил, или R₃ представляет H, или группу R₄-CONH-, R₄ таким образом выбран из C3-C5 разветвленного алкила, или Ar₂⁻ или Ar₂-S-, Ar₂ выбран из фенильного радикала, замещенного фенила или бензодиоксолила;

и имеют IC₅₀ менее 5 мкМ.

2. Производные по п.1, отличающиеся тем, что имеют IC₅₀ менее 1 мкМ и соответствуют формуле (I), в которой

R₁ представляет H или CH₃,

Ar₁ представляет радикал



R₂ представляет

группу R₂-S-, R₂ таким образом выбран из радикалов типа T₁-(CH₃)_n,

где T₁ представляет метильный, алкинильный, нитрильный радикал, hal, CH₃O, циклопропил или циклобутил, n=0, 1, 2 или 3, hal представляет атом галогена или группу CCl₃,

25 или

группу R₃-NH-, R₃ таким образом выбран из радикалов типа T₂-(CH₂)_n,

где T₂ представляет C₃-алкил, OH, циклопропил, n=0, 1 или 2, фенил, фенил,

замещенный OH, OCH₃, COOH и OH, CH₂OH, CH(CH₃, OH), CH₂-CH₂OH, CH₂-COOH, бензодиоксолил, или R₃ представляет H,

или

группа Ar₂ выбрана из пара-гидроксифенильной или бензодиоксолильной группы.

3. Производные по п.1 или 2, отличающиеся тем, что они

выбраны из производных формулы (I), в которых R представляет R₂-S;

35 R₂ представляет CH₂C≡CH; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₂ представляет CH₂C≡N; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 3-бензодиоксол-5-ил;

40 R₂ представляет CH₂CH₂Cl; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₂ представляет CH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₂ представляет CH₂CH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

45 R₂ представляет CH₂CH₂CH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₂ представляет CH(CH₃)₂; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

50 R₂ представляет CH₂C≡N; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₂ представляет CH₂(CH₂)₂CH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

5 R₂ представляет CH₂CH₂OCH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

6 R₂ представляет CH₂T₁, где T₁ представляет циклопропил; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

7 R₃ представляет CH₂T₁, где T₁ представляет циклобутил; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

8 R представляет R₃-NH-;

9 R₃ представляет CH₂CH₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

10 R₃ представляет CH₂CH₂OH; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

11 R₃ представляет CH₂T₁, где T₁ представляет циклопропил; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

12 R₃ представляет CH₂CH₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

13 R₃ представляет o-HO-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

14 R₃ представляет C₆H₅; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

15 R₃ представляет p-HO-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

16 R₃ представляет p-HO-m-HO₂C-C₆H₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

17 R₃ представляет p-m-OCH₂O-C₆H₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

18 R₃ представляет p-CH₃-C₆H₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

19 R₃ представляет HOCH₂CHOHCH₂; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

20 R₃ представляет p-m-OCH₂CH₂O-C₆H₃; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

21 R₃ представляет p-CH₂O-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

22 R₃ представляет m-HOCH₂-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

23 R₃ представляет m-HOCH(CH₃)-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

24 R₃ представляет p-HOCH₂CH₂-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

25 R₃ представляет p-HO₂CCH₂O-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

26 R₃ представляет CH₂CH₂CH₃; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

27 R₃ представляет CH₂T₁, где T₁ представляет циклопропил; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

28 R₃ представляет C₆H₅; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

29 R₃ представляет p-HO-C₆H₄; R₁ представляет H; Ar₁ представляет 1,3-бензодиоксол-5-ил;

R₃ представляет H; R₁ представляет H; Ar₁ представляет п-HO-м-MeO-C₆H₃;

R представляет Ar₃;

Ar₂ представляет п-HO-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-
5 бензодиоксол-5-ил;

Ar₂ представляет п-м-OCH₃O-C₆H₄; R₁ представляет Me; Ar₁ представляет 1,3-
бензодиоксол-5-ил.

4. Фармацевтические композиции, отличающиеся тем, что они включают
терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного производного по
10 любому из пп.1-3.

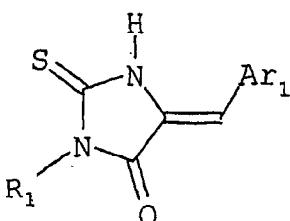
5. Фармацевтические композиции по п.4, предназначенные для лечения
нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера и других
таупатий.

6. Фармацевтические композиции по п.4, предназначенные для лечения болезни
15 Пика.

7. Фармацевтические композиции по п.4, предназначенные для лечения трисомии 21.

8. Применение производных имидазолона по любому из пп.1-3 в качестве
ингибиторов DYRK1A.

20 9. Способ получения производных имидазолона формулы I по любому из пп.1-3,
отличающийся тем, что он включает применение арилиденового производного
тиогидантоина, соответствующего формуле 3



(3)

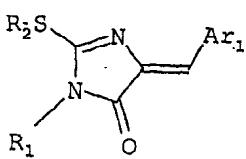
30 в которой R₁, Ar₁ определены выше,

и тем, что для получения производных имидазолона формулы I, в которых R
представляет R₂-S, указанный способ включает реакцию производного
тиогидантоина 3 с галогенпроизводным 3' формулы

35 R₂ X (3')

где X представляет Cl, Br или I,

в условиях, позволяющих получить производное имидазолона 4 формулы

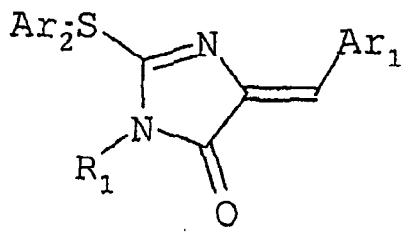


(4)

45 в которой R₁, R₂, Ar₁ определены выше,

и тем, что для получения производных имидазолона формулы (I), в которой R
представляет Ar₂-S-, где R₂ является арильной группой, указанный способ включает
реакцию производного тиогидантоина 3 с арилбороновой кислотой 7' формулы
Ar₂-B(OH)₂, (7)

50 в условиях, позволяющих перейти к производным формулы 8



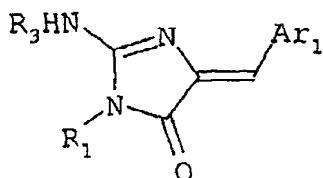
(8)

и тем, что для получения производных имидазолона, в которых R представляет $R_3\text{-NH-}$, указанный способ включает

реакцию производного гидантоина 3 с амином 4'

$$R_3-NH_2 \quad (4')$$

в условиях, позволяющих получить производное имидазолона 5 формулы



(5)

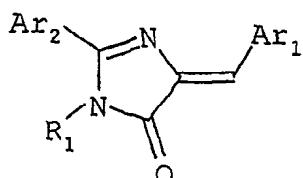
20 в которой R_1 , R_3 , Ar_1 определены выше,

и тем, что для получения производных имидазолона, в которых R представляет

Ar₂-, указанный способ включает реакцию производного тиогидантиона формулы 3 с арилбороновой кислотой 7'

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

25 в условиях, получающих получить производное имидазолона 1

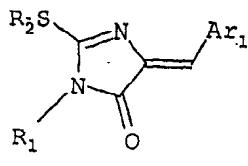


(7)

в которой R_1 , Ar_1 и Ar_2 определены выше,

35 10. Способ получения производных имидазолона формулы (I), в которой для получения производных имидазолона, в которых R представляет R_3NH -, указанный способ включает

реакцию производного имидазолона формулы 4

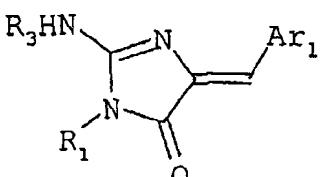


(4)

с амином 4' формулы

45 R₃-NH₂ (4')

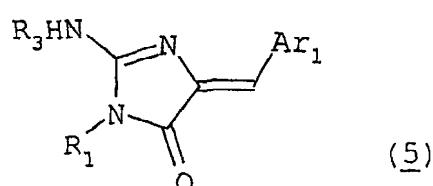
в условиях, позволяющих получить производное имидазолона 5 формулы



(5)

в которой R_1 , R_3 , Ar_1 определены выше.

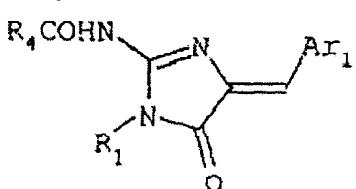
11. Способ получения производных имидазолона формулы (I), в которой R представляет R_4CONH- , указанный способ включает реакцию производного имидазолона 5 формулы



с хлорангидридом кислоты 5' формулы



в условиях, позволяющих получить производное имидазолона 6 формулы



в которой R_1 , R_4 , Ar_1 определены выше.

25

30

35

40

45

50