



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101784542 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 02

(21) 申请号 200880103961. 8

代理人 柳冀

(22) 申请日 2008. 08. 01

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 405/06 (2006. 01)

0705632 2007. 08. 01 FR

C07D 405/14 (2006. 01)

C07D 233/96 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4166 (2006. 01)

2010. 02. 22

A61K 31/4178 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

审查员 赵贞贞

PCT/FR2008/001152 2008. 08. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/050352 FR 2009. 04. 23

(73) 专利权人 雷恩第一大学

地址 法国雷恩

专利权人 国家科研中心

(72) 发明人 F·卡罗 J-P·巴聚罗 S·雷诺

L·梅杰 O·洛扎赫

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

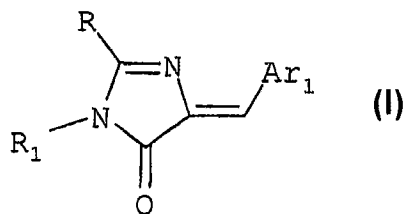
权利要求书4页 说明书26页 附图1页

(54) 发明名称

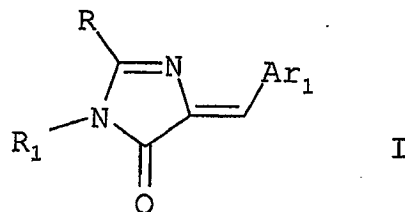
咪唑酮衍生物、制备方法及生物用途

(57) 摘要

作为药物的式 (I) 的咪唑酮衍生物, 其中
 $R_1 = H, C1 \text{ 至 } C5 \text{ 烷基}; \text{芳基}, \text{或者 } 5 \text{ 或 } 6 \text{ 元杂环基团}; Ar_1 = \text{任选取代的芳基}; \text{或者芳族杂环};$
 $R = R_2-S-, R_3-HN-, R_4COHN \text{ 或 } Ar_2,$ 其中 $-R_2 =$
 $C1-C5 \text{ 烷基}, \text{乙烯基或乙炔基 } -C1-C5 \text{ 烷基}, \text{腈或腈 } -C1-C5 \text{ 烷基}, \text{芳基}, \text{苄基}, \text{任选地取代}; -R_3 =$
 以上给出的含义; 并且 $Ar_2 = \text{取代或未取代的芳基}。$



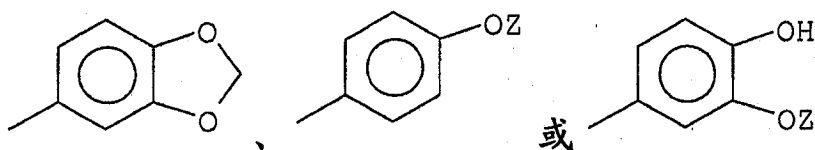
1. 用作药物的咪唑酮衍生物,其特征在於所述衍生物对应於式 (I)



其中:

-R₁ 代表 C1-C3 烷基、氢原子、苯基、取代苯基或苯并二氧杂环戊烷基,所述取代苯基的取代基选自 OH、O(C1-C5 烷基)、COOH 或 (CH₂)_n-OH;

-Ar₁ 选自



-R 代表

• R₂-S- 基团, R₂ 选自 T₁-(CH₂)_n 型基团,其中 n=0、1、2 或 3;并且 T₁ 代表下列基团之一: 乙烯基;C1-C5 烷基;C1-C5 炔基;C1-C5 亚烷基腈;C3 或 C4 环烷基;Z-O, Z-CO, 其中 Z 代表 C1-C3 烷基;hal, 其中 hal 代表 F、Cl、Br 或 I;或 CC1₃ 基团;

或者

• R₃-NH- 基团, R₃ 选自 T₂-(CH₂)_n 型基团,其中 n=0、1 或 2;并且 T₂ 代表下列基团之一: 甲基;乙烯基;ZO, ZO-CO-NH-, -CH-(OZ)₂, ZCO, 其中 Z 代表 H 或线形或支化的 C1-C4 烷基;NH₂;C3 环烷基;苯基、取代苯基或苯并二氧杂环戊烷基,所述取代苯基的取代基选自 OH、O(C1-C5 烷基)、COOH 或 (CH₂)_n-OH;或者 R₃ 为 H;

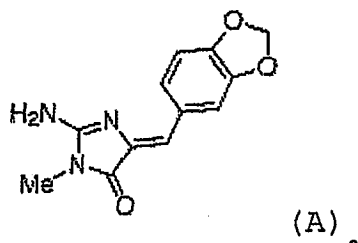
或者

• R₄-CONH- 基团, R₄ 是支化的 C3-C5 烷基,

或者

• Ar₂, Ar₂ 选自苯基、取代苯基或苯并二氧杂环戊烷基,所述取代苯基的取代基选自 OH、O(C1-C5 烷基)、COOH 或 (CH₂)_n-OH;

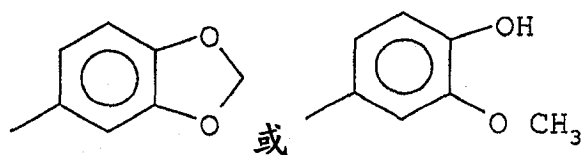
其中不包括下列化合物:



2. 根据权利要求 1 的衍生物,其特征在於它们对应於满足以下条件的式 (I):

-R₁ 代表 H 或 CH₃

-Ar₁ 代表基团



-R 代表

• R_2-S- 基团, R_2 选自 $T_1-(CH_2)_n$ 型基团, 其中 T_1 代表甲基, C1-C5 炔基, C1-C5 亚烷基腈, hal , CCl_3 , CH_3O , 环丙基或环丁基;

或者

• R_3-HN- 基团, R_3 为 H 或者选自 $T_2-(CH_2)_n$ 型基团, 其中 $n = 0, 1$, 或 2 , 并且 T_2 代表 C3 烷基、OH、环丙基, 苯基, 被 OH、 OCH_3 、 $COOH$ 和 OH、 CH_2OH 、 $C(CH_3, OH)$ 、 CH_2-CH_2OH 、 CH_2-COOH 取代的苯基, 或苯并二氧杂环戊烷基,

或者

• 选自对羟基苯基或苯并二氧杂环戊烷基的 Ar_2 。

3. 根据权利要求 1 或 2 的衍生物, 其特征在于它们选自满足以下条件的式 (I) 的衍生物:

$R=R_2S$

$R_2=CH_2C \equiv CH$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_2=CH_2C \equiv N$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_2=CH_2CH_2Cl$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_2=CH_3$; $R_1=H$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_2=CH_2CH_3$; $R_1=H$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_2=CH_2CH_2CH_3$; $R_1=H$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_2=CH(CH_3)_2$; $R_1=H$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_2=CH_2C \equiv N$; $R_1=H$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_2=CH_2(CH_2)_2CH_3$; $R_1=H$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_2=CH_2CH_2OCH_3$; $R_1=H$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_2=CH_2T_1$, 其中 T_1 = 环丙基; $R_1=H$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_2=CH_2T_1$, 其中 T_1 = 环丁基; $R_1=H$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R=R_3NH$

$R_3=CH_2CH_3$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_3=CH_2CH_2OH$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_3=CH_2T_1$, 其中 T_1 = 环丙基; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_3=o-HO-C_6H_4$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_3=C_6H_5$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_3=p-HO-C_6H_4$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_3=p-HO-m-HO_2C-C_6H_3$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_3=p, m-OCH_2O-C_6H_3$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_3=HOCH_2CHOHCH_2$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_3=p, m-OCH_2CH_2O-C_6H_3$; $R_1=Me$; $Ar_1=1, 3-$ 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基

$R_3 = p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷-5-基}$

$R_3 = m\text{-HOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷-5-基}$

$R_3 = m\text{-HOCH(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷-5-基}$

$R_3 = p\text{-HOCH}_2\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷-5-基}$

$R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷-5-基}$

$R_3 = \text{CH}_2\text{T}_1$, 其中 $\text{T}_1 = \text{环丙基}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷-5-基}$

$R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷-5-基}$

$R_3 = p\text{-HO-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷-5-基}$

$R_3 = \text{H}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = p\text{-HO-m-MeO-C}_6\text{H}_3$

$R = \text{Ar}_2$

$\text{Ar}_2 = p\text{-HO-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷-5-基}$

$\text{Ar}_2 = p, m\text{-OCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷-5-基}$ 。

4. 药物组合物,其特征在于其包含治疗有效量的至少一种根据权利要求 1 至 3 任意之一的衍生物。

5. 根据权利要求 4 的药物组合物,其用于治疗神经退行性疾病。

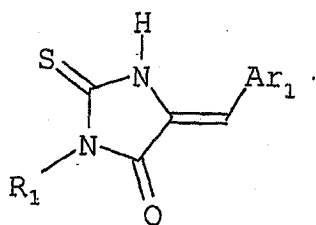
6. 根据权利要求 5 的药物组合物,其用于治疗阿尔兹海默病。

7. 根据权利要求 4 的药物组合物,其用于治疗皮克病。

8. 根据权利要求 4 的药物组合物,其用于治疗 21 三体综合征。

9. 权利要求 1 至 3 任意之一的咪唑酮衍生物在制备用作 DYRK1A 激酶抑制剂的药物中的用途。

10. 权利要求 1 的式 I 咪唑酮衍生物的合成方法,其特征在于它包括使用对应于式 3 的亚芳基海硫因的衍生物



(3)

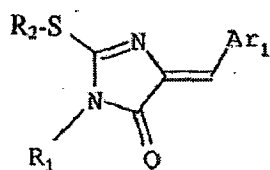
其中 R_1 和 Ar_1 如所述权利要求 1 中所定义,

其中:(1) 为制备其中 $R = R_2\text{S}$ 的咪唑酮衍生物,所述方法包括海硫因衍生物 3 与下式的卤代衍生物 3' 的反应,

$R_2\text{-X}$ (3')

其中 $X = \text{Cl}, \text{Br}$ 或 I , R_2 如权利要求 1 中所述;

该反应进行的条件使得可以获得下式的咪唑酮衍生物 4,



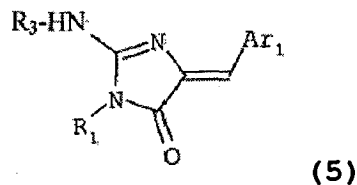
(4)

其中各基团定义如权利要求 1 中所定义；

(2) 为制备其中 $R=R_3HN$ 的咪唑酮衍生物, 所述方法包括
- 或者, 使咪唑酮衍生物 4 与下式的胺 4' 的反应,



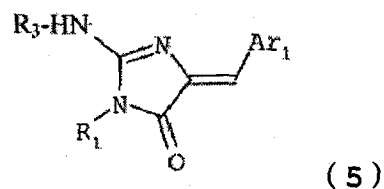
该反应进行的条件使得可以获得下式的咪唑酮衍生物 5 :



其中各基团定义如权利要求 1 中所定义；

- 或者, 海硫因衍生物 3 与胺 4' 的反应；

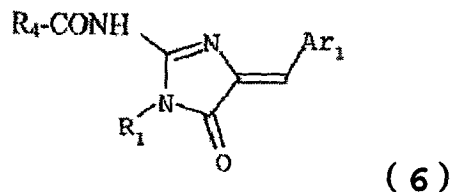
(3) 为制备其中 $R=R_4COHN$ 的式 (I) 的咪唑酮衍生物, 所述方法包括下式的咪唑酮衍生物 5



与下式的酰氯 5'

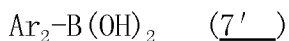


的反应, 该反应进行的条件使得可以获得下式的咪唑酮衍生物 6 :

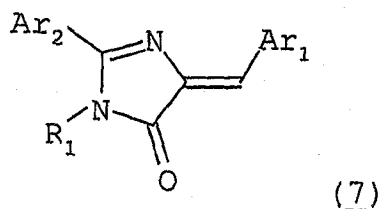


其中各基团定义如权利要求 1 中所定义；

(4) 为制备其中 $R=Ar^2$ 的咪唑酮衍生物, 所述方法包括式 3 的海硫因衍生物与芳基硼酸 7' 的反应,



该反应进行的条件使得可以获得咪唑酮衍生物 7 :



其中各基团定义如权利要求 1 中所定义。

咪唑酮衍生物、制备方法及其生物用途

技术领域

[0001] 本发明涉及咪唑酮衍生物。本发明还涉及其制备方法。

[0002] 本发明还涉及这些衍生物作为激酶抑制剂的生物用途，特别是用于治疗神经退行性疾病（尤其是阿尔兹海默病、皮克病、21 三体综合征）。

背景技术

[0003] 大部分人类病理涉及磷酸化作用的异常，这经常与某些蛋白激酶的调节的异常有关。

[0004] 因此，对这些激酶的有效抑制剂的研究在过去几年中非常活跃。

[0005] 利用在激酶、CDKs、GSK-3 和 CK1 方面的丰富经验，本发明人致力于生产 DYRK1A 激酶（双特异性酪氨酸-磷酸化调节激酶 1A）的选择性抑制剂。

[0006] 这是一种在其酪氨酸 321 上自磷酸化（这导致其活化）并对丝氨酸和苏氨酸残基磷酸化的酶。

[0007] DYRK1A 蛋白激酶基因位于染色体 21 的非常特定的区域，“唐氏综合征临界区域”，它覆盖负责三体表型的大约 20 个基因。很多理由支持这样的假说：DYRK1A 的即使最温和的 (X 1.5) 过度表达也在 21 三体综合征中观察到的脑异常发育中起重要作用。另外，DYRK1A 似乎也与阿尔兹海默病（它出现在系统地发生 21 三体综合征的个体中，并且在约 40 岁后过早地出现）非常相关 (Kimura R 等, 2006。编码于染色体 21 唐氏综合征临界区域中的 DYRK1A 基因连接 β -淀粉样蛋白的生产和阿尔兹海默病中的 τ 磷酸化。Hum Mol Genet. 16, 15-23 ; Ferrer I 等, 2005。结构 Dyrk1A 在阿尔兹海默病、唐氏综合征、皮克病和相关转基因模型中异常表达。Neurobiol Dis. 20, 392-400)。

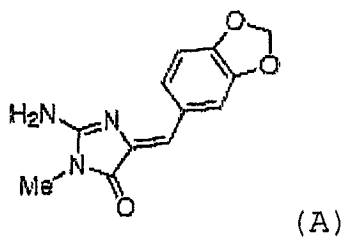
[0008] 已通过基于 GSK-3 晶体结构的 DYRK1A 结构模型上的计算机虚拟筛选来寻找 DYRK1A 抑制剂 (Kim 等, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, Jul. 15 ; 16 (14) : 3712-6)。在该途径中，在选择的 182 种化合物中，仅有 11 种分子表现出抑制活性，其 IC_{50} 从 2.5 到 50 μ M。

发明内容

[0009] 本发明人致力于 DYRK1A 激酶的药理抑制剂的寻找、优化和表征的工作已导致发现了对应于 leucettamine B 的衍生物或类似物的咪唑酮衍生物在这方面构成了 DYRK1A 激酶的选择性的、高效的药理抑制剂。下面的术语“化合物”也将用来总体地指代这些衍生物和类似物。

[0010] Leucettamine B 是式 A 的提取自海绵 *Leucetta microraphis* 的海洋生物碱

[0011]



leucettamine B

[0012] 研究进展导致发明人开发了可以得到一类化合物的合成路线,这类化合物具有对 DYRK1A 很有意义的抑制性能,其具有大部分情况下小于 $50\ \mu\text{M}$ 甚至小于 $10\ \mu\text{M}$,甚至小于 $1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 。

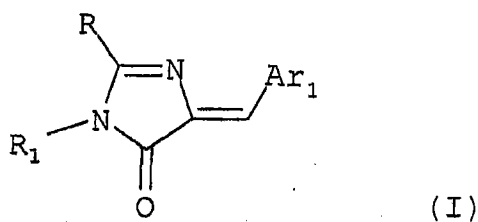
[0013] 本发明因而涉及构成 leucettamine B 的类似物和衍生物的咪唑酮衍生物作为药物的用途。

[0014] 本发明还涉及这些化合物的制备方法。

[0015] 本发明还涉及对应于新的咪唑酮衍生物的化合物,以及它们作为药物活性成分的用途。

[0016] 根据第一方面,本发明因而涉及对应于式 (I) 的咪唑酮衍生物用于制备治疗神经退行性疾病的药物的用途

[0017]



[0018] 其中：

[0019] ● R_1 代表 H,任选取代的线形或支化的 C1 至 C5 烷基;芳基,或者 5 或 6 元杂环基团,该芳基和杂环基团任选地带有有一个或多个相同或不同的、占据任意位置的取代基；

[0020] ● Ar_1 代表任选地具有有一个或多个取代基的芳基,两个相邻的取代基可以形成 5 或 6 元环,该环在必要时是被取代的;或者任选地具有有一个或多个取代基和 / 或与 5 或 6 元芳环耦合的芳香杂环,杂原子选自 N、S 和 O；

[0021] ● R 代表 $\text{R}_2\text{-S-}$ 、 $\text{R}_3\text{-HN-}$ 、 R_4COHN 或 Ar_2 , 其中

[0022] -R_2 = 线形、支化或环状的 C1-C5 烷基;乙烯基或乙炔基-C1-C5 烷基,腈基或腈基-C1-C5 烷基,芳基,苄基,所述基团任选地在一个或多个碳原子上被一个或多个相同或不同的、占据任意位置的基团取代,两个相邻的取代基可以形成 5 或 6 元环,该环在必要时是被取代的,

[0023] -R_3 = 以上给出的含义,并且还可以代表 H；

[0024] -Ar_2 代表取代或未取代的芳基,两个相邻的取代基可以形成 5 或 6 元环,该环任选地被取代。

[0025] 本发明还涉及以上衍生物的外消旋形式,以及它们的独立存在的对映体形式。

[0026] 如实施例所示,以上衍生物更特别地构成 DYRK1A 激酶的选择性抑制剂,其具有小于 $5\ \mu\text{M}$ 、甚至小于 $1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} ,特别有利的衍生物具有小于 $0.1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 。

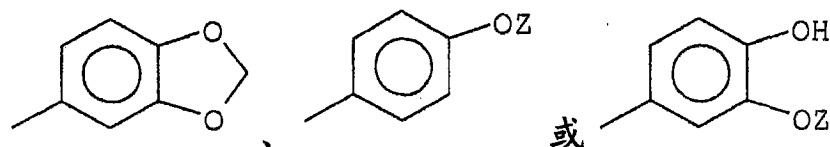
[0027] 在以上式 (I) 中, “芳基”代表苯基或萘基, “杂环”代表具有作为杂原子的 N、O 和 / 或 S 的 5 或 6 元环。R₁、Ar₁、Ar₂ 和 R 的取代基选自 :OH、OZ、COH、COZ、COOH、COOZ、NH₂、NHalc.、N(alc.)₂、NHC00H、NHC00Z, Z 代表线形或支化的 C1-C5 烷基, 芳基, 苄基, 取代的芳基或苄基, 苯并二氧杂环戊烷基, 一个或多个卤素和 / 或 CCl₃ 基团, alc 代表 C1-C3 烷基。

[0028] 本发明更具体地涉及具有小于 5 μM 的 IC₅₀ 且对应于以上式 I 的咪唑酮衍生物作为药物的用途, 其中:

[0029] -R₁ 代表 C1-C3 烷基或氢原子, 和 / 或芳基

[0030] -Ar₁ 选自

[0031]



[0032] -R 代表

[0033] ● R₂-S- 基团, R₂ 选自 T₁-(CH₂)_n 型基团, 其中 n = 0、1、2 或 3 并且

[0034] T₁ 代表甲基, 乙烯基, 烷基, 炔基, 腈, C3 或 C4 环烷基, Z-O, Z-CO, 其中 Z = C1-C3 烷基, 或 hal, 其中 hal 代表 F、Cl、Br 或 I 或 CCl₃ 基团,

[0035] 或者

[0036] ● R₃-NH- 基团, R₃ 选自 T₂-(CH₂)_n 型基团, 其中 n = 0、1 或 2 并且 T₂ 代表甲基, 乙烯基, ZO, ZO-CO, -CH-(OZ)₂, ZCO, 其中 Z = H 或线形或支化的 C1-C4 烷基, NH₂, C3 环烷基, 芳基, 取代芳基, 或者 R₂ = H,

[0037] 或者

[0038] ● R₄-CONH- 基团, R₄ 是支化的 C3-C5 烷基,

[0039] 或者

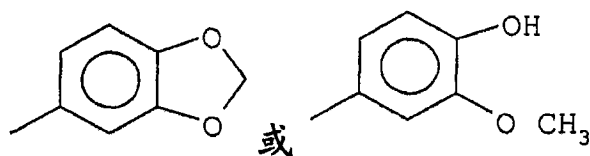
[0040] ● R = Ar₂, Ar₂ 选自苯基、取代苯基或苯并二氧杂环戊烷基。

[0041] 优选地, 本发明涉及具有小于 1 μM 的 IC₅₀ 且对应于式 I 的咪唑酮衍生物作为药物的用途, 其中:

[0042] -R₁ 代表 H 或 CH₃

[0043] -Ar₁ 代表基团

[0044]



[0045] -R₂ 代表

[0046] ● R₂-S- 基团, R₂ 选自 T₁-(CH₂)_n 型基团, 其中 T₁ = 甲基, 炔基, 腈, hal, CH₃O, 环丙基或环丁基, n = 0、1、2 或 3, “hal” 代表卤素原子或 CCl₃ 基团,

[0047] 或者

[0048] ● R₃-HN- 基团, R₃ 选自 T₂-(CH₂)_n 型基团, 其中 T₂ = C3 烷基、OH、环丙基, n = 0、1 或 2, 苯基, 被 OH、OCH₃、COOH 和 OH、CH₂OH、C(CH₃, OH)、CH₂-CH₂OH、CH₂-COOH 取代的苯基, 苯

并二氧杂环戊烷基,或者 $R_3 = H$,

[0049] 或者

[0050] ●选自对羟基苯基或苯并二氧杂环戊烷基的 Ar_2 。

[0051] 在优选的式 (I) 的咪唑酮衍生物组中,

[0052] ●R 代表 R^2S 、 R^3HN 或 Ar^2 ;

[0053] ● R^1 代表 H, 或者线形或支化的 C1-C5 烷基;

[0054] ● R^2 代表 H, 或者线形或支化的, 必要时被一个或多个 OH、C1-C5 烷氧基、 $(CH_2)_n-OH$ 或 $(CH_2)_n-COOH$ 基团取代的 C1-C5 烷基; 或者代表环状基团, 必要时为 $-(CH_2)_n-$ 环烷基类型, 该环烷基基团为 3 至 5 元环且 $n = 1-5$, 该环状基团在必要时被 C1-C5 烷基取代; 或者代表 C1-C5 亚烷基-腈; C1-C5 亚烷基-乙烯基; C1-C5 炔基;

[0055] ● R^3 代表线形或支化的, 必要时被一个或多个 C1-C5 烷氧基、OH 或 COOH 取代的 C1 或 C5 烷基; 或者代表环状基团, 必要时为 $-(CH_2)_n-$ 环烷基类型; 或者代表必要时被一个或多个 $-OH$ 、 $(CH_2)_n-OH$ 、烷氧基或 COOH 取代的苯基; 或苯并二氧杂环戊烷基基团; 或者代表环状基团, 必要时为 $-(CH_2)_n-$ 环烷基类型, 该环烷基为 3 至 5 元环且 $n = 1-5$; NH_2

[0056] ● Ar^1 代表苯并二氧杂环戊烷基基团

[0057] ● Ar^2 代表苯并二氧杂环戊烷基基团或苯基, 后者在必要时被一个或多个 $-OH$ 、烷氧基取代。

[0058] 在另一优选的式 (I) 的咪唑酮衍生物组中,

[0059] ●R 代表 R^2S 、 R^3HN 或 Ar^2 ;

[0060] ● R^1 代表 H, 或者线形或支化的 C1-C5 烷基;

[0061] ● R^2 代表线形或支化的, 必要时被一个或多个 OH、C1-C5 烷氧基、 $(CH_2)_n-OH$ 基团取代的 C1-C5 烷基; 或者代表环状基团, 必要时为 $-(CH_2)_n-$ 环烷基类型, 该环烷基基团为 3 至 5 元环且 $n = 1-5$; 或者代表 C1-C5 亚烷基-腈; C1-C5 亚烷基-乙烯基;

[0062] ● R^3 代表必要时被一个或多个 $-OH$ 、 $(CH_2)_n-OH$ 、烷氧基基团取代的苯基; 或苯并二氧杂环戊烷基; 或者代表环状基团, 必要时为 $-(CH_2)_n-$ 环烷基类型, 该环烷基为 3 至 5 元环且 $n = 1-5$; NH_2

[0063] ● Ar^1 代表苯并二氧杂环戊烷基基团

[0064] ● Ar^2 代表苯并二氧杂环戊烷基基团或苯基, 后者在必要时被一个或多个 $-OH$ 取代。

[0065] 特别有利地, 根据本发明使用的咪唑酮衍生物选自以下化合物, 其中, 在式 (I) 中:

[0066] $R = R_2S$

[0067] $R_2 = CH_2C \equiv CH$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3-$ 苯并二氧杂环戊烷-5-基

[0068] $R_2 = CH_2C \equiv N$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3-$ 苯并二氧杂环戊烷-5-基

[0069] $R_2 = CH_2CH_2Cl$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3-$ 苯并二氧杂环戊烷-5-基

[0070] $R_2 = CH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3-$ 苯并二氧杂环戊烷-5-基

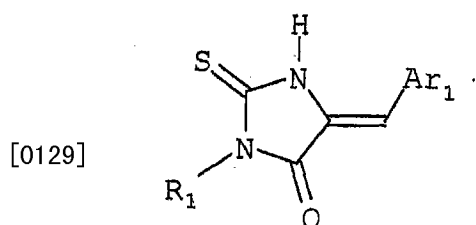
[0071] $R_2 = CH_2CH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3-$ 苯并二氧杂环戊烷-5-基

[0072] $R_2 = CH_2CH_2CH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3-$ 苯并二氧杂环戊烷-5-基

[0073] $R_2 = CH(CH_3)_2$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3-$ 苯并二氧杂环戊烷-5-基

- [0074] $R_2 = \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{N}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0075] $R_2 = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0076] $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0077] $R_2 = \text{CH}_2\text{T}_1$, 其中 $\text{T}_1 = \text{环丙基}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0078] $R_2 = \text{CH}_2\text{T}_1$, 其中 $\text{T}_1 = \text{环丁基}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0079] $R = \text{R}_3\text{NH}$
- [0080] $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0081] $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0082] $R_3 = \text{CH}_2\text{T}_1$, 其中 $\text{T}_1 = \text{环丙基}$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0083] $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0084] $R_3 = o\text{-HO-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0085] $R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0086] $R_3 = p\text{-HO-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0087] $R_3 = p\text{-HO-m-HO}_2\text{C-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0088] $R_3 = p\text{-m-OCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0089] $R_3 = p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0090] $R_3 = \text{HOCH}_2\text{CHOHCH}_2$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0091] $R_3 = p\text{-m-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0092] $R_3 = p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0093] $R_3 = m\text{-HOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0094] $R_3 = m\text{-HOCH(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0095] $R_3 = p\text{-HOCH}_2\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0096] $R_3 = p\text{-HO}_2\text{CCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0097] $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0098] $R_3 = \text{CH}_2\text{T}_1$, 其中 $\text{T}_1 = \text{环丙基}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0099] $R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0100] $R_3 = p\text{-HO-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0101] $R_3 = \text{H}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = p\text{-HO-m-MeO-C}_6\text{H}_3$
- [0102] $R = \text{Ar}_2$
- [0103] $\text{Ar}_2 = p\text{-HO-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0104] $\text{Ar}_2 = p\text{-m-OCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$
- [0105] 根据另一方面, 本发明涉及新的咪唑酮衍生物。
- [0106] 实际上, 除了以下提及的衍生物, 以上式 I 的衍生物是新的衍生物并因此进入本发明的范围内。
- [0107] 因而, 作为新的产品, 本发明涉及咪唑酮的衍生物, 其特征在于它们符合权利要求 1 的式 I, 其中排除符合以下条件的衍生物:
- [0108] $R = \text{R}_2\text{S}$, 并且
- [0109] ● $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$; $R_1 = \text{CH}_3$ 并且 $R_2 = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2, \text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2, \text{CH} \equiv \text{C-CH}_2, \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OCO-CH}_2, \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$

- [0110] ● $\text{Ar}_1 = \text{p}, \text{m-OCH}_3$; $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ 并且 $\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$
- [0111] ● $\text{Ar}_1 = \text{m}, \text{m}' -\text{OCH}_3$; C_6H_4 ; $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ 并且 $\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$
- [0112] ● $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$; $\text{R}_1 = \text{正丁基}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{-CH}_2, \text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2, \text{CH} \equiv \text{CH}_2, \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2, \text{p NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO-CH}_2$
- [0113] ● $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 溴代苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$; $\text{R}_1 = \text{正丁基}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{-CH}_2$
- [0114] ● $\text{Ar}_1 = \text{m}, \text{p OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = \text{正丁基}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$
- [0115] ● $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$; $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ 或 $\text{p-OHC}_6\text{H}_4\text{R} = \text{R}_3\text{HN}$, 并且
- [0116] ● $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$; $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}, \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2, \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3, \text{p COOH-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
- [0117] ● $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$; $\text{R}_1 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2$ 或 $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3$
- [0118] ● $\text{Ar}_1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$; $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2$
- [0119] ● $\text{Ar}_1 = \text{p OH}, \text{m-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ 或 $\text{m}, \text{p OH-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{H}$ 。
- [0120] 这些新的衍生物在其作为药物的用途中也构成本发明的一部分。
- [0121] 本发明因此涉及药物组合物,其包含治疗有效量的以上定义的式 (I) 衍生物。
- [0122] 如实施例中所报告的 IC_{50} 值所示,以上定义的化合物构成 DYRK1A 激酶的高效抑制剂,因此可同时用作基础研究的药理学工具和治疗神经退行性疾病的治疗剂,所述疾病特别是阿尔兹海默病以及其它 τ 病理学、皮克病以及 21 三体综合征。
- [0123] 根据本发明的式 I 的衍生物或新的衍生物实际上构成了这样的工具:它使得可以在各种细胞模型中研究 DYRK1A 的功能以及它们的表达和异常活性的后果。它们构成了用于对抗以上病理中 DYRK1A 的过度表达 / 异常活化效应的药物的活性成分。
- [0124] 当制备药物时,将以治疗有效量使用的活性成分与对于选择的给药方式在药学上可接受的赋形剂进行混合。
- [0125] 因此,对于口服给药,将药物制备成胶囊 (gélules)、片剂、糖衣丸剂、胶囊 (capsules)、丸剂、滴剂等。这样的药物可以每单位包含 1 至 100mg 活性成分。
- [0126] 对于注射给药 (静脉内、皮下、肌肉),药物可呈现无菌或可消毒溶液的形式。每单位摄入的剂量可以在 1 至 50mg 活性成分之间变化。选择每日给药量以获得受治疗的患者血液内至多 100 μM 的咪唑酮衍生物或类似物最终浓度。
- [0127] 根据再一方面,本发明还涉及以上定义的式 I 的咪唑酮衍生物的合成方法。
- [0128] 该方法的特征在于,它包括使用对应于式 3 的亚芳基海硫因的衍生物



其中 R_1 、 R_2 、 Ar_1 如以上所定义。

(3)

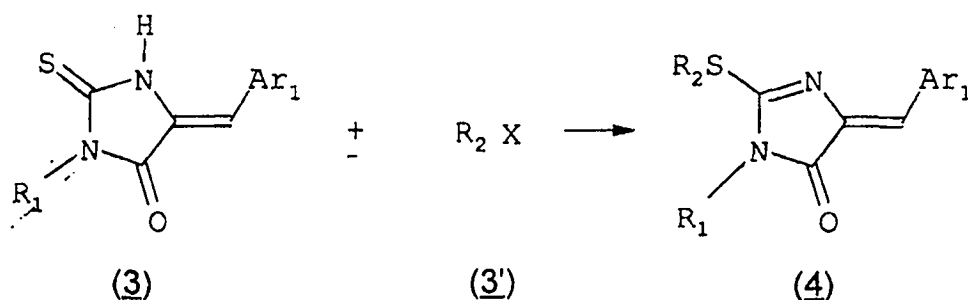
[0130] 根据一种旨在制备其中 $\text{R} = \text{R}_2\text{S}$ 的式 I 的咪唑酮衍生物的实施方法,本发明的方法包括海硫因衍生物 3 与下式的卤代衍生物 3' 的反应,

[0131] R_2X (3')

[0132] 其中 $X = Cl、Br$ 或 I ,

[0133] 该反应进行的条件使得可以根据以下路线 4 获得咪唑酮衍生物 4。

[0134]



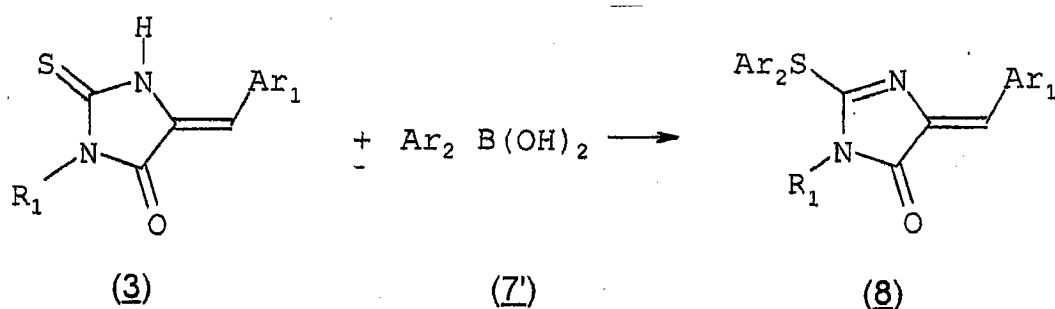
[0135] 有利地,化合物 3 和 3'之间的反应在有机溶剂中,在 70 至 100℃的温度下、尤其是 80℃的温度下,在碳酸盐的存在下进行。

[0136] 为了更特别地获得其中 R_2 为芳基的式 (I) 的衍生物,本发明的方法包括海硫因衍生物 3 与下式的芳基硼酸 7'的反应,

[0137] $Ar_2B(OH)_2$ (7')

[0138] 该反应进行的条件使得可以根据路线 1'得到式 8 的衍生物:

[0139]



[0140] 满足的条件对应于在有机溶剂如二氯乙烷中,在 $Cu(AcO)_2$ (其中 $Ac =$ 乙酰基) 存在下,海硫因与硼酸在微波条件下反应。

[0141] 将混合物在 70-90℃、尤其是 80℃的温度下,以约 300 瓦的最大功率辐射 50 至 100 分钟,尤其是 60 至 90 分钟。

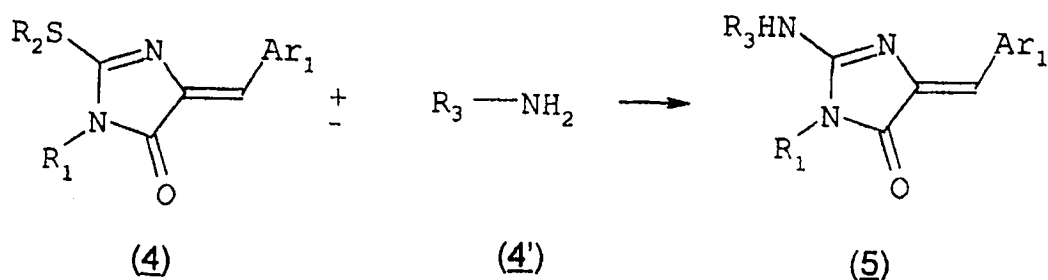
[0142] 根据一种旨在制备其中 $R = R_3HN$ 的式 I 的咪唑酮衍生物的实施方案,本发明的方法包括

[0143] - 或者,以上定义的咪唑酮衍生物 4 与下式的胺 4'的反应,

[0144] R_3-NH_2 (4')

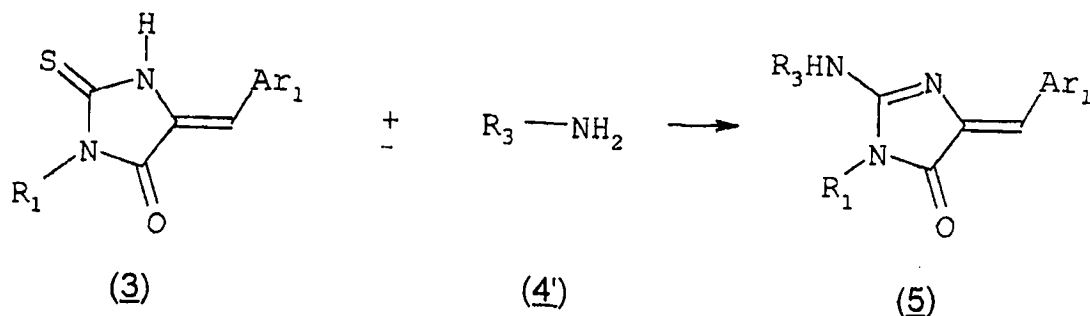
[0145] 该反应进行的条件使得可以根据以下路线 2 获得式 5 的咪唑酮衍生物:

[0146]



[0147] - 或者, 根据以下路线 3, 以上定义的海因衍生物 3 与胺 4' 的反应。

[0148]

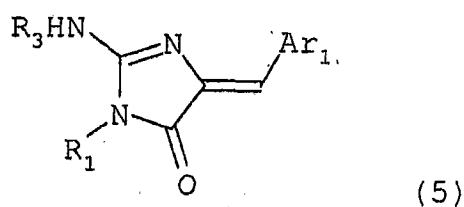


[0149] 优选地, 根据路线 3 的反应在油浴或微波条件下进行。在油浴条件下进行的操作方式中, 将反应混合物加热到低于胺的沸点的温度。当在微波条件下操作时, 有利地将混合物在合适的温度和功率下辐射 10 至 100 分钟。

[0150] 根据路线 3 的反应有利地在溶剂如甲醇中在氢过氧化物存在下进行。

[0151] 根据一种旨在制备其中 $\text{R} = \text{R}_4\text{COHN}$ 的式 I 的咪唑酮衍生物的实施方案, 本发明的方法包括下式的咪唑酮衍生物 5

[0152]

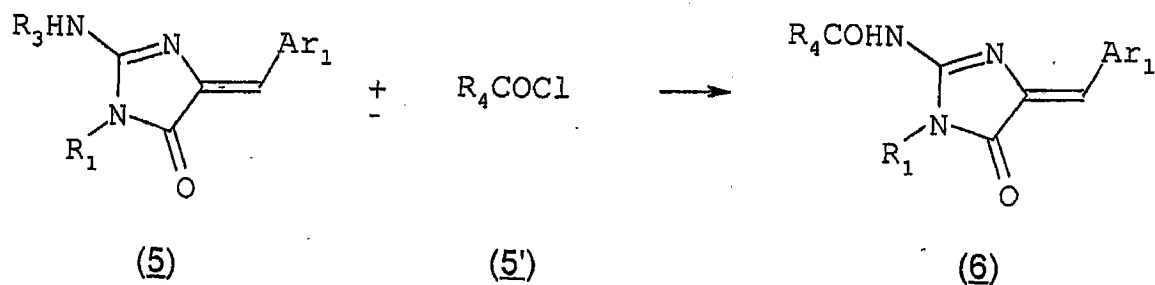


[0153] 与下式的酰氯 5'

[0154] R_4COCl (5')

[0155] 的反应, 该反应进行的条件使得可以根据以下路线 4 获得咪唑酮衍生物 6:

[0156]



[0157] 这些不同的结构式中的取代基如以上所定义。

[0158] 实施这些衍生物之间的反应的合适条件包括在咪唑酮衍生物 5 在有机溶剂如 THF 中的溶液中加入三乙胺, 然后加入酰氯 (5')。

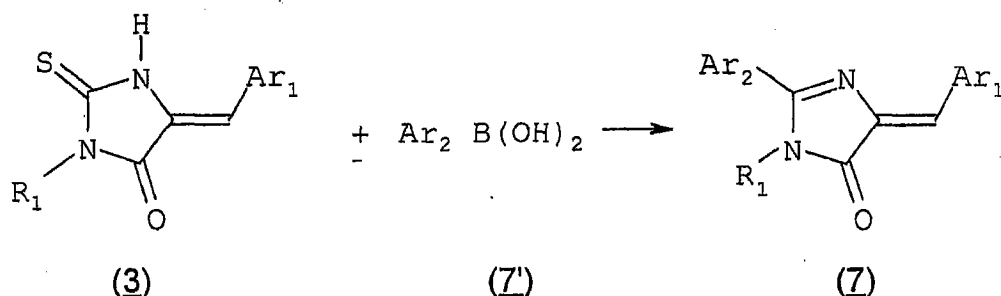
[0159] 该反应有利地在约 20 至 25°C 的温度下进行。

[0160] 为制备其中 $R = Ar_2$ 的式 I 的咪唑酮衍生物, 本发明的方法包括式 3 的海硫因衍生物与硼酸 7' 的反应,

[0161] $Ar_2 B(OH)_2$ (7')

[0162] 该反应进行的条件使得可以根据以下路线 5 获得式 7 的咪唑酮衍生物:

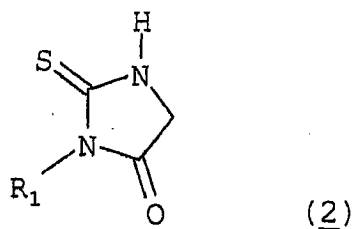
[0163]



[0164] 该反应有利地在催化剂如 $Pd(PPh_3)_4$ 和 $CuTC$ (噻吩羧酸铜) 存在下, 在无水有机溶剂如无水 THF 中进行。该反应有利地在约 55 至 65°C 的温度下进行。

[0165] 更特别优选地, 海硫因衍生物 3 通过式 2 的海硫因衍生物

[0166]

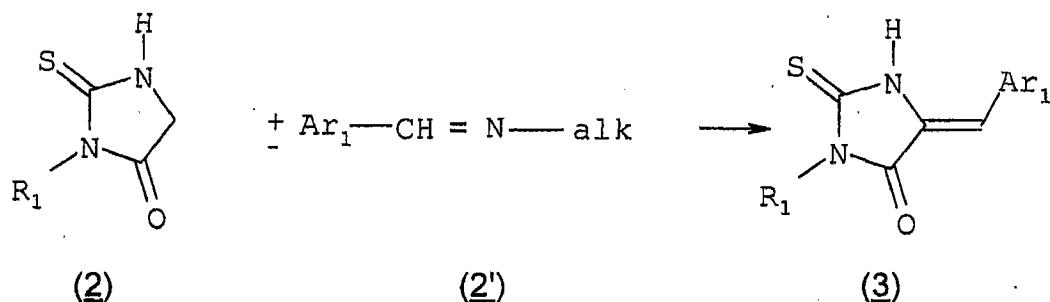


[0167] 与式 2' 的醛亚胺衍生物

[0168] $Ar_1-CH=N-alk$ (2')

[0169] 的反应获得, 取代基如以上所定义并且“alk”代表 C3-C5 烷基, 该反应根据以下路线 6 进行:

[0170]



[0171] 有利地, 该反应在油浴或微波条件下进行。

[0172] 在采用油浴的操作方式中, 将反应物加入有机溶剂中并使反应混合物回流。在过滤和纯化 (如果需要) 后收集快速结晶的粘稠油状物。

[0173] 在合适的有机溶剂中, 可以提及乙腈。

[0174] 在采用微波的操作方式中, 将式 2 的海硫因与式 2' 的醛亚胺的混合物放入微波反应器中, 引入微波炉中, 在其中该混合物受到辐射, 然后在反应结束并恢复到环境温度时,

收集反应产物。

[0175] 合适的条件包括在 70–100°C、尤其是 80°C 的温度下，以 80–100 瓦、更特别是 90 瓦的最大功率处理约 1 小时。

[0176] 醛亚胺 2' 例如由醛 2'' $\text{Ar}_1\text{-CH=O}$ 和丙胺 2''' $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-NH}_2$ 获得。该反应有利地在功率为 300 瓦的微波反应器中在例如 20–80°C、尤其是 25 至 60°C 的温度下进行 2 至 5 分钟，尤其是 3 分钟，然后在 60–80°C 的温度下在降低约 10 至 30%、尤其是 20% 的功率下进行。

[0177] 海硫因衍生物 2 优选通过氨基乙酸甲酯盐酸盐 1

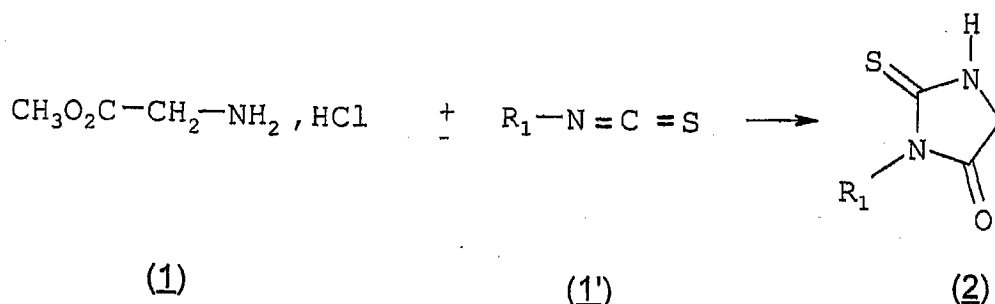
[0178] $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C-CH}_2\text{-NH}_2, \text{HCl}$ (1)

[0179] 与下式的异硫氰酸酯 1'

[0180] $\text{R}_1\text{-N}=\text{C}=\text{S}$ (1')

[0181] 根据以下路线 7 的反应获得：

[0182]



[0183] 满足的反应条件包括 1 和 1' 在三乙胺存在下，在溶剂如乙醚中在回流条件下反应。

[0184] 在这些不同的操作阶段中的中间化合物是新的，并因此同样进入本发明范围内。

[0185] 本发明的其它特征和优点将在本发明的实施方案之后的实施例中给出，它们涉及根据本发明的咪唑酮衍生物的合成。

[0186] 作为示例，以 A 至 H 进行标识、汇总于图 1 中的反应的实验条件在以下实验部分中给出。

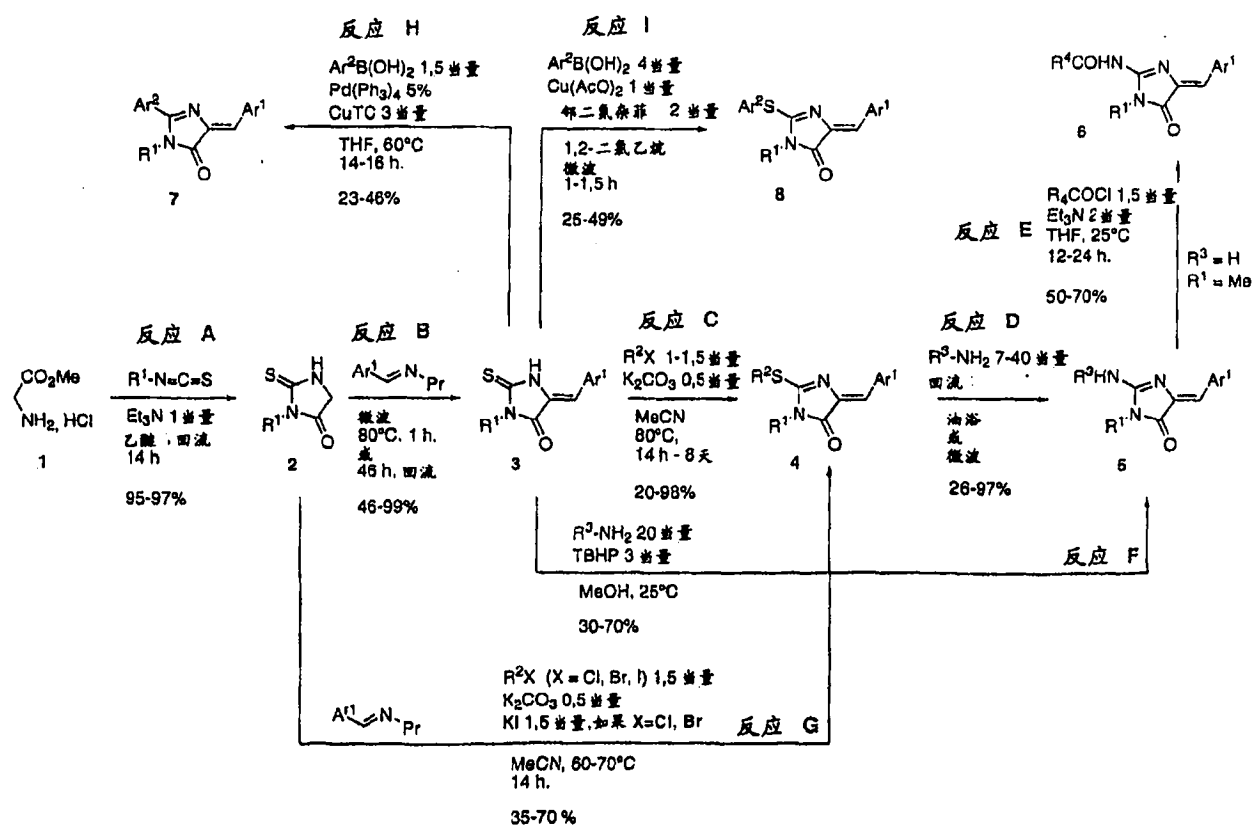
[0187] 然后，在表 2 中与 DYRD1A 激酶活性剂量有关的部分中，给出本发明化合物的相对于 DYRK1A 的以 μM 表示的 IC_{50} 值。

具体实施方式

[0188] 实验部分

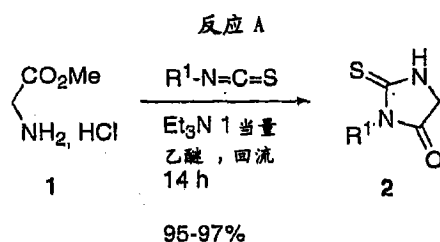
[0189] 表 1

[0190]



[0191] 反应 A:

[0192]



[0193] 通用操作方式: 将 15mL 乙醚中的 7 毫摩尔异硫氰酸酯 ($\text{R}^1\text{N}=\text{C}=\text{S}$)、7 毫摩尔 (0.88g) 氨基乙酸甲酯盐酸盐 1、7 毫摩尔 (0.97mL) 三乙胺在强烈磁力搅拌下在溶剂回流条件下加热 14 小时。在反应介质冷却到环境温度后, 将溶剂用旋转蒸发器减压去除。将三乙胺的盐酸盐通过在乙酸乙酯中的沉淀去除。在用孔隙度 $\text{N}^\circ 4$ 的烧结玻璃过滤后, 将滤液用旋转蒸发器减压浓缩并得到期望的产物 2。该产物随后在不进行进一步纯化的情况下使用。

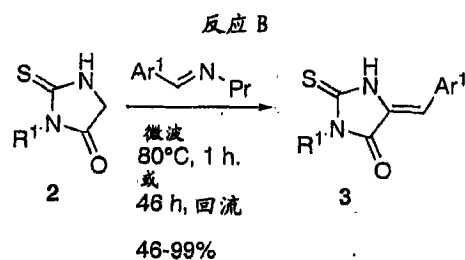
[0194] 化合物 2 的实施例:

[0195] 3-甲基-2-硫代-咪唑啉-4-酮 ($\text{R}^1 = \text{Me}$)

[0196] $\text{Rdt} = 95\%$, $\text{mp} = 170-172^\circ\text{C}$. RMN^1H (200MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 3, 27 (s, 3H, NCH_3); 4, 11 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 7, 64 (s 宽峰, 1H, NH). RMN^{13}C (75MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 27, 6 (NCH_3); 48, 6 ($-\text{CH}_2-$); 171, 6 ($\text{C}=\text{O}$); 185, 4 ($\text{C}=\text{S}$).

[0197] 反应 B:

[0198]



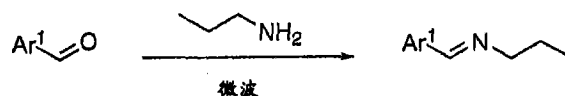
[0199] 采用油浴的通用操作方式:在装有磁力棒的圆底烧瓶中,相继加入二氯甲烷(20mL)、6.9毫摩尔海硫因2,然后加入6.9毫摩尔刚刚蒸馏的醛亚胺(*)。然后将反应混合物加热至二氯甲烷回流,并通过二氧化硅60F 254(Merck)薄层色谱监视反应。当反应结束时,将反应介质冷却至环境温度,然后用无水MgSO₄干燥。在用折叠纸过滤后,将滤液的溶剂通过减压蒸发除去,并获得在环境温度下快速结晶的粘稠油状物。纯化要么通过在戊烷中的重结晶进行,要么任选地通过二氧化硅60F 254(Merck)色谱用合适的溶剂进行。

[0200] 采用微波的通用操作方式:将10毫摩尔海硫因2和10毫摩尔(1当量)醛亚胺(*)构成的混合物加入圆柱形($\Phi = 4\text{cm}$)微波反应器中。然后将该反应器引入装有桨叶搅拌系统的Synthewave 402(Prolabo 商标,Merck-Eurolab 集团)微波炉中。将混合物在80°C下(平台(palier)3分钟)以90瓦的最大功率(Prolabo 微波)辐射1小时。在恢复到环境温度后,再将反应混合物用旋转蒸发器浓缩。将氯仿/戊烷(1/2)混合物溶液加入蒸发残余物中。在研磨该混合物后,将不溶固体用孔隙度N° 4的烧结玻璃过滤,然后减压干燥。

[0201] 化合物3的实施例:

[0202] (5Z)-5-(1,3-苯并二氧杂环戊烷-5-基亚甲基)-3-甲基-2-硫代咪唑啉-4-酮($\text{Ar}^1 = 1,3\text{-苯并二氧杂环戊烷-5-基}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$): Rdt = 87%。黄色粉末, mp = 253-255°C。RMN ¹H(300MHz, DMSO-d₆) δ = 3,18(s, 3H, NCH₃); 6,09(s, 2H, OCH₂O); 6,54(s, 1H, C = CH); 6,96(d, 1H, J = 8, 1Hz, H-5); 7,27(d, 1H, J = 8, 1Hz, H-6); 7,45(s, 1H, H-2); 12,22(s, 1H, NH)。RMN ¹³C(75MHz, DMSO-d₆) δ = 27,6(NCH₃); 102,1(OCH₂O); 109,1(C-5); 109,8(C-2); 113,7(C = CH); 125,1(C = CH); 126,9(C-6); 126,9(C-1); 148,4(C-4); 149,0(C-3); 164,6(C = O); 179,0(C = S)。SMHR, m/z: 262,0409(计算值: C₁₂H₁₀N₂O₃S: 262,0412)。

[0203]



[0204] (*) 合成醛亚胺的通用操作方式:向石英反应器中相继称量20毫摩尔醛和40毫摩尔(3.28mL)丙胺。将该反应介质在Synthewave 402($P_{\text{最大}} = 300\text{W}$, Prolabo 商标, Merck-Eurolab 集团)微波反应器中根据以下程序进行加热(在3分钟内从25至60°C,然后在60°C保持30分钟,功率为20%)。将过量的丙胺在部分真空下通过旋转蒸发器除去,然后将蒸发残余物(固态)溶解于二氯甲烷中(10mL/克产物);然后将该有机溶液用MgSO₄干燥,用滤纸过滤。将滤液在减压下用旋转蒸发器浓缩。

[0205] 醛亚胺的实施例:

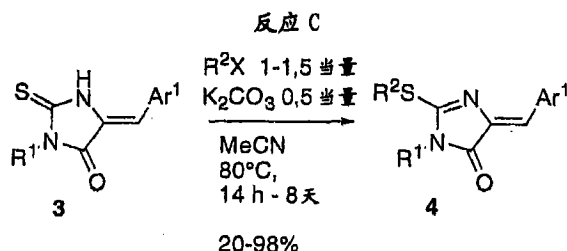
[0206] N-[(1,3)-苯并二氧杂环戊烷-5-基亚甲基]-N-丙胺($\text{Ar}^1 = 1,3\text{-苯并二氧杂环戊烷-5-基}$):

[0207] Rdt = 97%。黄色粉末。RMN ¹H(200MHz, CDCl₃) δ : 0,90(t, 3H, J = 7, 3Hz,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ;1, 64 (st, 2H, $J = 7, 2\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ;3, 47 (t, 2H, $J = 6, 9\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ;
5, 90 (s, 2H, OCH_2O) ;6, 71 (d, 1H, $J = 7, 9\text{Hz}$, H-5) ;7, 02 (dd, 1H, $J = 1, 3; 7, 9\text{Hz}$, H-6) ;
7, 37 (d, 1H, $J = 1, 4\text{Hz}$, H-2) ;8, 10 (s, 1H, $\text{N} = \text{CH}$). RMN^{13}C (75MHz, 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 ($\text{N} = \text{CH}$).

[0208] 反应 C:

[0209]



[0210] 通用操作方式: 在圆底烧瓶中相继加入 5-亚芳基海硫因 3 (3.1 毫摩尔, 1 当量)、20mL 乙腈、 $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ 的卤代衍生物 R^2X (3.1 毫摩尔, 1 当量) 以及 0.21g K_2CO_3 (1.5 毫摩尔, 0.5 当量)。将该反应混合物在强烈磁力搅拌下在 80°C 下加热 14 小时。在冷却至环境温度后, 在减压下用旋转蒸发器除去乙腈。向粗反应介质中加入 20mL 乙醚。将不溶无机产物在部分真空下用孔隙度 $\text{N}^\circ 4$ 的烧结玻璃过滤后, 将滤液用硫酸镁干燥, 然后用折叠纸过滤。将滤液溶剂在减压下用旋转蒸发器除去, 得到粉末状的期望的咪唑酮 4。

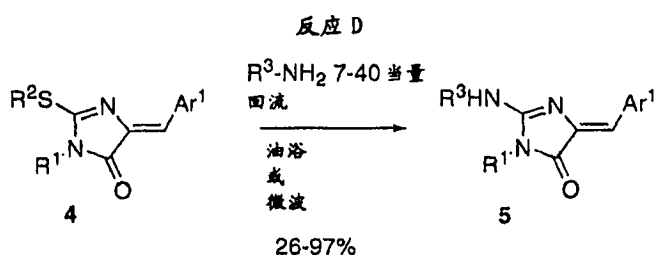
[0211] 化合物 4 的实施例:

[0212] [(Z)-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烷-5-基亚甲基-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基硫基)]-乙酸乙酯 ($\text{Ar}^1 = 1,3\text{-二氧杂环戊烷-5-基}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$):

[0213] $\text{Rdt} = 92\%$. 黄色粉末, $\text{mp} = 172\text{-}174^\circ\text{C}$. RMN^1H (300MHz, CDCl_3) δ :1, 26 (t, 3H, $J 7, 1\text{Hz}$, OCH_2CH_3) ;3, 12 (s, 3H, NMe) ;4, 02 (s, 2H, SCH_2) ;4, 23 (q, 2H, $J 7, 1\text{Hz}$, OCH_2CH_3) ;
5, 96 (s, 2H, OCH_2O) ;6, 80 (d, 1H, $J 8, 1\text{Hz}$) ;6, 84 (s, 1H, $=\text{CH}$) ;7, 52 (dd, 1H, $J 8, 1; 1, 3\text{Hz}$) ;
7, 96 (d, 1H, $J 1, 3\text{Hz}$). RMN^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ :14, 1 (qm, $J 128\text{Hz}$, OCH_2CH_3) ;26, 6 (q, $J 144\text{Hz}$, NMe) ;32, 9 (t, $J 144\text{Hz}$, SCH_2) ;62, 3 (tq, $J 148; 4, 6\text{Hz}$, OCH_2) ;101, 5 (t, $J 174\text{Hz}$, OCH_2O) ;108, 4 (d, $J 165\text{Hz}$) ;110, 8 (dt, $J 168; 6, 9\text{Hz}$) ;124, 6 (dt, $J 156; 4, 1\text{Hz}$) ;
128, 4 (dt, $J 162; 6, 0\text{Hz}$) ;128, 9 (d, $J 7, 6\text{Hz}$) ;136, 6 (s) ;148, 0 (m, $=\text{C}-\text{O}$) ;149, 3 (m, $=\text{C}-\text{O}$) ;162, 0 (m, C-2) ;168, 0 (m, $\text{C}=\text{O}(\text{CO}_2\text{Et})$) ;169, 7 (m, C-4). SMHR , m/z :348, 0791 (计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$:348, 0780).

[0214] 反应 D:

[0215]



[0216] 采用微波的操作方式:将 (5Z)-5- 亚芳基 -2- 烷硫基 -3,5- 二氢咪唑 -4- 酮 4 (4 毫摩尔, 1 当量) 和 5-20 毫摩尔氨基醇 R^3-NH_2 (1.5 至 5 当量) 构成的混合物加入圆柱形 ($\Phi = 4\text{cm}$) 微波反应器中。然后将该反应器引入装有桨叶搅拌系统的 Synthwave 402 (Prolabo 商标, Merck-Eurolab 集团) 微波炉中。将混合物在合适的温度和功率下辐射 15 分钟至 90 分钟。在恢复到环境温度后, 再将反应混合物用旋转蒸发器浓缩。将乙醇 (1mL/ 克产品) 加入蒸发残余物中。在乙醇中研磨该混合物后, 将不溶固体用孔隙度 $N^\circ 4$ 的烧结玻璃过滤, 然后减压干燥。任选将其在乙醇中重结晶。

[0217] 采用油浴的通用操作方式:将 (5Z)-5- 亚芳基 -2- 烷硫基 -3,5- 二氢咪唑 -4- 酮 4 (4 毫摩尔, 1 当量) 和脂族胺 (40 毫摩尔, 10 当量) 构成的悬浮液在强烈磁力搅拌下混合, 并在比该胺的沸点低 10°C 的温度下加热 ($T_{\text{exp.}} = E_{\text{b.胺}} - 10^\circ\text{C}$) 3 至 7 天。在恢复到环境温度后, 将挥发性产物在减压下去除, 并向反应介质中加入乙醚 ($\sim 10\text{mL}$)。然后将乙醚中的不溶产物通过用孔隙度 $n^\circ 4$ 的烧结玻璃过滤来收集。将化合物 5 的残余溶剂在干燥器中在真空下在 2 小时内去除, 并获得黄色粉末形式的期望的 2- 氨基 - 咪唑酮 5。

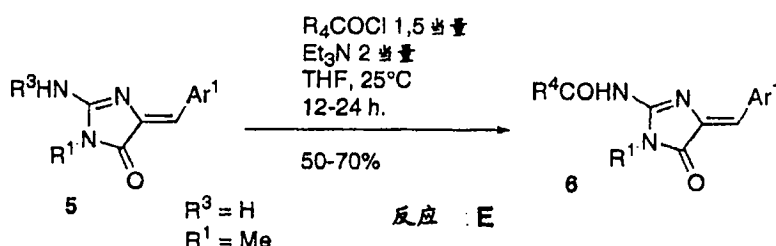
[0218] 2- 氨基咪唑酮 5 的实施例:

[0219] (5Z)-5- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 基亚甲基 -3- 甲基 -2- 丙氨基 -3,5- 二氢咪唑 -4- 酮 ($Ar^1 = 1,3\text{-二氧杂环戊烷-5-基}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$):

[0220] Rdt : 48 % . 黄色粉末, mp = $190\text{--}192^\circ\text{C}$. RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 1, 02 (t, 3H, J 7, 4Hz) ; 1, 74 (sext, 2H, J 7, 3Hz, NHCH_2CH_2) ; 3, 11 (s, 3H, NMe) ; 3, 54 (t, 2H, J 6, 2Hz, $\text{NHCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$) ; 4, 95 (s, 1H, NH) ; 5, 98 (s, 2H) ; 6, 62 (s, 1H, $=\text{CH}$) ; 6, 81 (d, 1H, J 8, 1Hz) ; 7, 34 (dd, 1H, J 8, 1 ; 1, 4Hz) ; 7, 99 (d, 1H, J 1, 2Hz) . RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 11, 5 (qt, J 126 ; 4, 0Hz, $\text{NHC}_2\text{H}_4\text{Me}$) ; 22, 8 (tq, J 135 ; 3, 7Hz, NHCH_2CH_2) ; 25, 2 (q, J 140Hz, NMe) ; 43, 7 (tq, J 122 ; 7, 0Hz, NHCH_2) ; 101, 1 (t, J 173Hz, C-7') ; 108, 4 (d, J 164Hz, C-2') ; 110, 3 (dt, J 166 ; 7, 1Hz, C-6) ; 116, 8 (dt, J 157 ; 3, 5Hz) ; 126, 1 (dt, J 163 ; 6, 2Hz, C-6') ; 130, 2 (d, J 7, 8Hz, C-5') ; 138, 1 (s, C-5) ; 147, 6 (m, C-3') ; 147, 7 (m, C-4') ; 157, 2 (m, C-4) ; 170, 4 (sm, C-2) . SMHR, m/z : 287, 1279 (计算值 : $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: 287, 1270) .

[0221] 反应 E:

[0222]



[0223] 通用操作方式:在 0°C 向 0.2 毫摩尔 2- 氨基咪唑酮 5 ($R^3 = \text{H}$, $R^1 = \text{Me}$) 在 THF (2mL) 中的溶液中加入三乙胺 (2 当量), 然后加入酰氯 (1.5 当量)。将反应混合物在 25°C 下搅拌 12 小时。然后将溶液在减压下蒸发, 并使用 $\text{AcOEt}/$ 环己烷 (9/1) 混合物作为洗脱剂通过快速硅胶色谱将残余物纯化。

[0224] 化合物 6 的实施例:

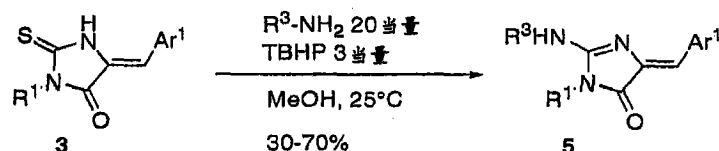
[0225] N-[(4Z)-4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 基亚甲基 -1- 甲基 -5- 氧代 -4,5- 二氢 -1H- 咪唑 -2- 基] -2,2- 二甲基丙酰胺 ($Ar^1 = 1,3\text{-苯并二氧杂环戊烷-5-基}$, $R^1 = \text{Me}$,

$R_4 = C(CH_3)_3$ 。

[0226] Rdt :50 % . 黄色粉末, mp = 145-147 °C . 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.28(s, $C(CH_3)_3$, 9H), 3.24(s, CH_3 , 3H), 6.05(s, OCH_2O , 2H), 6.76(s, =CH, 1H), 6.92(d, J = 8.0Hz, H_{ar} , 1H), 6.93(s, H_{ar} , 1H), 7.01(d, J = 8.0Hz, H_{ar} , 1H). ^{13}C NMR(75MHz, $CDCl_3$) : δ = 25.6($C(CH_3)_3$), 26.7($C(CH_3)_3$), 39.7(NCH_3), 101.6(OCH_2O), 108.5, 111.2, 128.1, 129.1, 142.5, 146.5, 149.7, 161.8, 171.2, 179.1. SMHR, m/z = 329, 1377(计算值 : $C_{17}H_{19}N_3O_4$ 329.1375).

[0227] 反应 F :

[0228]



反应 F

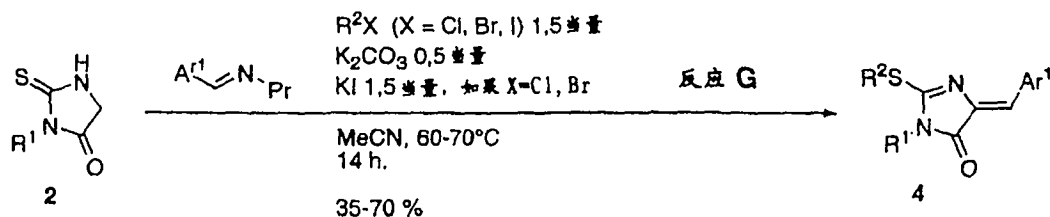
[0229] 通用操作方式 :向 3 (0.80 毫摩尔) 在 MeOH(20mL) 中的溶液中加入 3 当量的叔丁基氢过氧化物 TBHP(70%的水溶液), 然后加入 20 当量的胺。将反应混合物在 25°C 下搅拌 3 天。然后将该溶液在减压下蒸发, 并使用 CH_2Cl_2 /MeOH(94/6) 混合物作为洗脱剂通过快速硅胶色谱将残余物纯化。

[0230] 化合物 5 的实施例 :

[0231] (5Z)-5- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 基亚甲基 -2- 乙基氨基 -3,5- 二氢 -4H- 咪唑 -4- 酮 ($Ar^1 = 1,3$ - 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基, $R^3 = Et$, $R^1 = H$)。Rdt = 40 % . 黄色粉末, mp = 222-224 °C . 1H NMR(300MHz, $DMSO-d_6$) : δ = 1.17(t, J = 6.9Hz, CH_3 , 3H), 3.34(m, CH_2 , 2H), 6.02(s, OCH_2O , 2H), 6.23(s, =CH, 1H), 6.90(d, J = 8.1Hz, H_{ar} , 1H), 7.20(br. s, NH, 1H), 7.38(d, J = 8.1Hz, H_{ar} , 1H), 7.93(s, H_{ar} , 1H), 10.68(br. s, NH, 1H). ^{13}C NMR (75MHz, $DMSO-d_6$) : δ = 15.5(CH_3), 36.4($NHCH_2$), 101.4(OCH_2O), 108.7, 109.8, 125.3, 131.0, 140.6, 146.9, 147.6, 160.2, 174.5. SMHR, m/z = 259.0959(计算值 : $C_{13}H_{13}N_3O_3$ 259.0957).

[0232] 反应 G :

[0233]



[0234] 通用操作方式 :将 5 毫摩尔醛亚胺 $Ar^1CH=N-Pr$ 、5 毫摩尔海硫因 2 ($R^1 = Me$ 、 Bu 、 Ph)、7.5 毫摩尔卤代烷 R^2X 、0.345g (2.5 毫摩尔) 碳酸钾和任选的 1.25g (7.5 毫摩尔) KI (如果使用 $X = Br$ 或 Cl 的卤代衍生物 R^2X) 在 10mL 乙腈中构成的悬浮液在接近卤代烷 R^2X 沸点的温度下 ($T_{exp.} = Eb_{R^2X} - 10^\circ C$) 加热 14 小时。然后将反应体系的溶剂在减压下通过旋转蒸发器去除。将蒸发后得到固体与二氯甲烷 (10mL/ 克产物) 一起研磨, 然后通过用纸过滤除去不溶的无机盐。在蒸发滤液后, 将粗反应介质用戊烷 / 乙醇 (1/1) 混合物处理 (1 克 / 10mL)。期望的产物 4 发生沉淀, 然后在孔隙度 $N^\circ 4$ 的烧结玻璃上收集, 并在部分真空下

用干燥器干燥。

[0235] 化合物 4 的实施例：

[0236] (5Z)-5-(1,3- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基亚甲基)-3- 甲基 -2-(乙硫基)-3,5- 二氢 -4H- 咪唑 -4- 酮 ($\text{Ar}^1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$) :

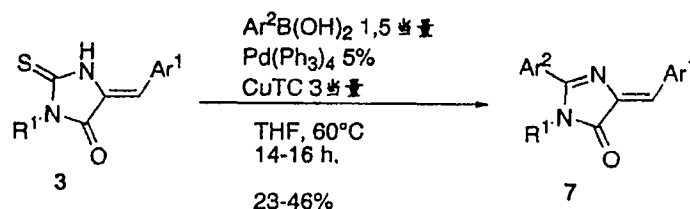
[0237] $\text{Rdt} = 92\%$. 桔黄色粉末, $\text{mp} = 152\text{-}154^\circ\text{C}$. $\text{RMN } ^1\text{H}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ :1, 55(t, 3H, $\text{J} = 7, 4\text{Hz}$, SCH_2CH_3) ;3, 17(s, 3H, NCH_3) ;3, 40(q, 2H, $\text{J} = 7, 4\text{Hz}$, SCH_2CH_3) ;6, 00(s, 2H, OCH_2O) ;6, 82(d, 1H, $\text{J} = 8, 1\text{Hz}$, H-5) ;6, 83(s, 1H, $=\text{CH}$) ;7, 37(dd, 1H, $\text{J} = 8, 1$;1, 0Hz, H-6) ;8, 05(s, 1H, H-2) . $\text{RMN } ^{13}\text{C}(75\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ :14, 7(SCH_2CH_3) ;25, 6(SCH_2CH_3) ;26, 9(NCH_3) ;101, 8(OCH_2O) ;108, 8(C-5) ;111, 2(C-2) ;124, 0($=\text{CH}$) ;128, 4(C-6) ;129, 5(C-1) ;137, 5($\text{NC}=\text{C}$) ;148, 3(C-4) ;149, 5(C-3) ;164, 1(C-S) ;170, 3(C=O) . SMHR, $m/z = 290, 0730$ 实测 (计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:290, 0725, M^+) .

[0238] 反应 H:

[0239]

反应 H

[0240]



[0241] 通用操作方式：将 (5Z)-5- 亚芳基海硫因 3 (1 当量)、硼酸 $\text{Ar}^2\text{B}(\text{OH})_2$ (1.5 当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 摩尔%) 和 CuTC (3 当量) 在无水 THF (0.06M) 中构成的溶液加入 Schlenk 管中。在强烈电磁搅拌下, 将反应混合物加热到 THF 回流, 保持一夜。在恢复到环境温度后, 将反应介质用二氯甲烷萃取 (2 次)。将有机相用硫酸氢钠溶液 (1M) 洗涤, 然后用饱和氯化钠溶液洗涤, 最后用碳酸氢钠溶液 (1M) 洗涤。将有机相用 MgSO_4 干燥, 用纸过滤, 并将滤液在真空下用旋转蒸发器浓缩。将蒸发残余物热溶解于乙醚中。冷却后, 通过在部分真空下用孔隙度 $\text{N}^\circ 4$ 的烧结玻璃过滤来收集晶体, 然后用环己烷-乙酸乙酯混合物 (70/30) 作为洗脱剂通过硅胶色谱来纯化。然后将色谱的级份用旋转蒸发器浓缩, 在部分真空下干燥, 并得到期望的产物 7。

[0242] 化合物 7 的实施例：

[0243] (5Z)-5-(1,3- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基亚甲基)-3- 甲基 -2- 苯基 -3,5- 二氢 -4H- 咪唑 -4- 酮 ($\text{Ar}^1 = 1,3\text{- 苯并二氧杂环戊烷 -5- 基}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) :

[0244] $\text{Rdt} = 46\%$. 黄色粉末, $\text{mp} = 209\text{-}211^\circ\text{C}$. $\text{RMN } ^1\text{H}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 3, 35$ (s, 3H, NCH_3) ;6, 01 (s, 2H, OCH_2O) ;6, 84 (d, 1H, $\text{J} = 8, 1\text{Hz}$, H-5 ') ;7, 16 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$) ;7, 47 (dd, 1H, $\text{J} = 8, 1\text{Hz}$, $\text{J} = 1, 2\text{Hz}$, H-6 ') ;7, 53 (m, 3H, H-3 ' ', H-4 ' ') ;7, 84 (dd, 2H, $\text{J} = 7, 4\text{Hz}$, $\text{J} = 2, 2\text{Hz}$, H-2 ' ') ;8, 14 (d, 1H, $\text{J} = 1, 2\text{Hz}$, H-2 ') . $\text{RMN } ^{13}\text{C}(75\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta = 29, 1$ (NMe) ;101, 5 (OCH_2O) ;108, 5 (C-5 ') ;111, 5 (C-2 ') ;128, 7 (C-2 ' ') ;128, 8 (C-3 ' ') ;128, 8 (C=CH) ;129, 0 (C-6 ') ;129, 4 (C-1 ' ') ;131, 4 (C-4 ' ') ;137, 5 (C=CH) ;137, 5 (C-1 ') ;148, 1 (C-3 ') ;149, 7 (C-4 ') ;161, 4 (C=N) ;171, 6 (C=O) . SMHR,

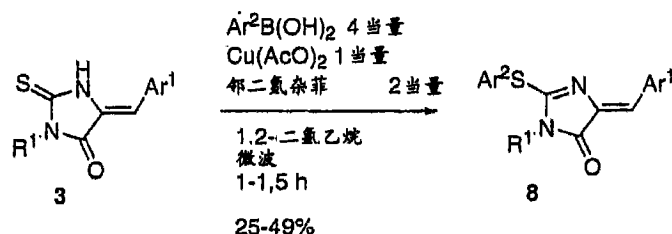
m/z :306, 0995 (计算值 :C₁₈H₁₄N₂O₃ :306, 10044).

[0245] 反应 I:

[0246]

反应 I

[0247]



[0248] 通用操作方式:将0.4毫摩尔(5Z)-5-亚芳基海硫因3、1.6毫摩尔(4当量)硼酸、0.4毫摩尔(1当量)CuOAc₂、0.8毫摩尔(2当量)邻二氮杂菲和4mL二氯乙烷加入圆柱形(Φ=2.8cm)微波反应器中。然后将该反应器引入带有桨叶搅拌系统的微波炉中。将混合物在80℃下(平台2分钟)以300瓦的最大功率(Prolabo微波)辐射60至90分钟。在冷却至环境温度后,再将反应混合物在部分真空下用旋转蒸发器浓缩。将期望的产物8用氧化铝凝胶纯化,其中用戊烷-乙酸乙酯(85/15)混合物洗脱然后用戊烷洗涤。

[0249] 化合物8的实施例:

[0250] (5Z)-5-(1,3-苯并二氧杂环戊烷-5-基亚甲基)-3-甲基-2-(苯硫基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(Ar¹=1,3-苯并二氧杂环戊烷-5-基,R¹=Me,Ar²=C₆H₅):

[0251] Rdt:49%. 黄色粉末, mp=171-173℃. RMN ¹H(300MHz, Acétone-d₆): δ=3,22(s,3H,NCH₃);6,03(s,2H,OCH₂O);6,77(s,1H,C=CH);6,82(d,1H,J=8,1Hz,H-5');7,36(dd,1H,J=8,1Hz,J=1,2Hz,H-6');7,56(d,1H,J=1,7Hz,H-2');7,58(d,2H,J=1,7Hz,H-2'');7,78(m,2H,H-3'');7,83(d,1H,J=1,3Hz,H-4''). RMN ¹³C(75MHz, DMSO-d₆) δ=26,6(NMe);101,5(OCH₂O);108,3(C-5');109,9(C-2');123,4(C=CH);125,1(C-1'');128,3(C-6');128,4(C-1');129,4(C-2'');130,0(C-4'');134,8(C-3'');136,5(C=CH);147,5(C-4');148,9(C-3');162,8(C=N);168,5(C=O). SMHR, m/z:338,0738(计算值:C₁₈H₁₄N₂O₃S:338,07251).

[0252] DYRK1A 激酶活性的检测

[0253] 生化试剂

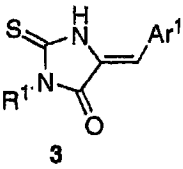
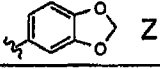
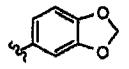
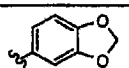
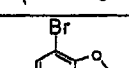
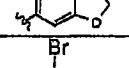
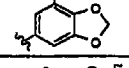
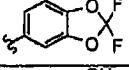
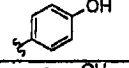
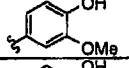
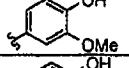
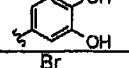
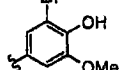
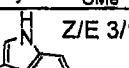
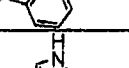
[0254] 正钒酸钠、EGTA、Mops、β-甘油磷酸酯、苯基磷酸酯、二硫苏糖醇(DTT)、谷胱甘肽-琼脂糖、谷胱甘肽、硝基苯基磷酸酯、髓磷脂的碱性蛋白质由Sigma Chemicals得到。[γ-³³P]-ATP来自Amersham。

[0255] DYRK1A 激酶的制备及其活性的酶检测

[0256] 将大鼠的重组DYRK1A在E.coli中表达为GST融合蛋白。将其通过固定化的谷胱甘肽珠上的亲和色谱进行纯化(用游离的谷胱甘肽洗脱)。在缓冲液C(60mM β-甘油磷酸酯,15mM对硝基苯基磷酸酯,25mM Mops(pH 7.2),5mM EGTA,15mM MgCl₂,1mM DTT,1mM钒酸钠,1mM苯基磷酸酯)中测试激酶活性,其中使用1mg髓磷脂的碱性蛋白质/mL,存在15μM[γ-³³P]ATP(3000Ci/mmol;10mCi/mL),最终体积为30μL。在30℃培养30分钟后,将上清液的25μL等分试样点到Whatman P81磷酸纤维素过滤器上,并将过滤器在磷酸溶液

(10mL/L 水) 中洗涤 5 次。然后, 在 ACS 闪烁液 (Amersham) 存在下, 对加入底物中的、保留在潮湿过滤器上的放射性进行计数。减去对照值, 并将活性表示为最大值 (即在不存在抑制剂时获得的值) 的百分比。由剂量 - 响应曲线计算 IC_{50} 值, 并以 μM 表示。

[0257] 结果给于下表 2 中:

 3				
参考分子	IC_{50} DYRK1A (μM)	R^1	Ar^1	使用的 反应
JR361	>10	<i>n</i> -Bu	 Z	B
JR370	>10	Ph		B
FC071	2,6	H		B
ST341	>10	Me		B
ST279	>10	H		B
ST089	>10	Me		B
ST076	>10	Me		B
ST169	>10	Me		B
ST202	>10	H		B
ST227	66	H		B
ST229	65	H		B
ST197	>10	Me		B
ST195	>10	H		B
ST223	>10	Me		B

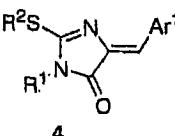
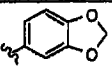
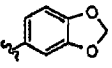
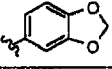
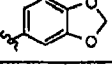
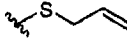
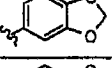
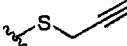
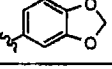
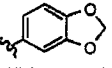
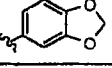
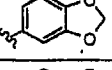
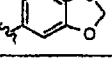
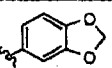
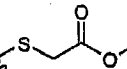
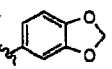
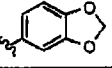
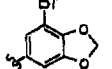
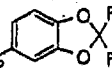
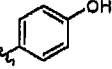
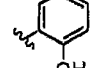
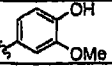
[0259] 参考文献:

[0260] 1: Microwave mediated solventless synthesis of new derivatives of marine alkaloid Leucettamine B. Jean René Chérourvriér, Francois Carreaux, Jean Pierre Bazureau

[0261] Tetrahedron Letters 2002, 43, 3581-3584.

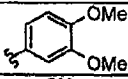
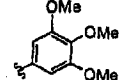
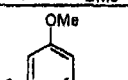
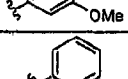
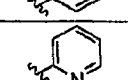
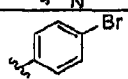
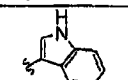
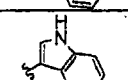
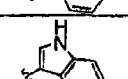
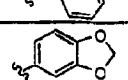
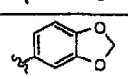
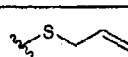
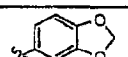
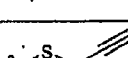
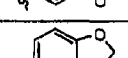
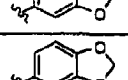
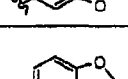
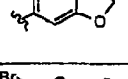
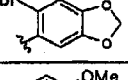
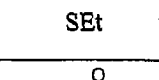
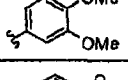
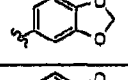
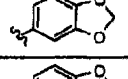
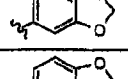
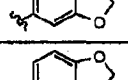
[0262] 2: The isolation and synthesis of polyandrocarpamines A and B. Two new 2-aminoimidazolone compounds from the Fijian ascidian, *Polyandrocarpa* sp.

[0263] Rohan A. Davis, William Aalbersberg, Semisi Meo, Rosan Moreira da Rocha, Chris M. Ireland *Tetrahedron* 2002, 58, 3263-3269.

 4					
参考分子	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	SR ²	Ar ¹	使用的反应
ST099	6,8	Me	SMe		C
SB26	1,4	Me	SEt		G
ST094	1,8	Me	Sn-Pr		C
ST097	1,3	Me	Si-Pr		C
SB14	3,4	Me			G
SB16	0,9	Me			G
ST211	0,47	Me			C
ST381	0,44	Me	SCH ₂ CH ₂ Cl		C
ST101	2,3	Me	Sn-Bu		C
ST102	1,5	Me			C
SA197	2,5	Me			C
JR404	5,8	Me			C
SB28	5,7	Me	SBr		G
ST342	>10	Me	SEt		C
ST091	>10	Me	SEt		C
ST078	6,7	Me	SMe		C
JR159	>10	Me	SMe		C
ST170	>10	Me	SEt		C

[0264]

[0265]

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

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

[0266]

 5					
参考分子	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	NHR ³	Ar ¹	使用的 反应
FC077	4,7	Me	NH ₂		F
FC084	2,7	Me	NHMe		F
FC088	0,9	Me	NHEt		F
FCJR405	2,3	Me	NH <i>n</i> -Pr		D 油浴
FCJR232	1,3	Me	NH <i>i</i> -Pr		D 油浴
FCFD13	1,6	Me			D 油浴
MADE40	0,73	Me	NHCH ₂ CH ₂ OH		D 微波
MADE26	>10	Me			D 微波
MADE47	0,79	Me			D 微波
MADE24	>10	Me			D 微波

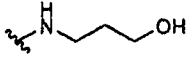
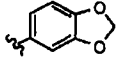
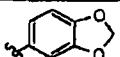
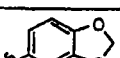
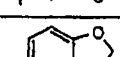
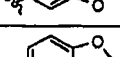
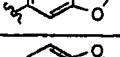
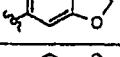
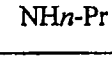
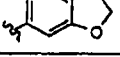
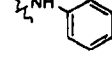
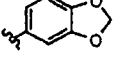
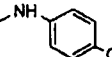
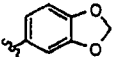
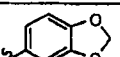
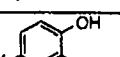
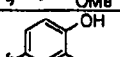
[0267]

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

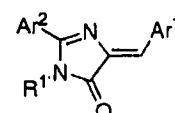
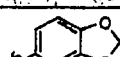
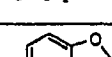
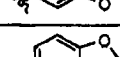
$ \begin{array}{c} R^4COHN \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R^1N \\ \diagup \\ C=O \\ \diagdown \\ Ar^1 \end{array} $ 6					
参考分子	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	NHCOR ⁴	Ar ¹	使用的反应
IA32	15	Me			E
IA31	3,4	Me			E
IA33	>10	Me			E
IA25	>10	Me			E
IA35	>10	Me			E

[0268]

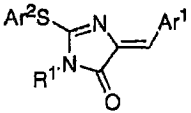
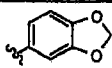
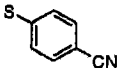
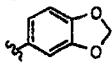
$ \begin{array}{c} R^3HN \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R^1N \\ \diagup \\ C=O \\ \diagdown \\ Ar^1 \end{array} $ 5					
参考分子	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	NHR ³	Ar ¹	使用的反应
ST092	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D 油浴
FCFD14	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D 油浴
FC104b	>10	Me	NH <i>i</i> -Pr		D 油浴
FCFD11	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D 油浴
FCFD08	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D 油浴
FC095	>10	Me	NH <i>i</i> -Pr		D 油浴
FC092	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D 油浴
FC109	>10	Me	NH <i>i</i> -Pr		D 油浴

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

[0269]

 7					
参考分子	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	Ar ²	Ar ¹	使用的反应
NL39	3,2	Me	Ph		H
NL96	0,43	Me	C ₆ H ₅ -pOH		H
NL88A	0,22	Me			H

[0270]

 8					
参考分子	IC50 DYRK1A (mM)	R ¹	SAr ²	Ar ¹	使用的 反应
ST379	1,9	Me			I
ST385	>10	Me			I

[0271] 参考文献：

[0272] 1: Microwave mediated solventless synthesis of new derivatives of marine alkaloid Leucettamine B. Jean René Chérouvrier, Francois Carreaux, Jean Pierre Bazureau

[0273] Tetrahedron Letters 2002, 43, 3581-3584.

[0274] 2: Parallel solution phase synthesis of 2-alkylthio-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one by one-pot three component domino reaction.

[0275] Stéven Renault, Sarah Bertrand, Francois Carreaux*, Jean Pierre Bazureau*.

[0276] Journal of Combinatorial Chemistry 2007, 9, acceptée pour publication (attente d' autorisation pour ACS en ASAP).

[0277] 3: Synthesis of the marine alkaloid Leucettamine B

[0278] Nathalie Roué, Ian Bergman

[0279] Tetrahedron 1999, 55, 14729-14738.

[0280] 4: The isolation and synthesis of polyandrocarpamines A and B. Two new 2-aminoimidazolone compounds from the Fidjian ascidian, Polyandrocarpa sp.

[0281] Rohan A. Davis, William Aalbersberg, Semisi Meo, Rosan Moreira da Rocha, Chris M. Ireland Tetrahedron 2002, 58, 3263-3269.

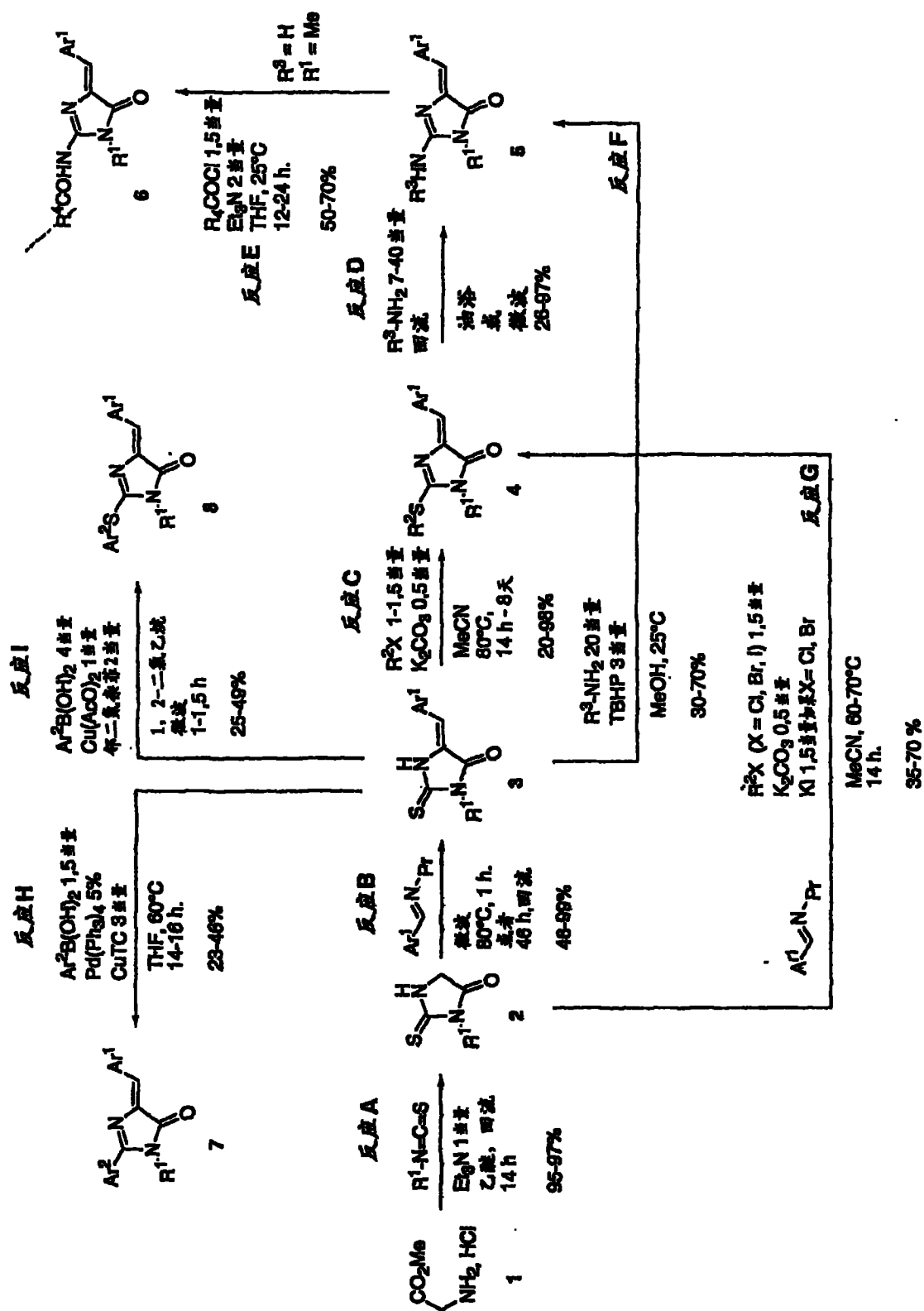


图 1