

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5926885号
(P5926885)

(45) 発行日 平成28年5月25日(2016.5.25)

(24) 登録日 平成28年4月28日(2016.4.28)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/4174
A 61 K 31/4178
A 61 P 25/00 1 O 1
A 61 P 25/28
A 61 P 43/00 1 1 1

請求項の数 16 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2010-518711 (P2010-518711)

(86) (22) 出願日

平成20年8月1日(2008.8.1)

(65) 公表番号

特表2010-535180 (P2010-535180A)

(43) 公表日

平成22年11月18日(2010.11.18)

(86) 国際出願番号

PCT/FR2008/001152

(87) 国際公開番号

W02009/050352

(87) 国際公開日

平成21年4月23日(2009.4.23)

審査請求日 平成23年8月1日(2011.8.1)

審判番号 不服2014-21595 (P2014-21595/J1)

審判請求日 平成26年10月24日(2014.10.24)

(31) 優先権主張番号 0705632

(32) 優先日 平成19年8月1日(2007.8.1)

(33) 優先権主張国 フランス(FR)

(73) 特許権者 510029003

ユニヴェルシテ ドゥ レンヌ 1
フランス国 セデクス レンヌ リュ テ
ュ タボール 2

(73) 特許権者 507199975

サントル ナシオナル ドゥ ラ ル
シェルシュ シャーンティフィク セエン
エールエス
フランス国 16 セデクス パリー リ
ュ ミケラーンジュ 3

(74) 代理人 100079038

弁理士 渡邊 彰

(74) 代理人 100106091

弁理士 松村 直都

最終頁に続く

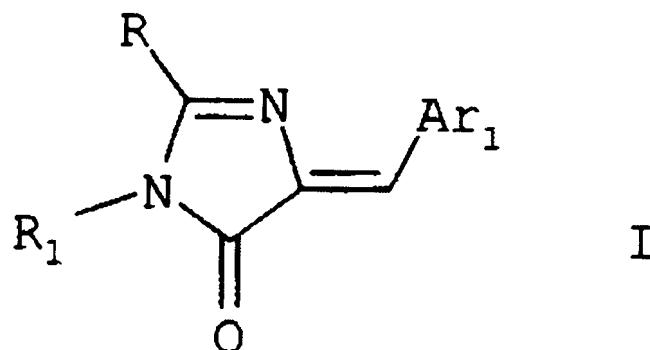
(54) 【発明の名称】イミダゾロン誘導体、その調製方法およびその生物学的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イミダゾロン誘導体の治療有効量を含有する医薬組成物であって、当該誘導体が、式(I) :

【化 1】



10

に相当し、

式中、Rは、R₃NHまたはAr₂を表し、R=R₃NHである場合に、

20

R₃ = C₂H₂C₃H ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル
R₃ = C₂H₂T₁ ; T₁ = シクロプロピル ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオ
キソール - 5 - イル

R₃ = O - HO - C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル

R₃ = C₆H₅ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル
R₃ = p - HO - C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル

R₃ = p - HO - m - HO₂C - C₆H₃ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオ
キソール - 5 - イル

R₃ = Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ; R₁ = Me
R₃ = p - CH₃ - C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル

R₃ = HOCH₂CHOHCH₂ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル

R₃ = 1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イル ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジ
オキソール - 5 - イル

R₃ = p - CH₃O - C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル

R₃ = m - HOCH₂ - C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル

R₃ = m - HOCH(CH₃) - C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオ
キソール - 5 - イル

R₃ = p - HOCH₂CH₂ - C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキ
ソール - 5 - イル

R₃ = p - HO₂CC₂ - C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキ
ソール - 5 - イル

R₃ = CH₂CH₂CH₃ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル

R₃ = CH₂T₁ ; T₁ = シクロプロピル ; R₁ = H ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオ
キソール - 5 - イル

R₃ = C₆H₅ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、または
R₃ = p - HO - C₆H₄ ; R₁ = H ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イ
ル

を表し、

R = Ar₂ である場合に

Ar₂ = p - HO - C₆H₄ ; R₁ = Me ; Ar₁ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、または

Ar₁ = Ar₂ = 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ; R₁ = Me

を表すことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2】

神経変性疾患の治療のためのイミダゾロン誘導体の治療有効量を含有する医薬組成物で
あって、当該誘導体が、式 (I) :

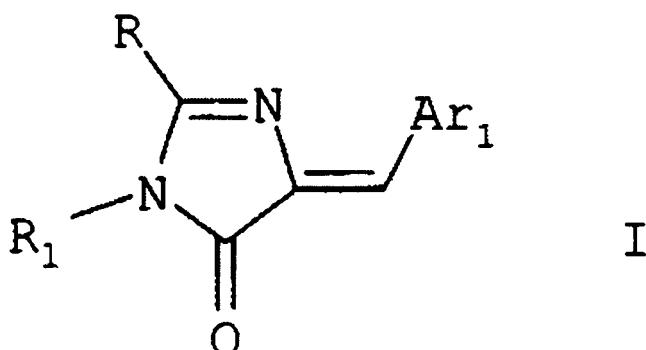
10

20

30

40

【化2】



10

に相当し、

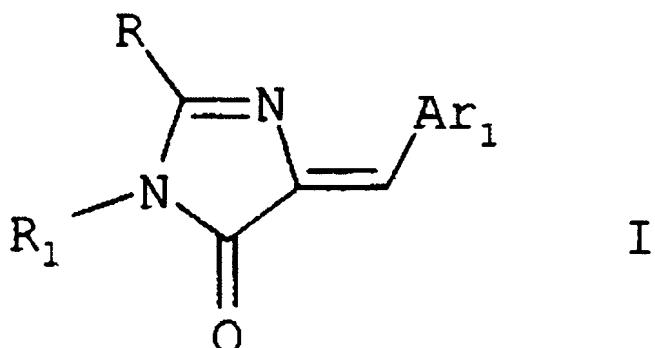
式中、Rは、R₃NHを表し、R₃=H；R₁=H；Ar₁=p-HO-m-MeO-C₆H₃であるか、または、R₃=CH₂CH₂OH；R₁=Me；Ar₁=1,3-ベンゾジオキソール-5-イルである、医薬組成物。

【請求項3】

ピック病の治療のためのイミダゾロン誘導体の治療有効量を含有する医薬組成物であつて、当該誘導体が、式(I)：

20

【化3】



30

に相当し、

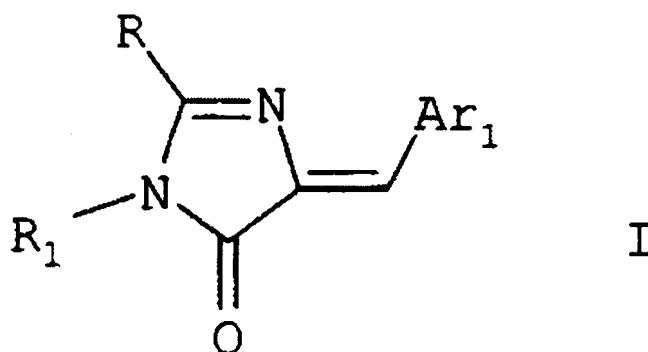
式中、Rは、R₃NHを表し、R₃=H；R₁=H；Ar₁=p-HO-m-MeO-C₆H₃であるか、または、R₃=CH₂CH₂OH；R₁=Me；Ar₁=1,3-ベンゾジオキソール-5-イルである、医薬組成物。

【請求項4】

21トリソミーの治療のためのイミダゾロン誘導体の治療有効量を含有する医薬組成物であつて、当該誘導体が、式(I)：

40

【化4】



10

に相当し、

式中、Rは、R₃NHを表し、R₃=H；R₁=H；Ar₁=p-HO-m-MeO-C₆H₃であるか、または、R₃=CH₂CH₂OH；R₁=Me；Ar₁=1,3-ベンゾジオキソール-5-イルである、医薬組成物。

【請求項5】

神経変性疾患の治療のための請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

アルツハイマー病またはタウ病態の治療のための請求項5に記載の医薬組成物。

20

【請求項7】

ピック病の治療のための請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

21トリソミーの治療のための請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項9】

請求項1に規定されたイミダゾロン誘導体を含むキナーゼ阻害剤。

【請求項10】

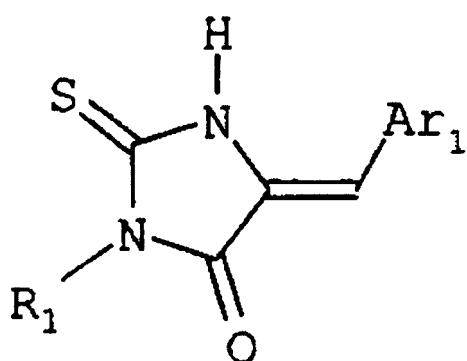
請求項1に規定された式(I)のイミダゾロン誘導体の合成法であって、

R=R₃HNである式(I)のイミダゾロン誘導体を調製するために、

30

式：

【化5】



40

(3)

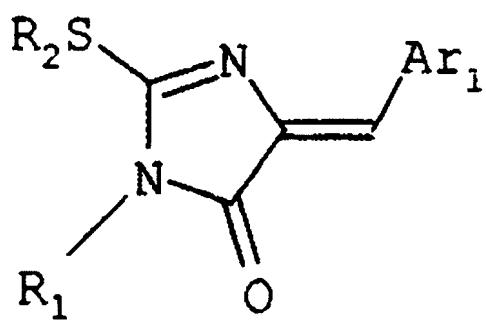
[式中、R₁、R₃およびAr₁は請求項1に定義したとおりである]

に相当するアリーリデンチオヒダントイン誘導体(3)を、式：

[式中、R₂は、T₁-(CH₂)_nタイプの基から選ばれ、T₁=メチル、アルキニル]

50

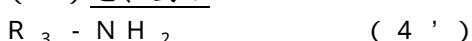
、ニトリル、hal、 CH_3O 、シクロプロピルまたはシクロブチル基であり、 $n = 0$ 、
 1、2または3であり、「hal」はハロゲン原子を表わし； $X = \text{Cl}$ 、 Br またはIで
 ある】
のハロゲン化誘導体(3')と、式：
 【化6】



(4)

10

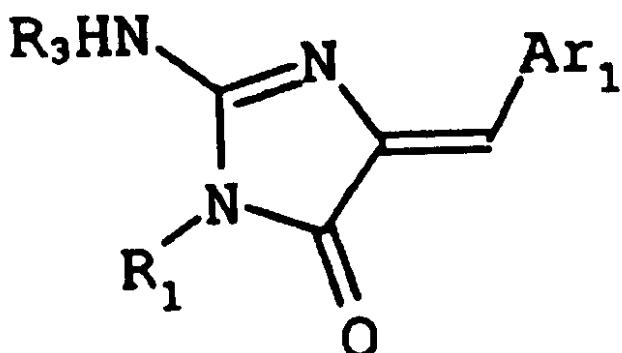
のイミダゾロン誘導体(4)を得ることを可能とする条件下で反応させ、次いで、得られたイミダゾロン誘導体(4)を、式：



20

のアミン(4')と、式：

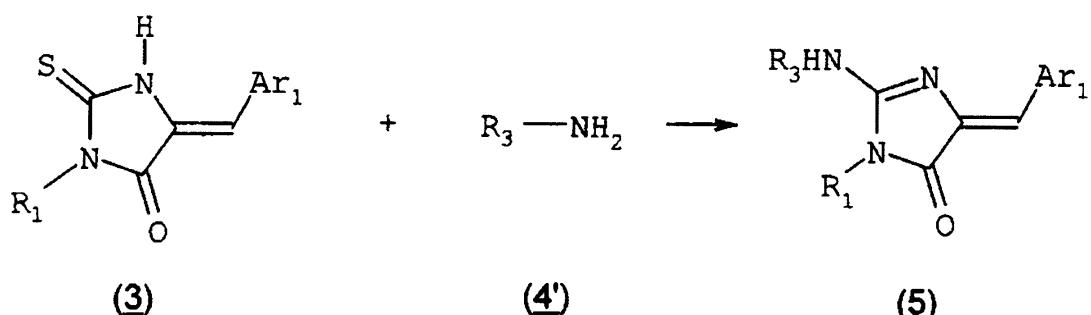
【化7】



(5)

30

のイミダゾロン誘導体(5)を得ることを可能とする条件下に反応させるか、または
- ヒダントイン誘導体(3)を、アミン(4')と式：
 【化8】



に従って反応させてイミダゾロン誘導体(5)を得る工程を包含することを特徴とする方

50

法。

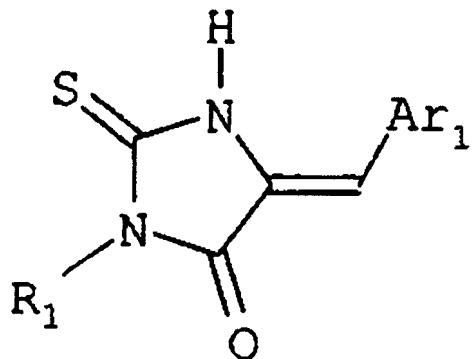
【請求項 1 1】

請求項1に規定された式(Ⅰ)のイミダゾロン誘導体の合成法であって、

R = Ar₂である式(Ⅰ)のイミダゾロン誘導体を調製するために、

式(3)：

【化9】



10

(3)

20

[式中、R₁およびAr₁は請求項1に定義したとおりである]

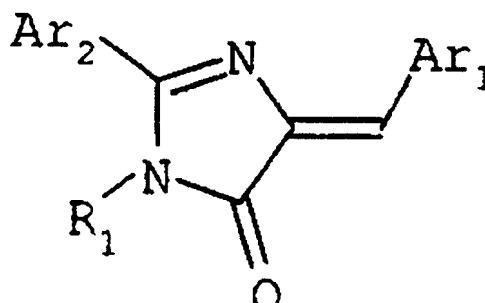
に相当するアリーリデンチオヒダントイン誘導体(3)を、アリールホウ酸(7')：



[式中、Ar₂は請求項1に定義したとおりである]

と、イミダゾロン誘導体(7)：

【化10】



30

(7)

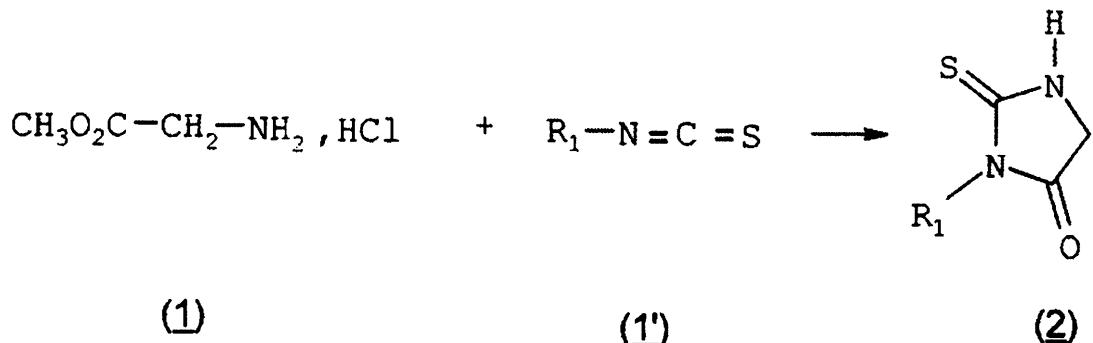
を得ることを可能とする条件下に反応させる工程を包含することを特徴とする方法。

【請求項 1 2】

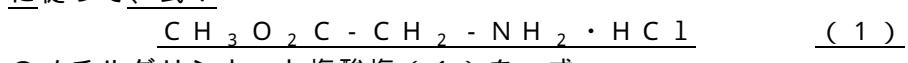
チオヒダントイン誘導体(3)は、下記反応式：

40

【化 1 1】



に従って、式：

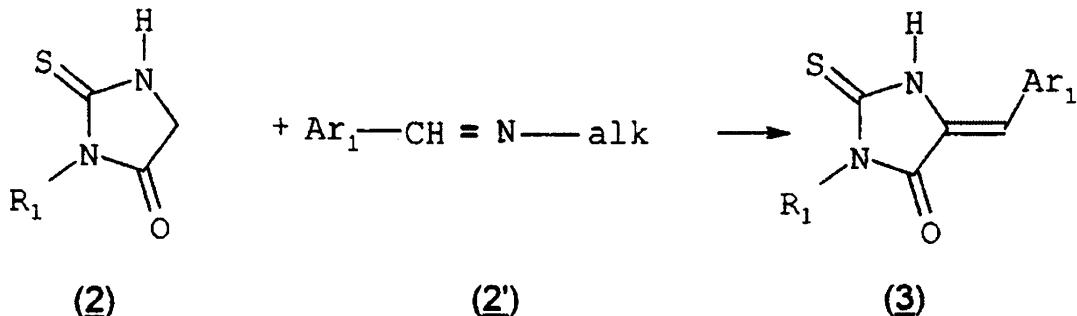


のメチルグリシナート塩酸塩(1)を、式：



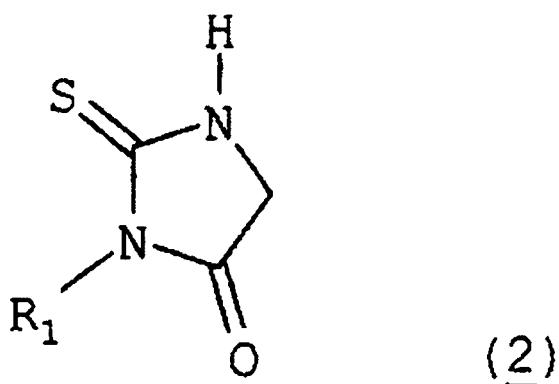
のイソチオシアネート(1')と反応させることによってチオヒダントイン誘導体(2)を得、ついで下記反応式：

【化 1 2】



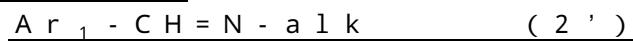
に従って、式：

【化 1 3】



[式中、 R_1 は請求項 1 に定義したとおりである]

の誘導体(2)を、式：



(式中、 A_{r_1} は、請求項1に定義したとおりであり、「alk」はC₃-C₅アルキル基を表わす)

のアルジミン誘導体(2')と反応させることによって得られることを特徴とする請求項
10または11に記載の方法。

【請求項 1 3】

神経変性疾患を治療するための医薬の製造における請求項1に記載の医薬組成物の使用。
。

【請求項 1 4】

アルツハイマー病またはタウ病態を治療するための医薬の製造における請求項1 3に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 1 5】

ピック病を治療するための医薬の製造における請求項1に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 1 6】

21トリソミーを治療するための医薬の製造における請求項1に記載の医薬組成物の使用。 10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明の主題はイミダゾロン誘導体である。本発明はまたその調製方法に関する。

【0002】

本発明はまた、これらの誘導体のキナーゼ阻害剤としての生物学的使用、取分け神経変性疾患（特に、アルツハイマー病、ピック病および21トリソミー）の治療のための使用に関する。 20

【背景技術】**【0003】**

大多数のヒトの病的状態には、特定のプロテインキナーゼの調節異常としばしば関連するリン酸化異常が関与している。

【0004】

従って、これらのキナーゼに対する有効な阻害剤についての研究は、この過去数年、非常に活発であった。

【0005】

キナーゼ類、CDK類、CSK-3およびCK1に関する長い経験を支持基盤として用いて、本発明者らはDYRK1Aキナーゼ（二重特異性チロシン・リン酸化調節キナーゼ1A）に対して選択的な阻害剤の製造に焦点を絞ってきた。 30

【0006】

それは、そのチロシン321上で自己リン酸化し（それによって活性化する）、セリンとトレオニン残基をリン酸化する酵素である。

【0007】

DYRK1Aプロテインキナーゼ遺伝子は、21番染色体の極めて特異的な領域である「ダウン症候群の臨界領域」に位置しており、三染色体性（トリソミー）表現型に関与する約20種の遺伝子をカバーする。多くの議論は、穩当な（×1.5）DYRK1Aの過剰発現であってさえ、21トリソミーに際して観察される脳の異常成長に必然的に寄与するという仮説を支持する。さらに、DYRK1Aはアルツハイマー病にも大いに関与しているようである（このものは21トリソミーに罹患する個体に、系統的に、また約40歳過ぎの早期に現れる）（Kimura R, et al., 2006）。DYRK1A遺伝子は21番染色体ダウン症候群の臨界領域にコードされ、アルツハイマー病において、ベータ-アミロイド産生とタウ・リン酸化の間で橋渡しする（非特許文献1）。構成的DYRK1Aは、アルツハイマー病、ダウン症候群、ピック病、および関連する遺伝子導入モデルにおいて異常発現させられる（非特許文献2）。 40

【0008】

DYRK1A阻害剤は、GSK-3の結晶構造に基づく、DYRK1Aの構造モデルについてのコンピュータシミュレーションによるバーチャルスクリーニングにより探索されてきた（非特許文献3）。この研究法では、選択された182種の化合物の中、11種の 50

分子のみが阻害活性を示し、その $I C_{50}$ は 2.5 ~ 50 μM の範囲であった。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献 1】フェリエル・アイ (Ferrer I) ら著、「Hum Mol Genet」、2005 年、第16巻、p. 15-23

【非特許文献 2】「Neurobiol Dis.」、第20巻、p. 392-400

【非特許文献 3】キム (Kim) ら著、「Bioorg. Med. Chem. Lett.」、2006年7月15日、第16(14)巻 p. 3712-6

【発明の概要】

10

【課題を解決するための手段】

【0010】

D Y R K 1 A キナーゼの薬理学的阻害剤を探索し、最適化し、そして特徴付けるための本発明者らによる研究は、ロイセタミン B (leucettamine B) の誘導体または類似体に相当するイミダゾロン誘導体が、この点で、D Y R K 1 A キナーゼの強力な選択的薬理学的阻害剤を構成するという発見につながった。以下、「化合物」という用語は、全体としてこれらの誘導体および類似体を示すためにも使用されることになる。

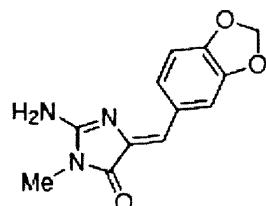
【0011】

ロイセタミン B は海綿ロイセッタ・ミクロラフィス (Leucetta microraphis) から抽出された海洋アルカロイドであり、式(A)で示される：

20

【0012】

【化1】



ロイセタミン B

30

【0013】

研究開発により、本発明者らは、D Y R K 1 A に関して非常に興味のある阻害特性を有する一連の化合物であって、 $I C_{50}$ 値が殆どの場合に 50 μM 未満、さらには 10 μM 未満、またはさらには 1 μM である化合物を得るための合成経路を確立するに至った。

【0014】

従って、本発明はロイセタミン B の類似体および誘導体を構成するイミダゾロン誘導体の医薬としての使用に関する。

【0015】

本発明はまた、これらの化合物の調製方法に関する。

40

【0016】

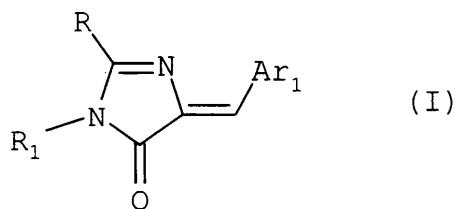
本発明はまた、新規なイミダゾロン誘導体に相当する化合物、およびその医薬の有効成分としての使用に関する。

【0017】

従って、第一の態様によると、本発明は、神経変性疾患治療用の医薬を製造するための、式(I)に相当するイミダゾロン誘導体の使用に関する：

【0018】

【化2】



【0019】

[式中、]

10

・R₁は、H、線状(linear)もしくは分枝の、置換されてもよいC₁-C₅のアルキル基；アリール基、または5員もしくは6員のヘテロ環基を表わし、該アリール基およびヘテロ環基は1個以上の置換基を含有していてもよく、該置換基は同一または異なっていてもよく、いずれの位置を占有してもよい；

・Ar₁は、1つ以上の置換基を有してもよいアリール基を表し、2つの隣接する置換基は5員または6員環を形成することが可能であり、該環は、適切な場合、置換されるか；または1つ以上の置換基を有してもよく、かつ/または5員もしくは6員の芳香環と縮合させられた、芳香族ヘテロ環を表し、ヘテロ原子はN、SおよびOから選択される；

・Rは、R₂-S-、R₃-HN-、R₄COHNまたはAr₂を表わし、

- R₂=線状、分枝もしくは環状のC₁-C₅アルキル基；ビニルもしくはビニル(C₁-C₅)アルキル基、ニトリルもしくはニトリル(C₁-C₅)アルキル基、またはアリールもしくはベンジル基であり；当該基は、1つ以上の炭素原子上で1つ以上の基により置換されてもよく、この基は、同一または異なってよく、任意の位置を占有し、2つの隣接する置換基は5員または6員環を形成することが可能であり、この環は、適切な場合、置換される；

- R₃=上記の定義およびHを表わしてもよい；

- Ar₂は、置換または無置換のアリール基を表し、2つの隣接する置換基は5員または6員環を形成することが可能であり、該環は置換されていてもよい]。

【0020】

本発明はまた、上記誘導体のラセミ体に関し、および個々に取得されたそのエナンチオマーティにも関する。

30

【0021】

実施例により説明されるように、上記の誘導体は、より詳しくは、DYRK1Aキナーゼの選択的阻害剤を構成し、そのIC₅₀値が5μM未満、またはさらには1μM未満であり、特に有益な誘導体ではそのIC₅₀値が、0.1μM未満である。

【0022】

上記式(I)において、「アリール」はフェニルまたはナフチルを表わし、「ヘテロ環」はN、Oおよび/またはSをヘテロ原子として有する5員もしくは6員環を表わす。R₁、Ar₁、Ar₂およびRの置換基は、OH、OZ、COH、COZ、COOH、COOZ、NH₂、NHalk.、N(alik.)₂、NHCOOH、NHCOOZから選択される(Zは、線状もしくは分枝のC₁-C₅アルキル、アリール、ベンジル、置換アリールもしくは置換ベンジル、ベンゾジオキソリル基、1つ以上のハロゲンおよび/またはCCl₃基を表し、alk.はC₁-C₃アルキル基を表わす)。

40

【0023】

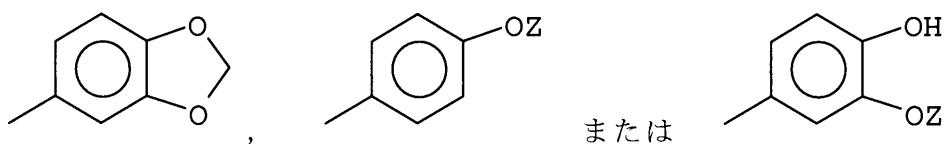
さらに詳しくは、本発明は、医薬として使用するための、5μM未満のIC₅₀を有する、上記式(I)に相当するイミダゾロン誘導体に関し、式中：

- R₁はC₁-C₃アルキル基または水素原子、および/またはアリール基を表わす；
- Ar₁は以下から選択される：

【0024】

50

【化3】



【0025】

- Rは以下を表わす：

・R₂-S-基；R₂は、T₁-(CH₂)_nタイプの基から選ばれ、n=0、1、2
または3であり、T₁は、以下の基：メチル、ビニル、アルキル、アルキニル、ニトリル
、シクロアルキル(C₃またはC₄であり得る)、Z-O、Z-CO、halの1つを表し、
Z=C₁-C₃アルキルであり、halはF、Cl、BrまたはIまたはCCl₃基
を表す；

または

・R₃-NH-基；R₃は、T₂-(CH₂)_nタイプの基から選ばれ、n=0、1
または2であり、T₂は、以下の基：メチル、ビニル、ZO、ZO-CO-NH-、-CH-
(OZ)₂、ZCO、NH₂、C₃シクロアルキル、アリールまたは置換アリールの1つ
を表し、Z=Hまたは線状または分枝のC₁-C₄アルキルであり、またはR₃=Hである；

または

・R₄-CONH-基；R₄は分枝C₃-C₅アルキル基である；

または

・R=Ar₂；Ar₂は、フェニル、置換フェニルまたはベンゾジオキソリル基から選
択される。

【0026】

好ましくは、本発明は、医薬として使用するための、1μM未満のIC₅₀を有する、
上記式(I)に相当するイミダゾロン誘導体に関し、式中：

- R₁は、HまたはCH₃を表わす；

- Ar₁は以下の基を表わす：

【0027】

【化4】



【0028】

- R₂は以下を表わす：

・R₂-S-基；R₂はT₁-(CH₂)_nタイプの基から選ばれ、T₁=メチル、アルキニル、ニトリル、hal、CH₃O、シクロプロピルまたはシクロブチル基であり、
n=0、1、2または3；「hal」はハロゲン原子またはCCl₃基を表わす；

または

・R₃-HN-基；R₃はT₂-(CH₂)_nタイプの基から選ばれ、T₂=C₃アル
キル、OH、シクロプロピル、フェニル、またはOH、OCH₃、COOHとOH、CH
₂OH、C(CH₃、OH)、CH₂-CH₂OH、CH₂-COOHにより置換された
フェニルまたはベンゾジオキソリル；またはR₃=H；n=0、1または2；

または

・パラ-ヒドロキシフェニルまたはベンゾジオキソリル基から選択されるAr₂基。

10

20

30

40

50

【0029】

式(I)のイミダゾロン誘導体の好適な一群において、

・Rは、R²S、R³HN、またはAr²を表わす；

・R¹はHまたは線状もしくは分枝のC₁-C₅アルキル基を表わす；

・R²はHまたは線状もしくは分枝のC₁-C₅アルキル基を表し、適切な場合には、1つ以上のOH、C₁-C₅アルコキシ、(CH₂)_n-OHまたは(CH₂)_n-CO基により置換され；または環状基を表し、適切な場合には、-(CH₂)_n-シクロアルキルタイプのものであり、該シクロアルキル基は3員ないし5員であり、n=1~5である；該環状基は、適切な場合、C₁-C₅アルキルにより置換されるか；または(C₁-C₅)アルキレンニトリル；(C₁-C₅)アルキレンビニル；またはC₁-C₅アルキニル基を表わす；

・R³は線状もしくは分枝のC₁-C₅アルキル基を表し、適切な場合には、1つ以上のC₁-C₅アルコキシ、OH、またはCOOH基により置換されるか；または環状基を表し、適切な場合には、-(CH₂)_n-シクロアルキルタイプのものであるか；またはフェニル基を表し、適切な場合には、1つ以上の-OH、(CH₂)_n-OH；アルコキシもしくはCOOHにより置換されるか、またはベンゾジオキソリル基を表すか；または環状基を表し、適切な場合には、-(CH₂)_n-シクロアルキルタイプのものであり、該シクロアルキル基は3員ないし5員であり、n=1~5である)を表わすか；またはNH₂を表わす；

・Ar¹はベンゾジオキソリル基を表わす；

・Ar²はベンゾジオキソリルまたはフェニル基を表わし、フェニル基は、適切な場合、1つ以上の-OHまたはアルコキシにより置換される。

【0030】

式(I)のイミダゾロン誘導体の別の好適な一群において、

・Rは、R²S、R³HN、またはAr²を表わす；

・R¹はHまたは線状もしくは分枝のC₁-C₅アルキル基を表わす；

・R²は線状もしくは分枝のC₁-C₅アルキル基を表し、適切な場合には、1つ以上のOH、C₁-C₅アルコキシまたは(CH₂)_n-OH基により置換されるか；または環状基を表し、適切な場合には、-(CH₂)_n-シクロアルキルタイプのものであり、該シクロアルキル基は3員ないし5員であり、n=1~5であるか；または(C₁-C₅)アルキレンニトリル基または(C₁-C₅)アルキレンビニル基を表わす；

・R³はフェニル基を表し、適切な場合には、1つ以上の-OH、(CH₂)_n-OH；アルコキシにより置換されるかまたはベンゾジオキソリル基を表すか；または環状基を表し、適切な場合には、-(CH₂)_n-シクロアルキルタイプのものであり、該シクロアルキル基は3員ないし5員であり、n=1~5であるか；またはNH₂を表わす；

・Ar¹はベンゾジオキソリル基を表わす；

・Ar²はベンゾジオキソリルまたはフェニル基を表わし、フェニル基は、適切な場合、1つ以上の-OHにより置換される。

【0031】

特に有利には、本発明により使用されるイミダゾロン誘導体は、式(I)における以下の化合物から選択される：

R=R₂S

R₂=CH₂C(CH₃)₂；R₁=Me；Ar₁=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル

R₂=CH₂C(CH₃)₂N；R₁=Me；Ar₁=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル

R₂=CH₂CH₂Cl；R₁=Me；Ar₁=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル

R₂=CH₃；R₁=H；Ar₁=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル

R₂=CH₂CH₃；R₁=H；Ar₁=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル

R₂=CH₂CH₂CH₃；R₁=H；Ar₁=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル

$R_2 = CH(CH_3)_2$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル
 $R_2 = CH_2C_N$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル
 $R_2 = CH_2(CH_2)_2CH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_2 = CH_2CH_2OCH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_2 = CH_2T_1$; $T_1 =$ シクロプロピル; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_2 = CH_2T_1$; $T_1 =$ シクロブチル; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル) 10

$R = R_3NH$

$R_3 = CH_2CH_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = CH_2CH_2OH$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = CH_2T_1$; $T_1 =$ シクロプロピル; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = CH_2CH_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = O - HO - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = C_6H_5$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル 20

$R_3 = p - HO - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = p - HO - m - HO_2C - C_6H_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = p - m - OCH_2O - C_6H_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = p - CH_3 - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = HOCH_2CHOHCH_2$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = p - m - OCH_2CH_2O - C_6H_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル 30

$R_3 = p - CH_3O - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = m - HOCH_2 - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = m - HOCH(CH_3) - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = p - HOCH_2CH_2 - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル 40

$R_3 = p - HO_2CCCH_2O - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = CH_2CH_2CH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = CH_2T_1$; $T_1 =$ シクロプロピル; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = C_6H_5$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = p - HO - C_6H_4$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1, 3$ -ベンゾジオキソール-5-イル

$R_3 = H$; $R_1 = H$; $Ar_1 = p - HO - m - MeO - C_6H_3$ 50

$R = Ar_2$

$Ar_2 = p - HO - C_6H_4$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3 - \text{ベンゾジオキソール}-5 - \text{イル}$

$Ar_2 = p - m - OCH_2O - C_6H_3$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3 - \text{ベンゾジオキソール}-5 - \text{イル}.$

【0032】

別の態様によると、本発明は新規なイミダゾロン誘導体に関する。

【0033】

実際に、以下に述べる誘導体を例外として、上記式(I)の誘導体は、新規な誘導体であり、この観点で、本発明の分野の一部である。

10

【0034】

従って、本発明は新規な生成物としての、それらが請求項1の式(I)に相当することを特徴とするイミダゾロン誘導体に関する；ただし、以下の定義の誘導体を除外する：

$R = R_2S$ 、および

- $Ar_1 = 1,3 - \text{ベンゾジオキソール}-5 - \text{イル}$; $R_1 = CH_3$ および $R_2 = CH_3$
- 、 CH_3CH_2 、 $CH_2 = CH - CH_2$ 、 $CH - C - CH_2$ 、 $CH_3 - CH_2 - OCO - CH_2$ 、 $C_6H_4 - CH_2$

- $Ar_1 = p, m - OCH_3$; $R_1 = CH_3$ および $R_2 = CH_3CH_2$
- $Ar_1 = m, m' - OCH_3C_6H_4$; $R_1 = CH_3$ および $R_2 = CH_3CH_2$

- $Ar_1 = 1,3 - \text{ベンゾジオキソール}-5 - \text{イル}$; $R_1 = n - \text{ブチル}$; $R_2 = CH_3$
- 、 $CH_3 - CH_2$ 、 $CH_2 = CH - CH_2$ 、 $CH - CH_2$ 、 $C_6H_4 - CH_2$ 、 $p - NO_2 - C_6H_4 - CH_2$ 、 $CH_3CH_2OCO - CH_2$

- $Ar_1 = 1,3 - \text{プロモベンゾジオキソール}-5 - \text{イル}$; $R_1 = n - \text{ブチル}$; $R_2 = CH_3 - CH_2$
- $Ar_1 = m, p - OCH_3 - C_6H_4$; $R_1 = n - \text{ブチル}$; $R_2 = CH_3CH_2$

- $Ar_1 = 1,3 - \text{ベンゾジオキソール}-5 - \text{イル}$; $R_1 = CH_3$; $R_2 = C_6H_5$ または $p - OH C_6H_4$

$R = R_3HN$ 、および

- $Ar_1 = 1,3 - \text{ベンゾジオキソール}-5 - \text{イル}$; $R_1 = CH_3$; $R_2 = H, CH_3$
- $(CH_2)_2$ 、 $CH_3 - (CH_2)_3$ 、 $p - COOH - C_6H_4CH_2$

- $Ar_1 = 1,3 - \text{ベンゾジオキソール}-5 - \text{イル}$; $R_1 = CH_3 - (CH_2)_3$; $R_2 = CH_3 - (CH_2)_2$ または $CH_3 - (CH_2)_3$

- $Ar_1 = 1,3 - \text{ベンゾジオキソール}-5 - \text{イル}$; $R_1 = C_6H_5$; $R_2 = CH_3 - (CH_2)_2$

- $Ar_1 = p - OH, m - OCH_3 - C_6H_4$ または $m, p - OH - C_6H_4$; $R_1 = H$; $R_2 = H$ 。

30

【0035】

これらの新規な誘導体は、医薬としてのその使用においても、本発明の一部である。

【0036】

従って、本発明は、上記定義の式(I)の誘導体の治療有効量を含む、医薬組成物に関する。

40

【0037】

実施例において報告されるIC₅₀値により示されるように、上記定義の化合物はDYRK1Aキナーゼの強力な阻害剤を構成し、この観点で、基礎研究の薬理学ツール、および神経変性疾患、特に、アルツハイマー病および他のタウ病態、ピック病および21トリソミーの治療用の治療剤の両方として有用である。

【0038】

式(I)の誘導体または本発明による新規誘導体は、事実上、種々の細胞モデルにおけるDYRK1Aの機能、およびその発現の、また異常活性の結果について研究するためのツールを構成する。それらは上記病的状況におけるDYRK1Aの過剰発現/異常活性化

50

の作用に対抗する医薬の有効成分を構成する。

【0039】

医薬の製造に際し、治療有効量で使用される当該有効成分は、選択される投与方法のために薬学的に許容される担体と混合される。

【0040】

従って、経口投与のために、該医薬は、ゼラチンカプセル、錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、滴剤などの形態に調剤される。かかる医薬は単位あたり 1 ~ 100 mg の有効成分を含有し得る。

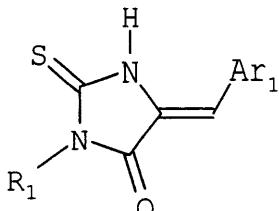
【0041】

注射（静脈内、皮下、筋肉内）投与のために、当該医薬は滅菌溶液または滅菌可能な溶液の形態にある。単位摂取量あたりの用量は、1 ~ 50 mg の有効成分の範囲にわたり得る。1日の用量は、治療される患者の血中イミダゾロン類似体または誘導体の最終濃度が最大 100 μM となるように選ばれる

さらに別の態様によると、本発明はまた、上記定義の式（I）のイミダゾロン誘導体の合成法に関する。この方法は、式（3）に相当するアリーリデンチオヒダントイン誘導体の使用を含むことを特徴とする：

【0042】

【化5】



(3)

【0043】

[式中：R₁、R₂ および Ar₁ は上記定義のとおりである]

R = R₂S である式（I）のイミダゾロン誘導体の調製を目的とする一実施態様によると、本発明の方法は、チオヒダントイン誘導体（3）を、式：

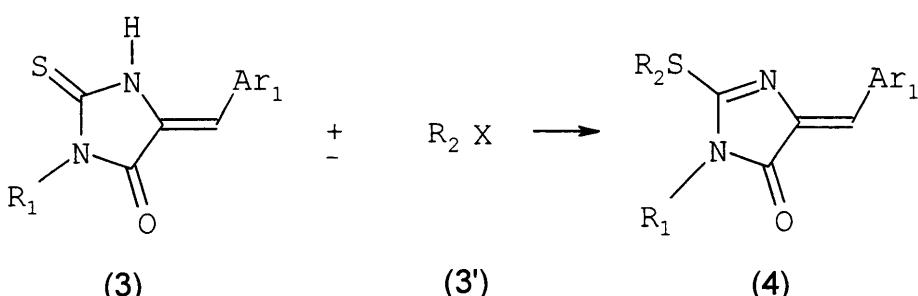


[式中、X = Cl、Br または I]

のハロゲン化誘導体（3）と、下記スキーム 4 に従い、イミダゾロン誘導体（4）を得ることを可能とする条件下で反応させる工程を包含する。

【0044】

【化6】



【0045】

有利には、化合物（3）と（3'）との反応は、有機溶媒中、70 ~ 100 の温度、特に 80 の温度で、炭酸塩の存在下に実施される。

10

20

30

40

50

【0046】

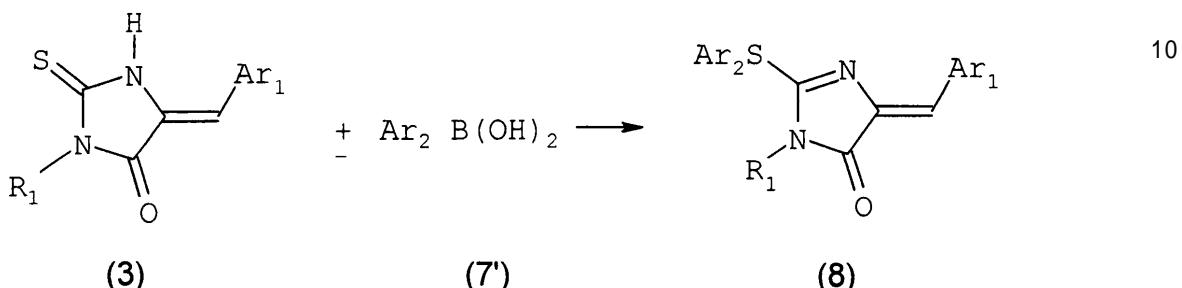
R_2 がアリール基である場合の式(Ⅰ)の誘導体をさらに特定して得るために、本発明の方法は、チオヒダントイン誘導体(3)を、式：



のアリールホウ酸(7')と、スキーム1'に従い、式(8)の誘導体を与える条件下に反応させる工程を包含する：

【0047】

【化7】



【0048】

満足な条件は、マイクロ波の下、ジクロロエタンなどの有機溶媒中、 $Cu(AcO)_2$ ($Ac =$ アセチル) およびフェナントロリンの存在下に、チオキソヒダントインをホウ酸と反応させることに相当する。

20

【0049】

混合物は、50～100分、特に60～90分間にわたって、70～90、特に80に、最大出力約300ワットで照射される。

【0050】

$R = R_3 HN$ である式(Ⅰ)のイミダゾロン誘導体の調製を目的とする一実施態様によると、本発明の方法は：

上記定義のイミダゾロン誘導体(4)を、式：

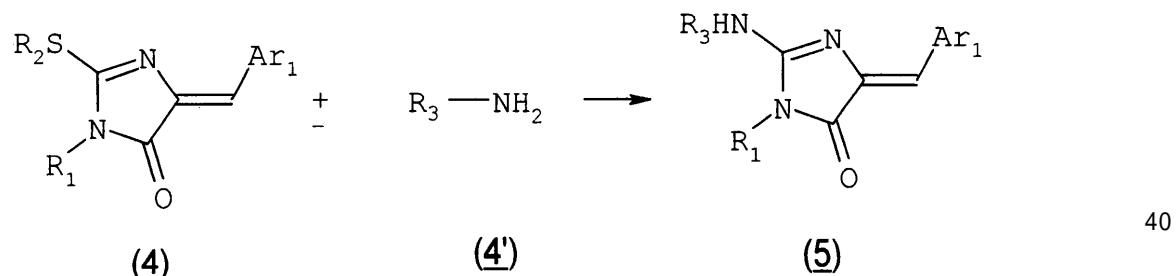


のアミン(4')と、下記スキーム2に従い、下記式のイミダゾロン誘導体(5)を得ることを可能とする条件下に反応させる工程；

30

【0051】

【化8】

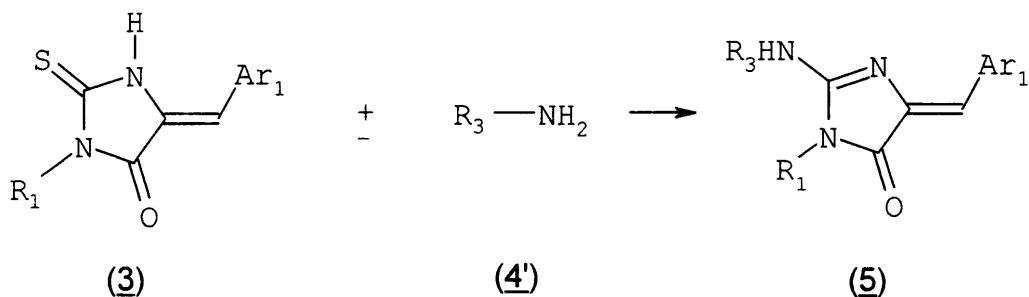


【0052】

または上記定義のヒダントイン誘導体(3)を、アミン(4')と、下記スキーム3に従って反応させる工程；

【0053】

【化9】



【0054】

のいずれかを包含する。

【0055】

好ましくは、スキーム3による反応は、油浴中およびマイクロ波下で実施される。油浴による手順において、反応混合物を該アミンの沸点以下の温度まで加熱する。マイクロ波の下で手順が行われる場合、有利には、適切な温度と出力で、10~100分間にわたり、混合物を照射する。

【0056】

スキーム3による反応は、有利には、メタノールなどの溶媒中、ヒドロペルオキシドの存在下に実施される。

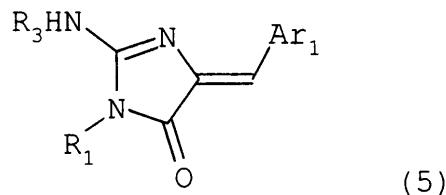
20

【0057】

R = R₄C(OH)Nである式(I)のイミダゾロン誘導体の調製を目的とする一実施態様によると、本発明の方法は、式：

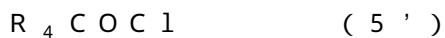
【0058】

【化10】



【0059】

のイミダゾロン誘導体(5)を、式：

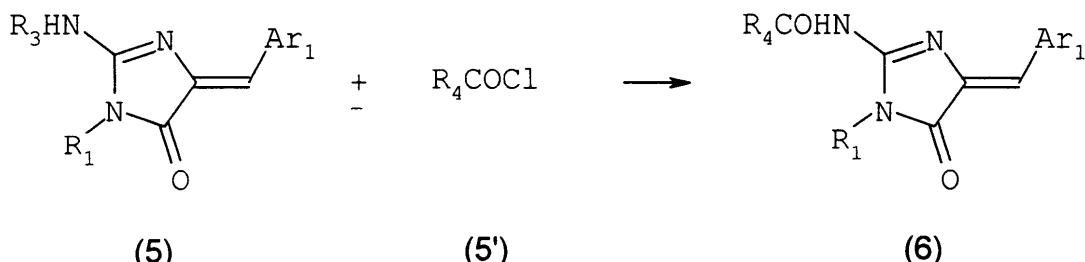


の酸塩化物(5')と、下記反応工程図4に従い、イミダゾロン誘導体(6)を得ることを可能とする条件下に反応させる工程を包含する：

【0060】

40

【化11】



【0061】

これらの様々な式における置換基は、上記定義のとおりである。

【0062】

これらの誘導体間の反応を実施するための適切な条件は、トリエチルアミンの添加と、引続く、THFなどの有機溶媒中の、イミダゾロン誘導体(5)の溶液への酸塩化物(5')の添加とを含む。

【0063】

この反応は、有利には、20~25の程度の温度で実施される。

【0064】

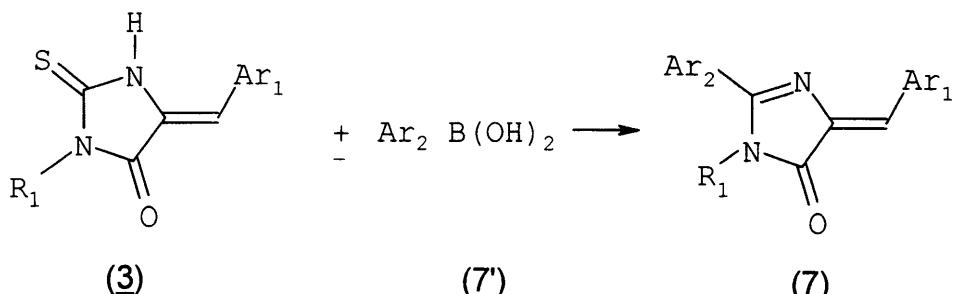
R = Ar₂である式(I)のイミダゾロン誘導体を調製するために、本発明の方法は、10式(3)のチオヒダントイン誘導体を、ホウ酸(7')：



と、スキーム5に従い、イミダゾロン誘導体(7)を得ることを可能とする条件下に反応させる工程を包含する：

【0065】

【化12】



【0066】

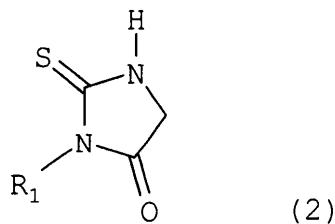
この反応は、有利には、無水THFなどの無水有機溶媒中、Pd(PPh₃)₄などの触媒およびCuTC(チオフェンカルボン酸銅)の存在下に実施される。この反応は、有利には、55~65程度の温度で実施される。30

【0067】

より特定的に好ましくは、チオヒダントイン誘導体(3)は、式(2)：

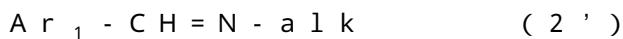
【0068】

【化13】



【0069】

のチオヒダントイン誘導体を、式(2')：

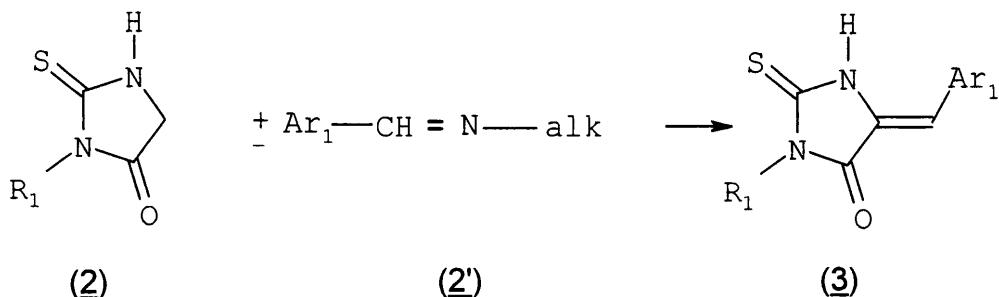


[式中、置換基は上記定義のとおりであり、「alk」はC₃-C₅アルキル基を表わす]

のアルジミン誘導体と、下記スキーム6に従って反応させることにより得られる：

【0070】

【化 1 4】



10

〔 0 0 7 1 〕

有利には、反応は、油浴中またはマイクロ波下に実施される。

【 0 0 7 2 】

油浴手順において、反応物質を有機溶媒に加え、その反応混合物を還流させる。粘稠な油状物が急速に結晶化するので、これをろ過回収し、要すれば精製する。

【 0 0 7 3 】

適切な有機溶媒として、アセトニトリルが挙げられる。

【 0 0 7 4 】

マイクロ波手順において、式(2)のチオヒダントインと式(2')のアルジミンとの混合物をマイクロ波反応器に容れ、マイクロ波オープンに挿入し、そこで混合物に照射し、次いで、反応の終了時に周囲温度に戻した後、反応生成物を回収する。

20

[0 0 7 5]

適切な条件は、最大出力 80 ~ 100 ワット、より具体的には 90 ワットで、70 ~ 100 、特に 80 で、約 1 時間処理することを含む。

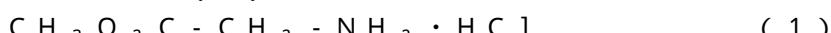
[0 0 7 6]

アルジミン(2')は、例えば、アルデヒド(2") $\text{Ar}_1 - \text{CH} = \text{O}$ およびプロピルアミン(2''') $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_2 - \text{NH}_2$ から出発して得られる。この反応は、有利には、マイクロ波反応器中、300ワットの出力で、例えば、20~80%、特に25~60%にて、2~5分間、特に3分間にわたり、次いで、60~80%で、10~30%、特に20%程度の低下した出力において実施される。

30

[0.077]

チオヒドントイン誘導体(2)は、好ましくは、メチルグリシナート塗酸塗(1)：



を、イソチオシアネート(1')：



と、下記スキーム 7 に従って反応させることにより得られる：

[0 0 7 8]

【化 1 5】

$$\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_2, \text{HCl} \quad + \quad \text{R}_1-\text{N}=\text{C}=\text{S} \quad \xrightarrow{\quad} \quad \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{S}=\text{C} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}_1 \\ \text{N} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$$

40

(0 0 7 9)

満足な反応条件は、エーテルなどの溶媒中、トリエチルアミンの存在下に、(1)と(1')とを還流下に反応させることを含む。

【0080】

これらの様々な操作段階における中間体化合物は新規であり、この観点で、これらも本発明の領域の一部である。

【図面の簡単な説明】

【0081】

【図1】A～Hで示す反応についての実験条件を要約する図である。

【発明を実施するための形態】

【0082】

本発明の他の特徴および利点は、本発明によるイミダロン誘導体の合成に関する以下の本発明の例示的実施態様に与えられる。

【0083】

例えは、図1に要約されるAないしHで示す反応についての実験条件は、図により説明することで、以下に続く実験の部に報告される。

【0084】

本発明による化合物のDYRK1Aに関してのIC₅₀値(μM)が、引き続き、DYRK1Aキナーゼ活性のアッセイに関する項の表2に与えられる。

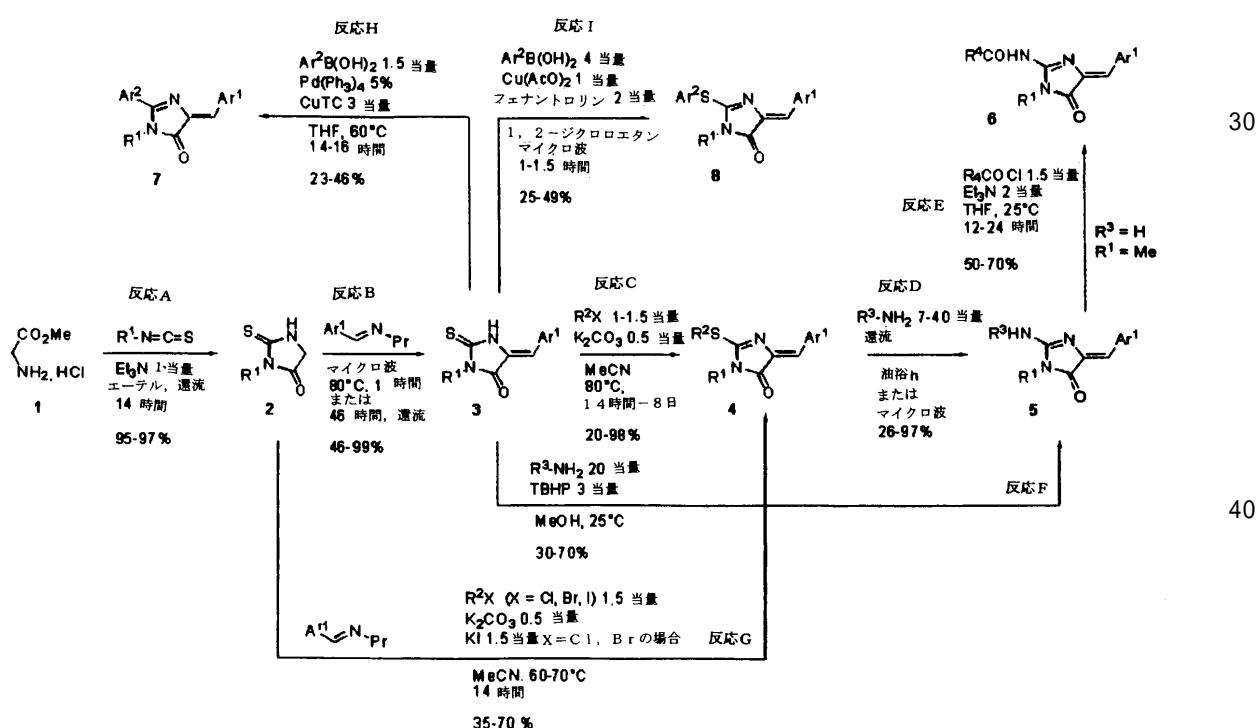
【0085】

(実験の部)

【0086】

【表1】

表1



【0087】

(反応A)

【0088】

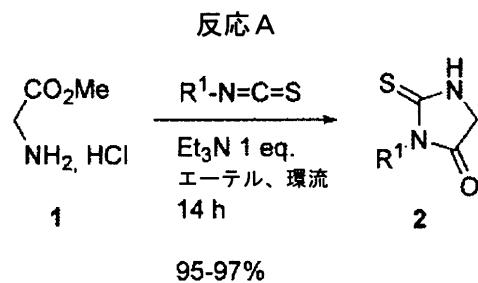
10

20

40

50

【化16】



10

【0089】

(一般的手順)

7 mmol のイソチオシアネート ($\text{R}^1\text{N}=\text{C}=\text{S}$)、7 mmol (0.88 g) のメチルグリシナート塩酸塩 (1) および 7 mmol (0.97 g) のトリエチルアミンからなるエーテル 15 mL 中の混合物を、激しい磁気による攪拌を伴って溶媒の還流下に 14 時間にわたり加熱する。反応媒体を周囲温度に冷やした後、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去する。酢酸エチルからの沈殿によりトリエチルアミン塩酸塩を除去する。No. 4 焼結漏斗 (sintered glass with No.4 porosity) によるろ過の後、ろ液をロータリーエバポレーターにより、減圧下に濃縮して、所望の生成物 (2) を得る。このものをさらに精製することなく引き続き使用する。

20

【0090】

(化合物(2)の例)

3 - メチル - 2 - チオキソイミダゾリジン - 4 - オン ($\text{R}^1 = \text{Me}$)

収率 = 95% ; mp = 170 - 172°。

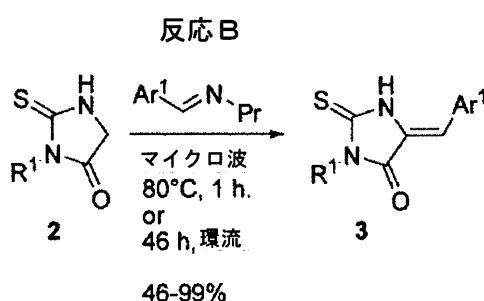
【0091】

^1H NMR (200MHz, CDCl_3 , TMS) : 3.27(s, 3H, NCH_3) ; 4.11(s, 2H, $-\text{CH}_2-$) ; 7,64(broad s, 1H, NH)。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3 , TMS) : 27.6(NCH_3) ; 48.6($-\text{CH}_2-$) ; 171.6(C=O) ; 185.4(C=S)。

(反応B)

【化17】

30



【0092】

40

(油浴による一般的手順) :

マグネティックバーを備えた丸底フラスコに、ジクロロメタン (20 mL)、6.9 mmol のチオヒダントイン (2)、次いで 6.9 mmol の新たに蒸留されたアルジミン (*) を順次加えた。引続き、反応混合物は、ジクロロメタンが還流するようにされ、反応をシリカ 60 F 254 (Merck) による薄層クロマトグラフィーによりモニタリングする。反応終了後、反応媒体を周囲温度まで冷却し、次いで、無水 MgSO_4 で乾燥させる。ブリーツ紙にてろ過した後、ろ液の溶媒を減圧下に蒸発させて除去し、粘稠油が得られ、このものは周囲温度で迅速に結晶化する。精製は、ペンタンからの再結晶により、または場合によっては、適切な溶媒によるシリカゲル 60 F 254 (Merck) 上のクロマトグラフィーにより実施される。

50

【0093】

(マイクロ波による一般的手順)

10 mmolのチオヒダントイン(2)および10 mmol(1当量)のアルジミン(*¹)からなる混合物を円筒状マイクロ波反応器(Φ = 4 cm)に容れる。次いで反応器を、ブレード攪拌システムを装着したSynthewave 402マイクロ波オープン(商品名Prolabo; Merck-Eurolabグループ)に挿入する。混合物に、最大出力90ワット(Prolabo microwave)を、80(3分の停止(hold))で1時間にわたり照射する。周囲温度に戻した後、反応混合物を次いでロータリーエバポレーターで濃縮する。クロロホルム/ペンタン(1/2)の混合溶液を蒸発残渣に加える。この混合物を粉碎した後、不溶性固体をNo.4焼結漏斗でろ過し、次いで減圧下に乾燥させる。

10

【0094】

(化合物(3)の例):

(5Z)-5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチレン)-3-メチル-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン(Ar¹=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル; R¹=Me):

収率=87%。黄色粉末、mp=253-255。

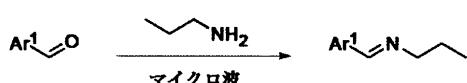
【0095】

¹H NMR(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(bs, 1H, NH). ¹³C NMR(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)。HRMS, m/z: 262.0409(C₁₂H₁₀N₂O₃S)に対する計算値, 262.0412)。

20

【0096】

【化18】



30

【0097】

(*¹) アルジミン合成のための一般的手順:

20 mmolのアルデヒドおよび40 mmol(3.28 mL)のプロピルアミンを連続して秤量しこれを石英反応器に入れる。この反応媒体をSynthewave 402マイクロ波反応器(P_{max}=300W; 商品名Prolabo, Merck-Eurolabグループ)中、以下のプログラミング(25~60、3分間; 次いで、出力20%として60で30分間)に従い、加熱する。過剰のプロピルアミンをロータリーエバポレーターにより不完全な減圧下に除去し、蒸発残渣(固体状態)をジクロロメタンに溶解させる(10 mL/g-生成物); 次いで、有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、ろ紙によりろ過する。ろ液をロータリーエバポレーターにより減圧下に濃縮する。

40

【0098】

(アルジミンの例):

N-[(1,3)-ベンゾジオキソール-5-イルメチレン] - N-プロピルアミン(Ar¹=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル):

収率=97%。黄色粉末。

【0099】

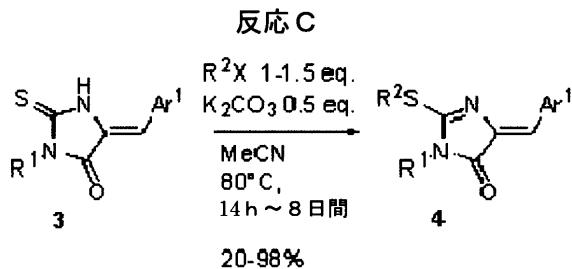
¹H NMR(200MHz, CDCl₃): 0.90(t, 3H, J=7.3Hz, NCH₂CH₂CH₃); 1.64(st, 2H, J=7.2Hz, NCH₂CH₂CH₃); 3.47(t, 2H, J=6.9Hz, NCH₂CH₂CH₃); 5.90(s, 2H, OCH₂O); 6.71(d, 1H, J=7.9Hz, H-5); 7.02(dd, 1H, J=1.3; 7.9Hz, H-6); 7.37(d, 1H, J=1.4Hz, H-2); 8.10(s, 1H, N=CH)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃): 12.2(CH₃); 24.5(CH₂CH₃); 63.7(NCH₂); 1

50

01.8(OCH₂O)；107.0(C-3)；108.4(C-6)；124.5(C-2)；131.6(C-1)；148.6(C-5)；150.0(C-4)；160.3(N=CH)。

(反応 C)

【化 1 9】



20-98%

【0100】

(一般的手順)

5 - アリーリデンチオヒダントイン (3) (3.1 mmol; 1当量)、20 mL のアセトニトリル、ハロゲン化誘導体 R²X (X = Cl、Br または I) (3.1 mmol; 1当量) および 0.21 g の K₂CO₃ (1.5 mmol; 0.5当量) を丸底フラスコに順次加える。反応混合物をマグネティックスターラにより激しく攪拌しながら、80で 14 時間にわたり加熱する。周囲温度まで冷やした後、アセトニトリルをロータリー エバポレーターにて減圧下に除去する。粗反応媒体にエーテル 20 mL を加える。不溶性無機生成物を No. 4 焼結漏斗により不完全な減圧下にろ過した後、ろ液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、プリーツ紙で濾過する。ろ過溶媒をロータリー エバポレーターにて減圧下に除去し、所望のイミダゾロン (4) を粉末の形状で得る。

【0101】

(化合物 (4) の例) :

[((Z)- (4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)]アセタート (Ar¹ = 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル, R¹ = Me, R² = CH₂CO₂Et) :

収率 = 92%。黄色粉末, mp = 172 - 174。

20

30

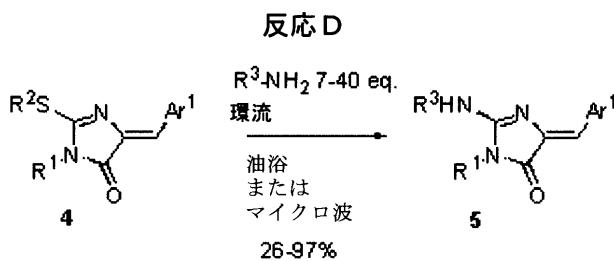
【0102】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : 1.26(t, 3H, J=7.1Hz, OCH₂CH₃)；3.12(s, 3H, NMe)；4.02(s, 2H, SCH₂)；4.23(q, 2H, J=7.1Hz, OCH₂CH₃)；5.96(s, 2H, OCH₂O)；6.80(d, 1H, J=8.1Hz)；6.84(s, 1H, =CH)；7.52(dd, 1H, J=8.1; 1.3Hz)；7.96(d, 1H, J=1.3Hz)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) : 14.1(qm, J=128Hz, OCH₂CH₃)；26.6(q, J=144Hz, NMe)；32.9(t, J=144Hz, SCH₂)；62.3(tq, J=148; 4.6Hz, OCH₂)；101.5(t, J=174Hz, OCH₂O)；108.4(d, J=165Hz)；110.8(dt, J=168; 6.9Hz)；124.6(dt, J=156; 4.1Hz)；128.4(dt, J=162; 6.0Hz)；128.9(d, J=7.6Hz)；136.6(s)；148.0(m, =C-O)；149.3(m, =C-O)；162.0(m, C-2)；168.0(m, C=O(CO₂Et))；169.7(m, C-4)。HRMS, m/z: 348.0791 (C₁₆H₁₆N₂O₅S)に対する計算値: 348.0780)。

40

(反応 D)

【化 2 0】



【0103】

(マイクロ波による手順) :

(5Z)-5-アリーリデン-2-アルキルチオ-3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン(4)(4mmol; 1当量)および5~20mmolのアミノアルコールR³-NH₂(1.5~5当量)からなる混合物を円筒状マイクロ波反応器(=4cm)に容れる。次いで、反応器を、ブレード攪拌システムを装着したSynthewave 402マイクロ波オーブン(商品名Prolabo, Merck-Eurolabグループ)に挿入する。混合物に、適切な温度と適切な出力で15~90分間にわたり照射する。周囲温度に戻した後、次いで反応混合物をロータリーエバポレーターにより濃縮する。蒸発残渣にエタノール(1mL/g-生成物)を加える。エタノールからの混合物を粉碎した後、不溶性固体をNo.4焼結漏斗でろ取し、減圧下に乾燥させる。これを場合によってはエタノールから再結晶する。10

【0104】

(油浴による手順) :

(5Z)-5-アリーリデン-2-アルキルチオ-3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン(4)(4mmol; 1当量)および脂肪族アミン(40mmol; 10当量)からなる懸濁液をマグネティックスターラにより激しく攪拌しながら混合し、当該アミンの沸点の10低い温度($T_{exp.}$ =沸点_{amine}-10)で3~7日間にわたって加熱する。周囲温度に戻した後、揮発性生成物を減圧下に除去し、エーテル(~10mL)を反応媒体に加える。次に、エーテル不溶性の生成物を、No.4焼結漏斗によるろ過を通して集める。化合物(5)の残留溶媒をデシケーター中で不完全な減圧下に2時間にわたって除去し、所望の2-アミノイミダゾロン(5)を黄色粉末の形状で取得する。20

【0105】

(2-アミノイミダゾロン(5)の例) :

(5Z)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン-3-メチル-2-ブロピルアミノ-3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン(Ar¹=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル, R¹=Me, R³=CH₂CH₂CH₃) :

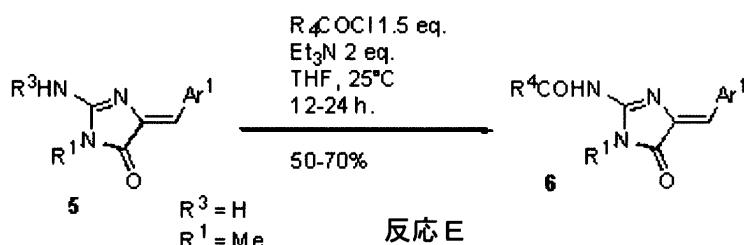
収率: 48%。黄色粉末, mp = 190~192。

【0106】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : 1.02(t, 3H, J=7.4Hz); 1.74(sext, 2H, J=7.3Hz, NHCH₂CH₂); 3.11(s, 3H, NMe); 3.54(t, 2H, J=6.2Hz, NHCH₂C₂H₅); 4.95(bs, 1H, NH); 5.98(s, 2H); 6.62(s, 1H, =CH); 6.81(d, 1H, J=8.1Hz); 7.34(dd, 1H, J=8.1; 1.4Hz); 7.99(d, 1H, J=1.2Hz)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) : 11.5(qt, J=126; 4.0Hz, NHC₂H₄Me); 22.8(tq, J=135; 3.7Hz, NHCH₂CH₂); 25.2(q, J=140Hz, NMe); 43.7(tq, J=122; 7.0Hz, NHCH₂); 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(mC-4'); 157.2(m, C-4); 170.4(sm, C-2)。HRMS, m/z: 287.1279(C₁₅H₁₇N₃O₃に対する計算値: 287.1270)。30

(反応E)

【化21】



【0107】

(一般的手順) :

0.2mmolの2-アミノイミダゾロン(5)(R³=H, R¹=Me)のTHF溶液(2mL)に、トリエチルアミン(2当量)を、次いで酸塩化物(1.5当量)を040

50

で加える。反応混合物を25℃で12時間にわたって攪拌する。この溶液を次いで減圧下に蒸発させ、残渣を、EtOAc/シクロヘキサン(9/1)混合物を溶出液として用いるシリカゲルによるフラッショクロマトグラフィーにより精製する。

【0108】

(化合物(6)の例)

N-[4Z)-4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル]-2,2-ジメチルブロパンアミド(Ar¹=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル, R¹=Me, R₄=C(CH₃)₃)。

【0109】

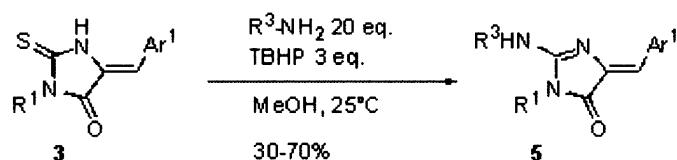
収率: 50%。黄色粉末, mp = 145-147。

【0110】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=1.28(s, C(CH₃)₃, 9H), 3.24(s, CH₃, 3H), 6.05(s, OCH₂O, 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)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃): δ=25.6(C(CH₃)₃), 26.7(C(CH₃)₃), 39.7(NCH₃), 101.6(OCH₂O), 108.5, 111.2, 128.1, 129.1, 142.5, 146.5, 149.7, 161.8, 171.2, 179.1。HRMS, m/z=329.1377(C₁₇H₁₉N₃O₄に対する計算値:329.1375)。

(反応F)

【化22】



【0111】

(一般的手順):

(3)(0.80mmol)のMeOH溶液(20mL)に、3当量のtert-ブチルヒドロペルオキシド(tert-butyl hydroperoxide: TBHP)(70%水溶液)、次いで20当量のアミンを順次加える。反応混合物を25℃で3日間にわたり攪拌する。次いで、この溶液を減圧下に蒸発させ、CH₂Cl₂/MeOH(94/6)混合物を溶出液として用いるシリカゲルによるフラッショクロマトグラフィーにより残渣を精製する。

【0112】

(化合物(5)の例):

(5Z)-5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチレン-2-エチルアミノ-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン(Ar¹=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル, R³=Et, R¹=H)。

【0113】

収率=40%。黄色粉末, mp = 222-224。

【0114】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ=1.17(t, J=6.9Hz, CH₃, 3H), 3.34(m, CH₂, 2H), 6.02(s, OCH₂O, 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)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆): δ=15.5(CH₃), 36.4(NHCH₂), 101.4(OCH₂O), 108.7, 109.8, 125.3, 131.0, 140.6, 146.9, 147.6, 160.2, 174.5。HRMS, m/z=259.0959(C₁₃H₁₃N₃O₃に対する計算値:259.0957)。

(反応G)

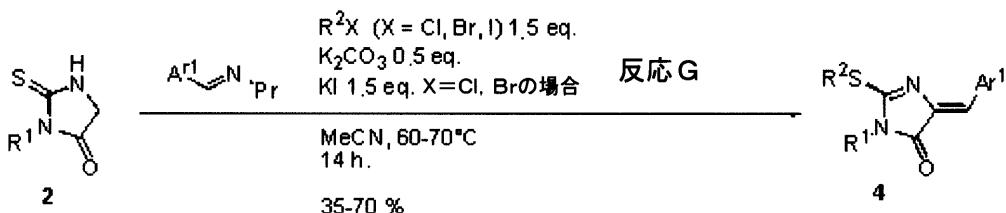
10

20

30

40

【化 2 3】



【 0 1 1 5 】

(一般的手順) :

5 mmol のアルジミン Ar¹CH=N-Pr、5 mmol のチオヒダントイン(2)(R¹=Me、Bu、Ph)、7.5 mmol のハロアルカン R²X、0.345 g (2.5 mmol) の炭酸カリウム、および場合によっては 1.25 g (7.5 mmol) の KI (ハロゲン化誘導体 R²X (X=Br または Cl) を使用する場合) からなるアセトニトリル (10 mL) 中の懸濁液を、ハロアルカン R²X (T_{exp.} = Br₂x - 10) の沸点近くの温度で 14 時間にわたり加熱する。次いで、反応溶媒をロータリー-エバポレーターにより減圧下に除去する。蒸発後に得られる固体をジクロロメタン (10 mL / g - 生成物) により粉碎し、次いで、不溶性の無機塩をろ紙にてろ過除去する。ろ液を蒸発させた後、粗反応媒体をペンタン / エタノール (1 / 1) 混合物で処理する (1 g / 10 mL)。所望の生成物 (4) が析出し、次いで、これを No. 4 焼結漏斗で集め、デシケーター中、不完全な減圧下に乾燥させる。

【 0 1 1 6 】

(化合物 (4) の例)

(5 Z) - 5 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチレン) - 3 - メチル - 2 - (エチルチオ) - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾール - 4 - オン (Ar¹ = 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル , R¹ = Me , R³ = Et) ;

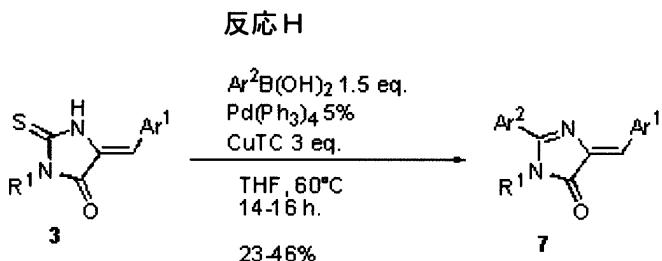
收率 = 9.2%。橙黄色粉末，mp = 152 - 154。

〔 0 1 1 7 〕

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : 1.55(t, 3H, J=7.4Hz, SCH₂CH₃); 3.17(s, 3H, NCH₃); 3.40(q, 2H, J=7.4Hz, SCH₂CH₃); 6.00(s, 2H, OCH₂O); 6.82(d, 1H, J=8.1Hz, H-5); 6.83(s, 1H, =CH); 7.37(dd, 1H, J=8.1; 1.0Hz, H-6); 8.05(s, 1H, H-2). ¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) : 14.7(SCH₂CH₃); 25.6(SCH₂CH₃); 26.9(NCH₃); 101.8(OCH₂O); 108.8(C-5); 111.2(C-2); 124.0(=CH); 128.4(C-6); 129.5(C-1); 137.5(NC=C); 148.3(C-4); 149.5(C-3); 164.1(C-S); 170.3(C=O)。HRMS, m/z=290.0730(実験値)(C₁₄H₁₄N₂O₃Sに対する計算値:290.0725, M⁺+)。

(反応 H)

【化 2 4】



【 0 1 1 8 】

(一般的手順)

(5Z)-5-アリーリデンチオヒダントイソブロム（3）（1当量）、ホウ酸Ar²B(OH)₂（1.5当量）、Pd(PPh₃)₄（5 mol %）およびCuTC（3当量）からなる無水THF溶液（0.06 M）をシュレンク管に導入する。

【0119】

反応混合物は、マグネティックスターラによる激しい攪拌を伴って終夜 T H F が還流するよう にされる。周囲温度に戻した後、反応媒体をジクロロメタンで抽出する(2回)。有機相を硫酸水素ナトリウム溶液(1M)で洗い、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で、最後に炭酸水素ナトリウム溶液(1M)で洗う。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、ろ紙を通してろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターにより減圧濃縮する。蒸発残渣を熱時ジエチルエーテルに溶解する。冷後、不完全な減圧下に N o . 4 焼結漏斗を通じてろ過により結晶を集め、次いで、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物(70/30)を溶出液とするシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。次いで、クロマトグラフィー画分をロータリーエバポレーターにより濃縮し、不完全な減圧下に乾燥させ、所望の生成物(7)を得る。

10

【0120】

(化合物(7)の例)

(5Z)-5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチレン)-3-メチル-2-フェニル-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン(Ar¹=1,3-ベンゾジオキソール-5-イル, R¹=Me, Ar²=C₆H₅)：

収率=46%。黄色粉末, mp=209-211。

【0121】

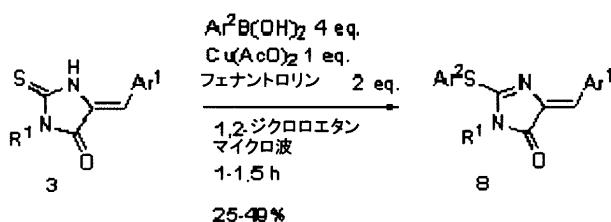
¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ=3.35(s, 3H, NCH₃); 6.01(s, 2H, OCH₂O); 6.84(d, 1H, J=8.1Hz, H-5'); 7.16(s, 1H, C=CH); 7.47(dd, 1H, J=8.1Hz, J=1.2Hz, H-6'); 7.53(m, 3H, H-3", H-4"); 7.84(dd, 2H, J=7.4Hz, J=2.2Hz, H-2"); 8.14(d, 1H, J=1.2Hz, H-2')。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃): δ=29.1(NMe); 101.5(OCH₂O); 108.5(C-5'); 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)。HRMS, m/z: 306.0995(C₁₈H₁₄N₂O₃に対する計算値: 306.10044)。

20

(反応I)

【化25】

反応I



【0122】

(一般的手順)

0.4mmolの(5Z)-5-アリーリデンチオヒダントイン(3)、1.6mmol 1(4当量)のホウ酸、0.4mmol(1当量)のCuOAc₂、0.8mmol(2当量)のフェナントロリンおよび4mLのジクロロエタンを円筒状マイクロ波反応器(=2.8cm)に容れる。次いで、この反応器を、ブレード攪拌システムを装着したマイクロ波オープンに挿入する。混合物に、最大出力300ワット(Prolabo microwave)を、80(2分の停止)で60~90分間にわたり照射する。周囲温度に冷やした後、反応混合物をロータリーエバポレーターにより不完全な減圧下に濃縮する。所望の生成物(8)をアルミナゲル上で精製し(ペンタン／酢酸エチル(85/15)混合物にて溶出実施)、次いでペンタンで洗浄する。

40

【0123】

(化合物(8)の例)

(5Z)-5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチレン)-3-メチル-2-

50

(フェニルチオ)-3,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン (Ar¹ = 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル, R¹ = Me, Ar² = C₆H₅) :
収率: 49%。黄色粉末, mp = 171 - 173。

【0124】

¹H NMR(300MHz, Acetone-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''). ¹³C NMR(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)。HRMS, m/z: 338.0738(C₁₈H₁₄N₂O₃S)に対する計算値: 338.07251) 10
。

(DYRK1Aのキナーゼ活性のアッセイ)

(生化学試薬類)

オルト-バナジン酸ナトリウム、EGTA、Mops、-グリセロホスフェート、フェニルホスフェート、ジチオトレイトール(dithiothreitol:DTT)、グルタチオン-アガロース、グルタチオン、ニトロフェニルホスフェートおよびミエリン塩基性タンパク質は、Sigma Chemicalsから入手された。[- ³³P] - ATPはAmershamからのものである。

【0125】

20

(DYRK1Aキナーゼの調製およびその活性の酵素アッセイ)

ラット組換えDYRK1AはGST融合タンパク質として大腸菌において発現させられた。このものをグルタチオン固定ビーズ上のアフィニティクロマトグラフィーにより精製した(遊離グルタチオンにより溶出)。キナーゼ活性はバッファー-C(60mMの-グリセロホスフェート、15mMのp-ニトロフェニルホスフェート、25mMのMops(pH 7.2)、5mMのEGTA、15mMのMgCl₂、1mMのDTT、1mMのバナジン酸ナトリウム、1mMのフェニルホスフェート)中、1mgのミエリン塩基性タンパク質/mLにより、15μMの[- ³³P] - ATP(3.000 Ci/mmol; 10mCi/mL)の存在下、最終容量30μLでアッセイされた。30度30分間にわたりインキュベートした後、25μLの一定分量の上清をWhatman P81ホスホセルロースフィルタ上にスポットし、そのフィルタをリン酸溶液(10mL/L水)中で5回洗浄した。次いで、基質に取り込まれ、湿潤フィルタ上に保持された放射線を、ACSシンチレーション液(Amersham)の存在下に計測した。コントロール値を引き、最大値、すなわち、阻害剤の不存在下に得られる値の%として活性を表わした。IC₅₀値を用量-応答曲線から計算し、μMで示す。

30

【0126】

その結果を以下の表2に示す:

【0127】

【表 2 A】

表 2

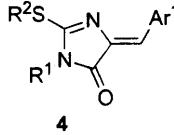
分子参照	IC₅₀ DYRK1A (μM)	R¹	Ar¹	使用反応
JR361	>10	n-Bu		B
JR370	>10	Ph		B
FC071	2.6	H		B
ST341	>10	Me		B
ST279	>10	H		B
ST089	>10	Me		B
ST076	>10	Me		B
ST169	>10	Me		B
ST202	>10	H		B
ST227	66	H		B
ST229	65	H		B
ST197	>10	Me		B
ST195	>10	H		B
ST223	>10	Me		B

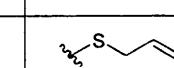
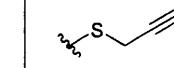
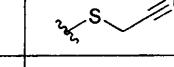
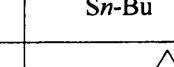
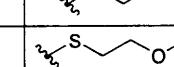
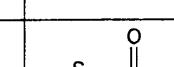
参考:

- 1: Microwave mediated solventless synthesis of new derivatives of marine alkaloid *Leucettamine B*.
 Jean René Chérourvier, François 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.

【0 1 2 8】

【表 2 B】



分子参照 Reference	IC_{50} DYRK1A (μ M)	R^1	SR^2	Ar^1	使用反応 Reaction
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_2CH_2Cl		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	SBn		G
ST342	>10	Me	SEt		C
ST091	>10	Me	SEt		C
ST078	6.7	Me	SMe		C
JR159	>10	Me	SMe		C
ST170	>10	Me	SEt		C

10

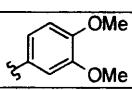
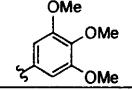
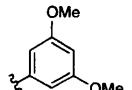
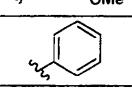
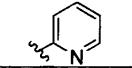
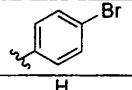
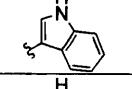
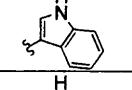
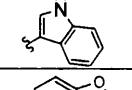
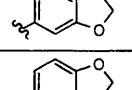
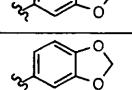
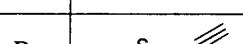
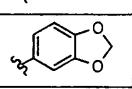
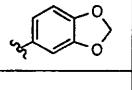
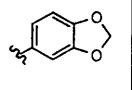
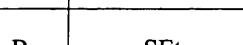
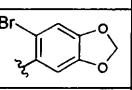
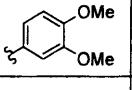
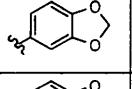
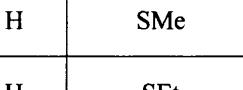
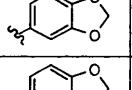
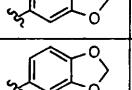
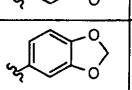
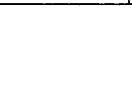
20

30

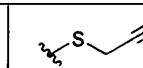
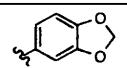
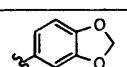
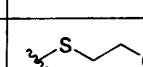
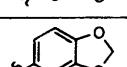
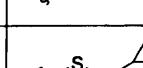
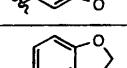
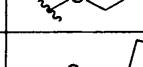
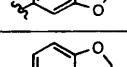
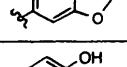
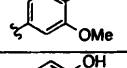
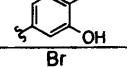
40

【0 1 2 9】

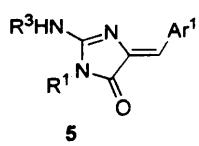
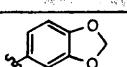
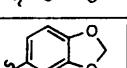
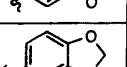
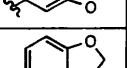
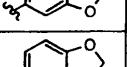
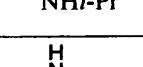
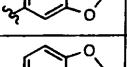
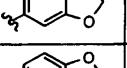
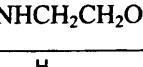
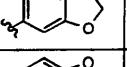
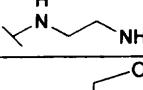
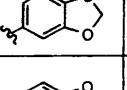
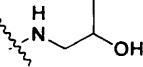
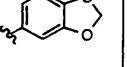
【表 2 C】

SB55	>10	Me	SEt		G
JR161	>10	Me	SMe		C
SB56	>10	Me	SEt		G
JR158	>10	Me	SMe		C
JR160	>10	Me	SMe		C
JR162	>10	Me	SMe		C
FB08	>10	Me	SEt		C
FB14	>10	Me	<i>Sn</i> -Pr		C
FB17	>10	Me	<i>Sn</i> -Bu		C
JR448	>10	<i>n</i> -Bu	SMe		C
SB05	>10	<i>n</i> -Bu	SEt		G
SB25	>10	<i>n</i> -Bu			G
SB22	>10	<i>n</i> -Bu			G
SB10	>10	<i>n</i> -Bu	SBn		G
SB60	>10	<i>n</i> -Bu			G
SB80	>10	<i>n</i> -Bu	SEt		G
SB58	>10	<i>n</i> -Bu	SEt		G
JR411	>10	Ph			C
ST105	0.68	H	SMe		C
ST120	0.44	H	SEt		C
ST122	0.44	H	<i>Sn</i> -Pr		C
ST135	0.46	H	<i>Si</i> -Pr		C

【表 2 D】

ST209	0.17	H			C
ST124	0.59	H	<i>Sn</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

10

					
分子参照	DYRK1A IC₅₀ (μM)	R¹	NHR³	Ar¹	使用反応
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 マイクロ波
MADE26	>10	Me			D マイクロ波
MADE47	0.79	Me			D マイクロ波
MADE24	>10	Me			D マイクロ波

20

30

40

【表 2 E】

IA24	>10	Me	NHAc		E
FCJR457	1.8	Me	NH <i>n</i> -Bu		D 油浴
FCFD24	>10	Me	NH <i>i</i> -Bu		D 油浴
FC107	0.98	Me			F
SA142	1.3	Me			D 油浴
FC103	1.2	Me			F
ST025	1.7	Me	NH <i>i</i> -Am		D 油浴
MADE23	3	Me			D マイクロ波
MADE10	1.4	Me			D マイクロ波
MADE9	0.69	Me			D マイクロ波
MADE32	0.4	Me	NHC ₆ H ₅		D マイクロ波
MADE8	0.38	Me			D マイクロ波
MADE33	0.94	Me			D マイクロ波
MADE30	0.37	Me			D マイクロ波
MADE29	0.19	Me			D マイクロ波
MADE39	0.27	Me			D マイクロ波
MADE37	0.23	Me			D マイクロ波
MADE36	0.26	Me			D マイクロ波
MADE42	0.43	Me			D マイクロ波
MADE35	0.42	Me			D マイクロ波
MADE34	0.86	Me			D マイクロ波
FC097	1.4	Me	NHBn		F
MADE12	4.6	Me			D マイクロ波

10

20

30

40

【表 2 F】

分子参照 Reference	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	NH ³⁺	Ar ¹	使用反応 Reaction
IA32	15	Me			E
IA31	3.4	Me			E
IA33	>10	Me			E
IA25	>10	Me			E
IA35	>10	Me			E

10

20

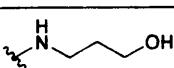
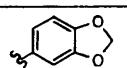
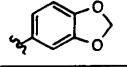
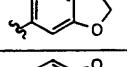
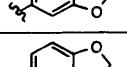
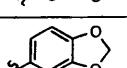
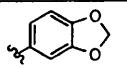
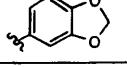
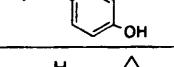
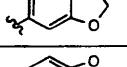
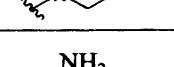
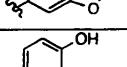
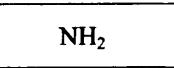
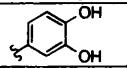
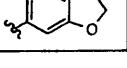
分子参照 Reference	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	NH ³⁺	Ar ¹	使用反応 Reaction
ST092	>10	Me	NH ⁿ -Pr		D 油浴
FCFD14	>10	Me	NH ⁿ -Pr		D 油浴
FC104b	>10	Me	NH ⁱ -Pr		D 油浴
FCFD11	>10	Me	NH ⁿ -Pr		D 油浴
FCFD08	>10	Me	NH ⁿ -Pr		D 油浴
FC095	>10	Me	NH ⁱ -Pr		D 油浴
FC092	>10	Me	NH ⁿ -Pr		D 油浴
FC109	>10	Me	NH ⁱ -Pr		D 油浴

30

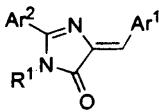
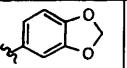
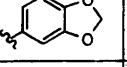
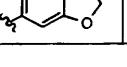
40

【0133】

【表 2 G】

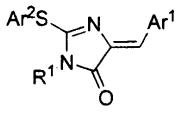
SA164	>10	<i>n</i> -Bu			D マイクロ波
JR442	>10	<i>n</i> -Bu	NH <i>n</i> -Pr		D 油浴
FCJR464	>10	<i>n</i> -Bu	NH <i>n</i> -Bu		D 油浴
JR445	>10	Ph	NH <i>n</i> -Pr		D 油浴
FC085	1.7	H	NHMe		F
FC090	1.1	H	NHEt		F
FC126	0.89	H	NH <i>n</i> -Pr		F
MADE44	0.071	H			D マイクロ波
MADE48	0.084	H			D マイクロ波
FC114	0.5	H			F
ST325	0.17	H	NH ₂		F
ST326	>10	H	NH ₂		F
ST033	0.3	Me			F

30

 7					
分子参照	IC₅₀ DYRK1A (μM)	R¹	Ar²	Ar¹	使用反応
NL39	3.2	Me	Ph		H
NL96	0.43	Me	C ₆ H ₅ -pOH		H
NL88A	0.22	Me			H

【0 1 3 4】

【表 2 H】

 8					
分子参照	IC50 DYRK1A (mM)	R¹	SAr²	Ar¹	使用反応
ST379	1.9	Me			I
ST385	>10	Me			I

参照：

- 1: Microwave mediated solventless synthesis of new derivatives of marine alkaloid *Leucettamine B*.
Jean René Chérouvrier, François Carreaux, Jean Pierre Bazureau
Tetrahedron Letters **2002**, 43, 3581-3584.

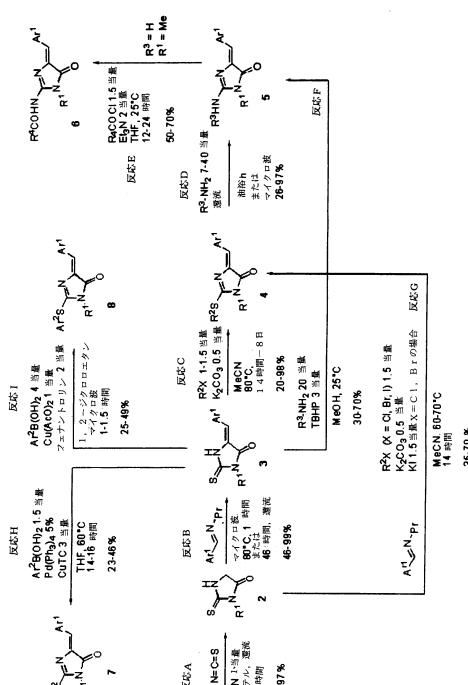
- 2: Parallel solution phase synthesis of 2-alkylthio-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-one by one-pot three component domino reaction.
Stéven Renault, Sarah Bertrand, François Carreaux*, Jean Pierre Bazureau*.
Journal of Combinatorial Chemistry **2007**, 9, accepted for publication (awaiting authorization for ACS in ASAP).

- 3: Synthesis of the marine alkaloid Leucettamine B
Nathalie Roué, 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.

【図1】

FIGURE 1



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 07D 233/96 (2006.01)	C 07D 233/96
C 07D 405/06 (2006.01)	C 07D 405/06
C 07D 405/14 (2006.01)	C 07D 405/14
A 61K 31/4439 (2006.01)	A 61K 31/4439
C 07D 401/06 (2006.01)	C 07D 401/06 C S P
C 07D 403/06 (2006.01)	C 07D 403/06

(74)代理人 100060874

弁理士 岸本 瑛之助

(72)発明者 カロ フランソワ

フランス国 シャトーギロン リュ フランソワ ジョセフ ルグ 5

(72)発明者 バズロー ジャン - ピエール

フランス国 ラ シャベル デ フーゲレツ ラ ノエ

(72)発明者 ルノー ステヴェン

フランス国 ポン ラベ リュ ユーン ドレゼン 14

(72)発明者 マイヤー ロラン

フランス国 ロスコフ リュ ビル - アケム 16

(72)発明者 ロザック オリヴィエ

フランス国 プラベネック リュ エレーヌ ブーシエ 27

合議体

審判長 井上 雅博

審判官 富永 保

審判官 辰己 雅夫

(56)参考文献 国際公開第2007/054508 (WO, A1)

国際公開第2006/106046 (WO, A1)

国際公開第2006/040052 (WO, A1)

特開2005-21112 (JP, A)

国際公開第2007/065261 (WO, A1)

特開平8-225537 (JP, A)

特開昭59-53483 (JP, A)

特表2007-500171 (JP, A)

特開2007-63444 (JP, A)

Anti-Cancer Drugs, 2001, 12(10), 835-839

PNAS, 2001, 98(21), 11879-11884

Green Chemistry, 2001, 3(4), 165-169

J. Comb. Chem., 2007, 9(6), 935-942

Tetrahedron Letters, 2002, 43, 3581-3584

Synthesis, 2005, (1), 25-27

薬学雑誌, 1967, 87(2), 142-147

Asian Journal of Chemistry, 1989, 1(3), 254-260

0

Database REGISTRY on STN, RN 126798-39-8, Entered STN:27 Apr 1990

Database REGISTRY on STN, RN 861595-23-5, Entered STN:24 Aug 2005

Indian Journal of Chemistry, 1979, 18B, 240 - 242
J. Indian Chem. Soc., 1990, 67, pp. 973 - 975
Synthesis, 1985, (3), 285 - 288
Tetrahedron, 2002, Vol. 58, p. 3263 - 3269

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D,A61K

C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)