



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0051698
(43) 공개일자 2010년05월17일

(51) Int. Cl.

C07D 405/06 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7004568

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년08월01일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년02월26일

(86) 국제출원번호 PCT/FR2008/001152

(87) 국제공개번호 WO 2009/050352

국제공개일자 2009년04월23일

(30) 우선권주장

0705632 2007년08월01일 프랑스(FR)

(71) 출원인

위니벨시페 드 렌 1

프랑스, 에프-35065 레느네스 세텍스, 씨에스
46510, 1-2 뤼 드 타보르

상뜨르 나쇼날 드 라 러쉐르쉬 상띠피끄 (제엔알
에스)

프랑스, 에프-75794 파리, 세텍스 16, 뤼 미셀-양
즈 3

(72) 발명자

카로스 프랑소와

프랑스 에프-35410 샤또기롱 뤼 프랑소와 조세프
르귀에 5

바쥐로 장-피에르

프랑스 에프-35520 라 샤펠 데 푸게레즈 라 노에
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

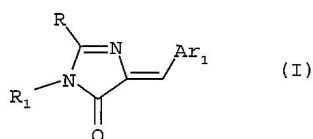
김성기, 강승욱

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 이미다졸론 유도체, 그 제조 방법 및 그 생물학적 용도

(57) 요약

본 발명은 의약으로서의 하기 화학식 I의 이미다졸론 유도체에 관한 것이다.



(상기 식에서,

- R₁은 H, C₁-C₅ 알킬 라디칼, 또는 5원 또는 6원 복소환기를 나타내고;
- Ar₁은 임의로 치환된 아릴기 또는 방향족 복소환을 나타내며;
- R은 R₂-S-, R₃-HN-, R₄COHN 또는 Ar₂를 나타내고, 여기서,
 - R₂는 C₁-C₅ 알킬, 비닐 또는 비닐(C₁-C₅)알킬, 니트릴 또는 니트릴(C₁-C₅)알킬, 또는 아릴 또는 벤질 라디칼이며, 상기 라디칼은 임의로 치환되고;
 - R₃은 상기에 기재된 의미를 가지고, 또한 H를 나타내고;
 - Ar₂는 치환된 또는 비치환된 아릴 라디칼을 나타냄).

(72) 발명자

르노 스테뱅

프랑스 에프-29120 퐁 라베 뒤 유엔 드레젠 14

마이제르 로랑

프랑스 에프-29680 로스코프 뒤 비르-하카임 16

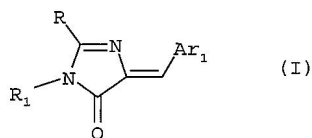
로작 올리비에

프랑스 에프-29860 플라베텍 뒤 헬렌 부쉐 27

특허청구의 범위

청구항 1

의약으로서 사용하기 위한, 하기 화학식 I에 해당하는 것을 특징으로 하는 이미다졸론 유도체:



상기 식에서,

- R₁은 H, 직쇄 또는 분지쇄의 임의로 치환된 C₁-C₅ 알킬 라디칼; 아릴기, 또는 5원 또는 6원 복소환기를 나타내고, 상기 아릴기 및 상기 복소환기는 동일하거나 상이할 수 있고 임의의 자리를 차지하는 하나 이상의 치환기를 임의로 포함하며;
- Ar₁은 임의로 하나 이상의 치환기를 갖는 아릴기(여기서, 2개의 인접한 치환기는 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있음); 또는 하나 이상의 치환기를 임의로 갖고/갖거나 5원 또는 6원 방향족 고리와 축합된 방향족 복소환(여기서, 이중 원자는 N, S 및 O로부터 선택됨)을 나타내고;
- R은 R₂-S-, R₃-HN-, R₄COHN 또는 Ar₂를 나타내고, 여기서,
 - R₂는 직쇄, 분지쇄 또는 환형 C₁-C₅ 알킬 라디칼; 비닐 또는 비닐(C₁-C₅)알킬 라디칼, 니트릴 또는 니트릴(C₁-C₅)알킬 라디칼, 또는 아릴 또는 벤질 라디칼이며, 상기 라디칼은 하나 이상의 탄소 원자 상에서 동일하거나 상이할 수 있고 임의의 위치를 차지하는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서, 2개의 인접한 치환기는 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있으며;
 - R₃은 상기에 기재된 의미를 가지고, 또한 H를 나타낼 수 있고;
 - Ar₂는 치환된 또는 비치환된 아릴 라디칼을 나타내고, 여기서, 2개의 인접한 치환기는 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 아릴기는 페닐 또는 나프틸 라디칼을 나타내고, 상기 복소환은 이중 원자(들)로서 N, O 및/또는 S를 갖는 5원 또는 6원 고리이며, R₁, Ar₁, Ar₂ 및 R의 치환기는 OH, OZ, COH, COZ, COOH, COOZ, NH₂, NHalk., N(alk.)₂, NHC(=O)OH, NHC(=O)OZ(여기서, Z는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₅ 알킬, 아릴, 벤질, 치환된 벤질 또는 아릴, 또는 벤조디옥솔릴 라디칼을 나타냄), 하나 이상의 할로젠 및/또는 CCl₃ 기로부터 선택되고, alk.는 C₁-C₃ 알킬 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 유도체.

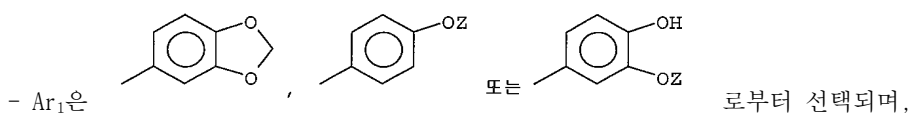
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, DYRK1A에 대한 IC₅₀이 5 μM 미만인 것을 특징으로 하는 유도체.

청구항 4

제3항에 있어서, IC₅₀이 5 μM 미만이고, 하기와 같이 정의되는 상기 화학식 I에 해당하는 것을 특징으로 하는 유도체:

- R₁은 C₁-C₃ 알킬 라디칼 또는 수소 원자, 및/또는 아릴 라디칼을 나타내고,



- R은

- R_3-S- 기(여기서, R_3 은 $T_1-(CH_2)_n$ 형태의 라디칼로부터 선택되고, 여기서, n 은 0, 1, 2 또는 3이며, T_1 은 라디칼 메틸, 비닐, 알킬, 알키닐, 니트릴, 사이클로알킬(이것은 C_3 또는 C_4 일 수 있음), $Z-O$, $Z-CO$ (여기서, Z 는 C_1-C_3 알킬임), 또는 hal (여기서, hal 은 F, Cl, Br 또는 I, 또는 CCl_3 기를 나타냄) 중 하나를 나타내거나, 또는

- R_4-NH- 기(여기서, R_4 는 $T_2-(CH_2)_n$ 형태의 라디칼로부터 선택되고, 여기서, n 은 0, 1 또는 2이며, T_2 는 라디칼 메틸, 비닐, ZO , $ZO-CONH-$, $-CH(OZ)_2$, ZCO (여기서, Z 는 H, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_4 알킬임), NH_2 , C_3 사이클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴을 나타내거나, 또는 R_2 는 H임), 또는

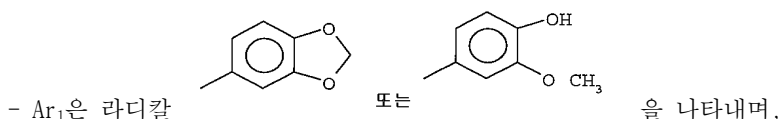
- $R_2-CONH-$ 기(여기서, R_2 는 분지쇄 C_3-C_5 알킬 라디칼임)를 나타내거나, 또는

- $Y = Ar_2$ (여기서, Ar_2 는 페닐, 치환된 페닐 또는 벤조디옥솔릴 라디칼로부터 선택됨)를 나타낸다.

청구항 5

제3항에 있어서, IC_{50} 이 $1 \mu M$ 미만이고, 하기와 같이 정의되는 상기 화학식 I에 해당하는 것을 특징으로 하는 유도체:

- R_1 은 H 또는 CH_3 를 나타내고,



- R_2 는

- R_2-S- 기(여기서, R_2 는 $T_1-(CH_2)_n$ 형태의 라디칼로부터 선택되고, 여기서, T_1 은 메틸, 알키닐, 니트릴, hal , CH_3O , 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 라디칼이며, n 은 0, 1, 2 또는 3이고, " hal "은 할로겐 원자 또는 CCl_3 기를 나타냄), 또는

- R_3-HN- 기(여기서, R_3 은 $T_2-(CH_2)_n$ 형태의 라디칼로부터 선택되고, 여기서, T_2 는 C_3 알킬, OH, 사이클로프로필, 페닐, OH, OCH_3 , $COOH$ 및 OH로 치환된 페닐, CH_2OH , $C(CH_3, OH)$, CH_2-CH_2OH , CH_2-COOH 또는 벤조디옥솔릴이거나, R_2 는 H이고, n 은 0, 1 또는 2임), 또는

- 파라-하이드록시페닐 또는 벤조디옥솔릴 기로부터 선택되는 Ar_2 기를 나타낸다.

청구항 6

제3항에 있어서, 하기와 같이 정의되는 화학식 I의 유도체로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 유도체:

$$R = R_2S$$

$$R_2 = CH_2C \equiv H; R_1 = Me; Ar_1 = 1,3-벤조디옥솔-5-일,$$

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

$$R_2 = CH_2CH_2Cl; R_1 = Me; Ar_1 = 1,3-벤조디옥솔-5-일,$$

$$R_2 = CH_3; R_1 = H; Ar_1 = 1,3-벤조디옥솔-5-일,$$

$$R_2 = CH_2CH_3; R_1 = H; Ar_1 = 1,3-벤조디옥솔-5-일,$$

$R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$R_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$R_2 = \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$R_2 = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$R_2 = \text{CH}_2\text{T}_1$, $\text{T}_1 = \text{사이클로프로필}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$R_2 = \text{CH}_2\text{T}_1$, $\text{T}_1 = \text{사이클로부틸}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$;

$\text{R} = \text{R}_3\text{NH}$

$\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{T}_1$, $\text{T}_1 = \text{사이클로프로필}$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{o-HO-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{p-HO-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{p-HO-m-HO}_2\text{C-C}_6\text{H}_3$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{p-m-OCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{HOCH}_2\text{CHOHCH}_2$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{p-m-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{p-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{m-HOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{m-HOCH}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{p-HOCH}_2\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{p-HO}_2\text{CCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{T}_1$, $\text{T}_1 = \text{사이클로프로필}$; $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$\text{R}_3 = \text{p-HO-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

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

$R = Ar_2$

$Ar_2 = p\text{-HO-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

$Ar_2 = p\text{-m-OCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$.

청구항 7

하기와 같이 정의되는 유도체를 제외한, 제1항의 화학식 I에 해당하는 것을 특징으로 하는 신규한 이미다졸론 유도체:

$R = R_2S$, 및

- $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = \text{CH}_3$ 및 $R_2 = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2, \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2, \text{CH}=\text{C-CH}_2, \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OCO-CH}_2, \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$,

- $Ar_1 = p, m\text{-OCH}_3$; $R_1 = \text{CH}_3$ 및 $R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$,

- $Ar_1 = m, m'\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$ 및 $R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$,

- $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = n\text{-부틸}$; $R_2 = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{-CH}_2, \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2, \text{CH}=\text{C-CH}_2, \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2, p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO-CH}_2$,

- $Ar_1 = 1,3\text{-브로모벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = n\text{-부틸}$; $R_2 = \text{CH}_3\text{-CH}_2$,

- $Ar_1 = m, p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = n\text{-부틸}$; $R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$,

- $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ 또는 $p\text{-OHC}_6\text{H}_4$,

$R = R_3\text{HN}$, 및

- $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}, \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2, \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3, p\text{-COOH-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$,

- $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3$; $R_2 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2$ 또는 $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3$,

- $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2$,

- $Ar_1 = p\text{-OH}, m\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ 또는 $m, p\text{-OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{H}$.

청구항 8

치료적 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 유도체 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 신경퇴행성 질환, 특히 알츠하이머병 및 다른 타우(tau) 병증을 치료하기 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 픽병을 치료하기 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 11

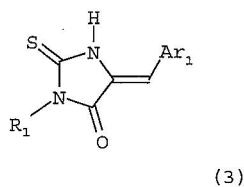
제8항에 있어서, 21번 삼염색체증을 치료하기 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 이미다졸론 유도체의 DYRK1A 억제제로서의 용도.

청구항 13

하기 화학식 3에 해당하는 아릴리덴 티오히단토인 유도체를 사용하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 이미다졸론 유도체의 합성 방법:



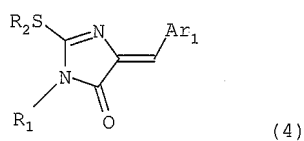
(상기 식에서, R₁, R₂ 및 Ar₁은 상기 청구항에서 정의된 것과 같음).

청구항 14

제13항에 있어서, R가 R₂S인 이미다졸론 유도체를 제조하기 위해, 이미다졸론 유도체(4)를 얻을 수 있는 조건 하에, 티오히단토인 유도체(3)와 하기 화학식 3'의 할로겐화 유도체를 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:



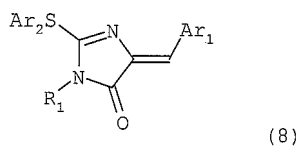
(상기 식에서, X는 Cl, Br 또는 I임)



(상기 식에서, R₁, R₂ 및 Ar₁은 상기에 정의된 것과 같음).

청구항 15

제12항에 있어서, R이 R₂S(여기서, R₂는 아릴기를 나타냄)인 화학식 I의 이미다졸론 유도체를 제조하기 위해, 하기 화학식 8의 유도체를 얻을 수 있는 조건 하에, 티오히단토인 유도체(3)와 하기 화학식 7'의 아릴보론산을 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

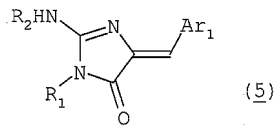


청구항 16

제13항에 있어서, R이 R₃NH인 이미다졸론 유도체를 제조하기 위해,

- 하기 화학식 5의 이미다졸론 유도체를 얻을 수 있는 조건 하에, 이미다졸론 유도체(4)와 하기 화학식 4'의 아민을 반응시키는 단계:





(5)

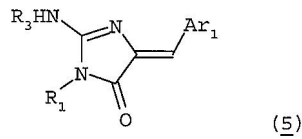
; 또는

- 히단토인 유도체(3)와 아민(4')을 반응시키는 단계

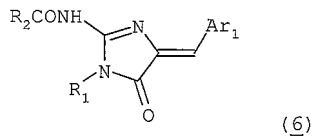
를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, R이 R4COHN인 화학식 I의 이미다졸론 유도체를 제조하기 위해, 이미다졸론 유도체(6)을 얻을 수 있는 조건 하에, 하기 화학식 5의 이미다졸론 유도체와 하기 화학식 5'의 산 염화물을 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:



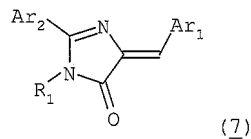
(5)



(6)

청구항 18

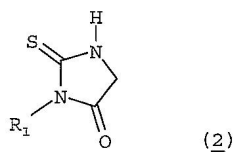
제13항에 있어서, R이 Ar2인 이미다졸론 유도체를 제조하기 위해, 이미다졸론 유도체(7)을 얻을 수 있는 조건 하에, 화학식 3의 티오히단토인 유도체와 하기 화학식 7'의 아릴보론산을 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:



(7)

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 티오히단토인 유도체(3)는, 하기 화학식 2의 유도체와 하기 화학식 2'의 알디민 유도체를 반응시킴으로써 얻는 것을 특징으로 하는 방법:



(2)



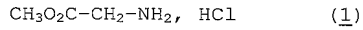
(상기 식에서, 치환기는 상기에 정의된 것과 같고, "alk"는 C₃-C₅ 알킬 라디칼을 나타냄).

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 알디민 유도체(2')는 알데하이드(2'') $\text{Ar}_1\text{-CH=O}$ 및 프로필아민(2''') $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-NH}_2$ 를 반응시켜 얻는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 티오히단토인 유도체(2')는 메틸 글리시네이트 염산염(1)과 하기 이소티오시아네이트(1')를 반응시켜 얻는 것을 특징으로 하는 방법:



명세서

기술 분야

- [0001] 본 발명의 대상은 이미다졸론 유도체이다. 본 발명은 또한 그 제조 방법에 관한 것이다.
- [0002] 본 발명은 또한, 특히 신경퇴행성 질환(특히, 알츠하이머병, 픽병 및 21번 삼염색체증)의 치료를 위한, 키나제 억제제로서의 상기 유도체의 생물학적 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 인간의 병리학적 상태의 대부분이 흔히 특정 단백질 키나제의 조절에 있어서의 이상과 관련되어 있는 인산화 이상을 수반한다.
- [0004] 따라서 지난 몇년 동안 이러한 키나제의 유효한 억제제를 찾기 위한 연구가 매우 활발히 진행되어 왔다.
- [0005] 본 발명자들은, 입증을 위한 기초로서의 키나제, CDK, GSK-3 및 CK1에 관한 오랜 경험을 이용하여, DYRK1A 키나제(이중 특이성 타이로신 인산화 조절 키나제 1 A)에 대해 특이적인 억제제의 제조에 초점을 맞추게 되었다.
- [0006] 이 키나제는 그 321번 타이로신에서 자가 인산화되고(이로써 활성화됨) 세린 및 트레오닌 잔기를 인산화하는 효소이다.
- [0007] 상기 DYRK1A 단백질 키나제 유전자는 21번 염색체의 매우 특정한 영역, 즉 "다운증후군 결정 부위"에 위치하며, 삼염색체 표현형을 담당하는 약 20종의 유전자를 포괄한다. 많은 논의가 DYRK1A의 약간의(1.5배) 과발현도 21번 삼염색체증에서 관찰되는 뇌의 비정상적인 발달에 필수적인 기여를 한다는 가설을 지지한다. 게다가, DYRK1A는 또한 알츠하이머병(이 병은 약 40세 이후의 사람에게서 일찍, 또 21번 삼염색체증을 전신적으로 앓고 있는 개체에서 발증함)에 깊이 연루되어 있는 것으로 생각된다(Kimura R, et al., 2006). 21번 염색체의 다운증후군 결정 부위에서 코딩되는 DYRK1A 유전자는 알츠하이머병에 있어서의 β -아밀로이드 생산과 타우(tau) 인산화를 서로 연결짓는 요소이다(Hum Mol Genet. 16, 15-23; Ferrer I, et al., 2005). 항상성(constitutive) Dyrk1A는 알츠하이머병, 다운증후군, 픽병 및 관련 유전자 이식 모델에서 비정상적으로 발현된다(Neurobiol Dis. 20,392-400).
- [0008] DYRK1A 억제제는 GSK-3의 결정 구조에 기초하여 DYRK1A의 구조 모델에 대한 가상 인실리코(in silico) 스크리닝에 의해 탐색되어 왔다(Kim et al., Bioorg.Med.Chem.Lett.,2006 Jul.15; 16 (14):3712-6). 이러한 접근법에서, 선택된 182종의 화합물 중 단 11종의 분자가 IC_{50} 2.5~50 μM 의 억제 활성을 보였다.

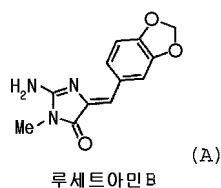
발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0009] 본 발명자들은 DYRK1A 키나제의 약리학적 억제제를 탐색하고 최적화하고 특성 분석하기 위한 연구를 수행한 결과, 루세트아민(leucettamine) B의 유도체 또는 유사체에 해당하는 이미다졸론 유도체가 이러한 점에 있어서 DYRK1A 키나제의 강력하고 선택적인 약리학적 억제제가 된다는 사실을 발견하기에 이르렀다. 이하, "화합물"이

란 용어는 이러한 유도체 및 유사체를 전체적으로 일컫는 말로 사용되기도 할 것이다.

[0010] 루세트아민 B는 해면 동물인 루세타 마이크로라피스(*Leucetta microraphis*)로부터 추출된 해양 알칼로이드로서 하기 화학식 A로 표시된다.



[0011]

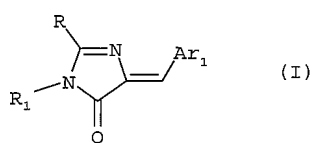
[0012] 본 발명자들은 연구 개발을 통해, IC₅₀ 값이 대부분 50 μM 미만이고 심지어 10 μM 미만 또는 1 μM 미만인, DYRK1A에 대해 매우 유용한 억제 특성을 갖는 화합물 패밀리를 얻을 수 있는 합성 경로를 확립하게 되었다.

[0013] 따라서, 본 발명은 루세트아민 B 유사체 및 유도체를 구성하는 이미다졸론 유도체의 의약으로서의 용도에 관한 것이다.

[0014] 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0015] 본 발명은 또한 신규한 이미다졸론 유도체에 해당하는 화합물 및 의약의 활성 성분으로서의 그 용도에 관한 것이다.

[0016] 따라서, 본 발명의 제1 양태에 따르면, 본 발명은, 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 하기 화학식 I에 해당하는 이미다졸론 유도체의 용도에 관한 것이다:



[0017]

[0018] 상기 식에서,

[0019] • R₁은 H, 직쇄 또는 분지쇄의 임의로 치환된 C₁-C₅ 알킬 라디칼; 아릴기, 또는 5원 또는 6원 복소환기를 나타내고, 상기 아릴기 및 상기 복소환기는 동일하거나 상이할 수 있고 임의의 자리를 차지하는 하나 이상의 치환기를 임의로 포함하며;

[0020] • Ar₁은 임의로 하나 이상의 치환기를 갖는 아릴기(여기서, 2개의 인접한 치환기는 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있음); 또는 하나 이상의 치환기를 임의로 갖고/갖거나 5원 또는 6원 방향족 고리와 축합된 방향족 복소환(여기서, 이중 원자는 N, S 및 O로부터 선택됨)을 나타내고;

[0021] • R은 R₂-S-, R₃-HN-, R₄COHN 또는 Ar₂를 나타내고, 여기서,

[0022] - R₂는 직쇄, 분지쇄 또는 환형 C₁-C₅ 알킬 라디칼; 비닐 또는 비닐(C₁-C₅)알킬 라디칼, 니트릴 또는 니트릴(C₁-C₅)알킬 라디칼, 또는 아릴 또는 벤질 라디칼이며, 상기 라디칼은 하나 이상의 탄소 원자 상에서 동일하거나 상이할 수 있고 임의의 위치를 차지하는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 여기서, 2개의 인접한 치환기는 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있으며;

[0023] - R₃은 상기에 기재된 의미를 가지고, 또한 H를 나타낼 수 있고;

[0024] - Ar₂는 치환된 또는 비치환된 아릴 라디칼을 나타내고, 여기서, 2개의 인접한 치환기는 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있다.

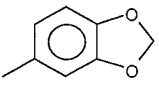
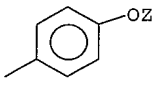
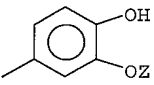
[0025] 본 발명은 또한 상기 유도체의 라세미 형태 및 그 각각의 거울상이성체 형태에 관한 것이다.

[0026] 실시예에 의해 예시되는 바와 같이, 상기 유도체는 더 특히 IC₅₀ 값이 대부분 5 μM 미만, 또는 심지어 1 μM 미만인 DYRK1A의 선택적 억제제를 구성하며, IC₅₀ 값이 0.1 μM 미만인 유도체가 특히 유익하다.

[0027] 상기 화학식 I에서, "아릴"은 페닐 또는 나프틸을 나타내고, "복소환"은 이중 원자(들)로서 N, O 및/또는 S를 갖는 5원 또는 6원 고리를 나타낸다. R_1 , Ar_1 , Ar_2 및 R의 치환기는 OH, OZ, COH, COZ, COOH, COOZ, NH_2 , $NHalk.$, $N(alk.)_2$, $NHCOOH$, $NHCOOZ$ (여기서, Z는 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_5 알킬, 아릴, 벤질, 치환된 벤질 또는 아릴, 또는 벤조디옥솔릴 라디칼을 나타냄), 하나 이상의 할로젠 및/또는 CCl_3 기로부터 선택되고, alk.는 C_1-C_3 알킬 라디칼을 나타낸다.

[0028] 본 발명은 더 특히, 의약으로서 사용하기 위한, 하기와 같이 정의되는 화학식 I에 해당하고, IC_{50} 이 5 μM 미만인 이미다졸론 유도체에 관한 것이다:

[0029] - R_1 은 C_1-C_3 알킬 라디칼 또는 수소 원자, 및/또는 아릴 라디칼을 나타내고,

[0030] - Ar_1 은 , , 또는 로부터 선택되며,

[0031] - R은

[0032] · R_2-S- 기(여기서, R_2 는 $T_1-(CH_2)_n$ 형태의 라디칼로부터 선택되고, 여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이고, T_1 은 하기 라디칼, 즉, 메틸, 비닐, 알킬, 알키닐, 니트릴, 사이클로알킬(이는 C_3 또는 C_4 일 수 있음), Z-O, Z-CO(여기서, Z는 C_1-C_3 알킬임), 또는 hal 중 하나를 나타내고, hal은 F, Cl, Br 또는 I 또는 CCl_3 기를 나타냄), 또는

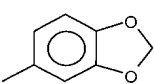
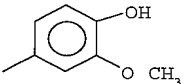
[0033] · R_3-NH- 기(여기서, R_3 은 $T_2-(CH_2)_n$ 형태의 라디칼로부터 선택되고, 여기서, n은 0, 1 또는 2이고, T_2 는 하기 라디칼, 즉, 메틸, 비닐, ZO, ZO-CONH-, $-CH(OZ)_2$, ZCO 중 하나를 나타내며, 여기서, Z는 H 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_4 알킬, NH_2 , C_3 사이클로알킬, 아릴, 또는 치환된 아릴이거나, 또는 R_2 는 H임), 또는

[0034] · $R_4-CONH-$ 기(여기서, R_4 는 분지쇄 C_3-C_5 알킬 라디칼임)이거나, 또는

[0035] · Ar_2 (여기서, Ar_2 는 페닐, 치환된 페닐 또는 벤조디옥솔릴 라디칼로부터 선택됨)를 나타낸다.

[0036] 바람직하게는, 본 발명은, 의약으로서 사용하기 위한, 하기와 같이 정의되는 화학식 I에 해당하고, IC_{50} 이 1 μM 미만인 이미다졸론 유도체에 관한 것이다:

[0037] - R_1 은 H 또는 CH_3 를 나타내고,

[0038] - Ar_1 은 라디칼  또는 를 나타내며,

[0039] - R_2 는

[0040] · R_2-S- 기(여기서, R_2 는 $T_1-(CH_2)_n$ 형태의 라디칼로부터 선택되고, 여기서, T_1 은 메틸, 알키닐, 니트릴, hal, CH_3O , 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 라디칼이고, n은 0, 1, 2 또는 3이며, "hal"은 할로젠 원자 또는 CCl_3 기를 나타냄), 또는

[0041] · R_3-HN- 기(여기서, R_3 은 $T_2-(CH_2)_n$ 형태의 라디칼로부터 선택되고, 여기서, T_2 는 C_3 알킬, OH, 사이클로프로필, 페닐, OH, OCH_3 , COOH 및 OH로 치환된 페닐, CH_2OH , $C(CH_3, OH)$, CH_2-CH_2OH , CH_2-COOH 또는 벤조디옥솔릴이거나, 또는 R_3 은 H이고, n은 0, 1 또는 2임), 또는

[0042] · 파라-하이드록시페닐 또는 벤조디옥솔릴 기로부터 선택되는 Ar_2 기를 나타낸다.

[0043] 화학식 I의 이미다졸론 유도체의 바람직한 한 군에서,

- [0044] · R은 R^2S , R^3HN , 또는 Ar^2 를 나타내고;
- [0045] · R^1 은 H 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_5 알킬 라디칼을 나타내며;
- [0046] · R^2 는 H, 또는 하나 이상의 OH, C_1-C_5 알콕시, $(CH_2)_n-OH$ 또는 $(CH_2)_n-COOH$ 라디칼로 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_5 알킬 라디칼을 나타내거나; 또는 경우에 따라 $-(CH_2)_n-$ 사이클로알킬 형태인 환형 라디칼을 나타내거나(여기서, 상기 사이클로알킬 라디칼은 3~5원이고, n은 1~5이며, 상기 환형 라디칼은 C_1-C_5 알킬로 임의로 치환됨); 또는 (C_1-C_5) 알킬렌이트릴; (C_1-C_5) 알킬렌비닐; 또는 C_1-C_5 알킬닐 라디칼을 나타내고;
- [0047] · R^3 은 하나 이상의 C_1-C_5 알콕시, OH, 또는 COOH 라디칼로 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_5 알킬 라디칼을 나타내거나; 또는 경우에 따라 $-(CH_2)_n-$ 사이클로알킬 형태인 환형 라디칼을 나타내거나, 또는 하나 이상의 $-OH$, $(CH_2)_n-OH$ 로 임의로 치환된 페닐 라디칼; 알콕시 또는 COOH; 또는 벤조디옥솔릴 라디칼을 나타내거나; 또는 경우에 따라 $-(CH_2)_n-$ 사이클로알킬 형태인 환형 라디칼을 나타내거나(여기서, 상기 사이클로알킬 라디칼은 3~5원이고, n은 1~5임); 또는 NH_2 를 나타내고;
- [0048] · Ar^1 은 벤조디옥솔릴 라디칼을 나타내고;
- [0049] · Ar^2 는 벤조디옥솔릴 또는 페닐 라디칼을 나타내며, 후자는 하나 이상의 $-OH$ 또는 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0050] 화학식 I의 이미다졸론 유도체의 또 다른 바람직한 군에서,
- [0051] · R은 R^2S , R^3HN , 또는 Ar^2 를 나타내고;
- [0052] · R^1 은 H, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_5 알킬 라디칼을 나타내며;
- [0053] · R^2 는 하나 이상의 OH, C_1-C_5 알콕시 또는 $(CH_2)_n-OH$ 라디칼로 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_5 알킬 라디칼을 나타내거나; 또는 경우에 따라 $-(CH_2)_n-$ 사이클로알킬 형태인 환형 라디칼을 나타내거나(여기서, 상기 사이클로알킬 라디칼은 3~5원이고, n은 1~5임); 또는 (C_1-C_5) 알킬렌이트릴 라디칼 또는 (C_1-C_5) 알킬렌비닐 라디칼을 나타내고;
- [0054] · R^3 은 하나 이상의 $-OH$, $(CH_2)_n-OH$ 로 임의로 치환된 페닐 라디칼; 알콕시; 또는 벤조디옥솔릴 라디칼을 나타내거나; 또는 경우에 따라 $-(CH_2)_n-$ 사이클로알킬 형태의 환형 라디칼을 나타내거나(여기서, 상기 사이클로알킬 라디칼 3~5원이고, n은 1~5임); 또는 NH_2 를 나타내며;
- [0055] · Ar^1 은 벤조디옥솔릴 라디칼을 나타내고;
- [0056] · Ar^2 는 벤조디옥솔릴 또는 페닐 라디칼을 나타내고, 후자는 하나 이상의 $-OH$ 로 임의로 치환된다.
- [0057] 특히 유익하게는, 본 발명에 따라 사용되는 이미다졸론 유도체는 하기와 같이 정의되는 화학식 I의 화합물로부터 선택된다:
- [0058] $R = R_2S$
- [0059] $R_2 = CH_2C\equiv H$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ -벤조디옥솔-5-일,
- [0060] $R_2 = CH_2C\equiv N$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ -벤조디옥솔-5-일,
- [0061] $R_2 = CH_2CH_2Cl$; $R_1 = Me$; $Ar_1 = 1,3$ -벤조디옥솔-5-일,
- [0062] $R_2 = CH_3$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3$ -벤조디옥솔-5-일,

- [0063] $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; R_1 은 H; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0064] $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0065] $R_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0066] R_2 는 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0067] $R_2 = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0068] $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0069] $R_2 = \text{CH}_2\text{T}_1$, $\text{T}_1 = \text{사이클로프로필}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0070] $R_2 = \text{CH}_2\text{T}_1$, $\text{T}_1 = \text{사이클로부틸}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$;
- [0071] $\text{R} = \text{R}_3\text{NH}$
- [0072] $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0073] $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0074] $R_3 = \text{CH}_2\text{T}_1$ 이고, $\text{T}_1 = \text{사이클로프로필}$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0075] $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0076] $R_3 = o\text{-HO-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0077] $R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0078] $R_3 = p\text{-HO-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0079] $R_3 = p\text{-HO-m-HO}_2\text{C-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0080] $R_3 = p\text{-m-OCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0081] $R_3 = p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0082] $R_3 = \text{HOCH}_2\text{CHOHCH}_2$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0083] $R_3 = p\text{-m-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0084] $R_3 = p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0085] $R_3 = m\text{-HOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0086] $R_3 = m\text{-HOCH}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0087] $R_3 = p\text{-HOCH}_2\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0088] $R_3 = p\text{-HO}_2\text{CCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0089] $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0090] $R_3 = \text{CH}_2\text{T}_1$, $\text{T}_1 = \text{사이클로프로필}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0091] $R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0092] $R_3 = p\text{-HO-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,

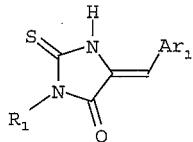
- [0093] $R_3 = H$; $R_1 = H$; $Ar_1 = p\text{-HO-m-MeO-C}_6\text{H}_3$;
- [0094] $R = Ar_2$
- [0095] $Ar_2 = p\text{-HO-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{Me}$; $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$,
- [0096] $Ar_2 = p\text{-m-OCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{Me}$; $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$.
- [0097] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 신규한 이미다졸론 유도체에 관한 것이다.
- [0098] 실제로, 이하에 기재된 유도체를 제외한 상기 화학식 I의 유도체는 신규한 유도체이며, 이러한 점에서, 본 발명 분야의 일부에 해당한다.
- [0099] 따라서, 본 발명은, 신규 생성물로서의, 하기와 같이 정의되는 유도체를 제외한, 청구항 1항의 화학식 I에 해당하는 것을 특징으로 하는 이미다졸론 유도체에 관한 것이다:
- [0100] $R = R_2S$, 및
- [0101] $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = \text{CH}_3$ 및 $R_2 = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2, \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2, \text{CH}=\text{C-CH}_2, \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OCO-CH}_2, \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$,
- [0102] $Ar_1 = p, m\text{-OCH}_3$; $R_1 = \text{CH}_3$ 및 $R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$,
- [0103] $Ar_1 = m, m'\text{-OCH}_3\text{ C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$ 및 $R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$,
- [0104] $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = n\text{-부틸}$; $R_2 = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{-CH}_2, \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2, \text{CH}=\text{CH}_2, \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2, p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO-CH}_2$,
- [0105] $Ar_1 = 1,3\text{-브로모벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = n\text{-부틸}$; $R_2 = \text{CH}_3\text{-CH}_2$,
- [0106] $Ar_1 = m, p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = n\text{-부틸}$; $R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$,
- [0107] $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ 또는 $p\text{-OHC}_6\text{H}_4$,
- [0108] $R = R_3\text{HN}$, 및
- [0109] $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}, \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2, \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3, p\text{-COOH-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$,
- [0110] $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3$; $R_2 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2$ 또는 $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3$,
- [0111] $Ar_1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$; $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2$,
- [0112] $Ar_1 = p\text{-OH}, m\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, 또는 $m, p\text{-OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{H}$.
- [0113] 의약으로서 사용되는 이러한 신규 유도체 역시 본 발명의 일부이다.
- [0114] 따라서, 본 발명은 상기에 정의된 화학식 I의 유도체를 치료적 유효량으로 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0115] 실시예에 기재된 IC_{50} 값에 의해 입증되는 바와 같이, 상기에 정의된 화합물은 DYRK1A 키나제의 유효한 억제제를 구성하며, 이러한 점에서, 기초 연구를 위한 약리학적 도구로서뿐만 아니라 신경퇴행성 질환, 특히 알츠하이머 병 및 기타 타우(tau) 병증, 픽병 및 21번 삼염색체증의 치료를 위한 치료제로서도 유용하다.
- [0116] 본 발명에 따른 화학식 I의 유도체 또는 신규한 유도체는 실제로 각종 세포 모델에서 DYRK1A의 기능, 그 발현 결과 및 비정상적인 활성을 연구하기 위한 도구를 구성한다. 이들은 상기 병리학적 상태에서 DYRK1A의 과발현/비정상적 활성화의 효과를 억제하기 위한 의약의 활성 성분을 구성한다.
- [0117] 의약의 제조 과정에서, 치료적 유효량으로 사용되는 상기 활성 성분은 선택된 투여 방법에 대해 약학적으로 허용되는 담체와 함께 혼합된다.

[0118] 따라서, 경구 투여의 경우, 상기 의약은 겔 캡슐제, 정제, 당의정, 캡슐제, 환제, 드롭제 등의 형태로 제조된다. 이러한 의약은 단위당 1~100 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0119] 주사(정맥내, 피하, 근육내) 투여의 경우, 상기 의약은 멸균 또는 멸균 가능한 용액의 형태이다. 단위 복용당 용량은 활성 성분 1~50 mg일 수 있다. 1일 용량은 치료된 환자의 혈중에서 이미다졸론 유사체 또는 유도체의 최종 농도가 100 μ M 이하가 되도록 선택된다.

[0120] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 또한 상기에 정의된 화학식 I의 이미다졸론 유도체를 합성하는 방법에 관한 것이다.

[0121] 이 방법은, 하기 화학식 3에 해당하는 아릴리덴 티오히단토인 유도체를 사용하는 것을 포함하는 것을 특징으로 한다:



(3)

[0122] (상기 식에서, R₁, R₂ 및 Ar₁은 상기에 정의된 것과 같음).

[0123]

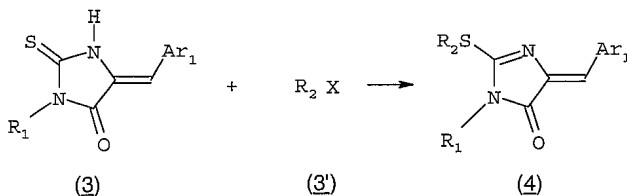
[0124] R가 R₂S인 화학식 I의 이미다졸론 유도체를 제조하는 것을 목적으로 하는 일 실시형태에 따르면, 본 발명의 방법은, 하기 반응식 4에 따라, 이미다졸론 유도체(4)를 얻을 수 있는 조건 하에, 화학식 3의 티오히단토인 유도체와 하기 화학식 3'의 할로젠화 유도체를 반응시키는 단계를 포함한다:



[0125] (상기 식에서, X는 Cl, Br 또는 I임)

[0126]

[0127] [반응식 4]



[0128] 화합물(3)과 화합물(3')의 반응은 탄산염 존재 하에 70~100℃, 특히 80℃에서 유기 용매 중에서 수행하는 것이 유익하다.

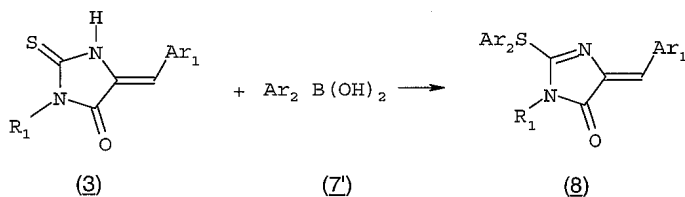
[0129]

[0130] 더 특히 R₂가 아릴 라디칼인 유도체를 얻기 위해서는, 본 발명의 방법은, 하기 반응식 1'에 따라, 하기 화학식 8의 유도체를 얻을 수 있는 조건 하에, 티오히단토인 유도체(3)와 하기 화학식 7'의 아릴보론산을 반응시키는 단계를 포함한다.



[0131] [반응식 1']

[0132]



[0133] 만족스러운 조건은 디클로로에탄과 같은 유기 용매 중에서 Cu(AcO)₂(여기서, Ac는 아세틸임) 및 페난트롤린 존

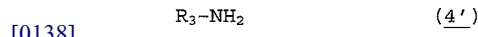
[0134]

재 하에 티옥소히단토인과 보론산을 마이크로파 하에서 반응시키는 것이다.

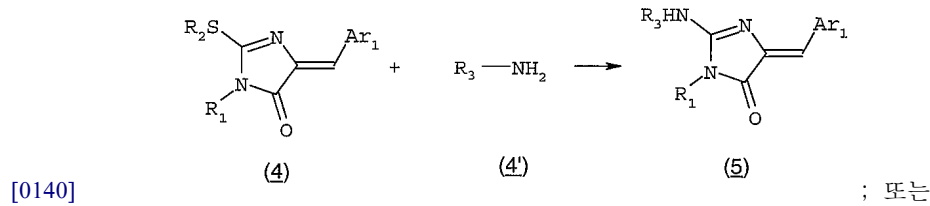
[0135] 상기 혼합물에는 70~90℃, 특히 80℃에서, 50~100분, 특히 60~90분 동안 방사선을 조사하며, 이때 최대 전력은 약 300 와트이다.

[0136] R이 R₃NH인 화학식 I의 이미다졸론 유도체를 제조하기 위한 목적의 일 실시형태에 따르면, 본 발명의 방법은,

[0137] - 하기 반응식 2에 따라, 화학식 5의 이미다졸론 유도체를 얻을 수 있는 조건 하에, 상기에 정의된 이미다졸론 유도체(4)와 하기 화학식 4'의 아민을 반응시키는 단계:

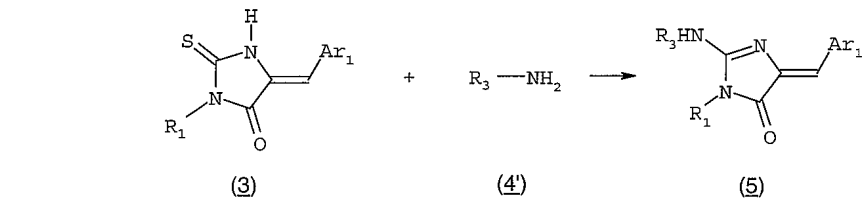


[0139] [반응식 2]



[0141] - 하기 반응식 3에 따라, 상기에 정의된 히단토인 유도체(3)와 아민(4')을 반응시키는 단계:

[0142] [반응식 3]



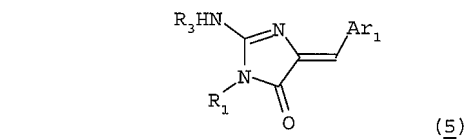
[0143]

[0144] 를 포함한다.

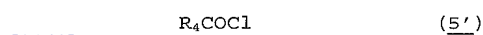
[0145] 바람직하게는, 반응식 3에 따른 반응은 오일 베스 및 마이크로파 하에서 수행한다. 오일 베스를 사용한 방법에서는, 반응 혼합물을 아민의 비점 이하의 온도로 가열한다. 공정을 마이크로파 하에서 수행할 경우, 혼합물에 적절한 온도 및 전력으로 10~100분 동안 방사선을 조사하는 것이 유익하다.

[0146] 반응식 3에 따른 반응은 과산화물 존재 하에 메탄올과 같은 용매 중에서 수행하는 것이 유익하다.

[0147] R이 R₄COHN인 화학식 I의 이미다졸론 유도체를 제조하기 위한 목적의 일 실시형태에 따르면, 본 발명의 방법은, 하기 반응식 4에 따라, 이미다졸론 유도체(6)를 얻을 수 있는 조건 하에, 하기 화학식 5의 이미다졸론 유도체와 하기 화학식 5'의 산 염화물을 반응시키는 단계를 포함한다:

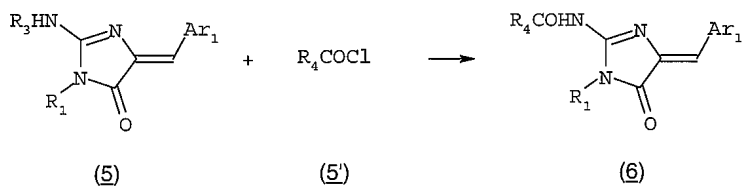


[0148]



[0149]

[0150] [반응식 4]



[0151]

[0152] 이러한 다양한 화학식에서의 치환기는 상기에 정의된 것과 같다.

[0153] 이러한 유도체 간의 반응을 수행하기 위한 적절한 조건은 THF와 같은 유기 용매 중의 이미다졸론 유도체(5)의 용액에 트리에틸아민을 첨가한 후 산 염화물(5')을 첨가하는 것을 포함한다.

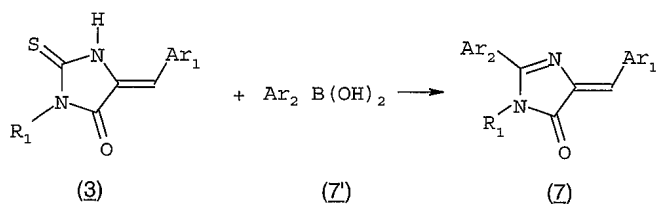
[0154] 상기 반응은 20~25℃의 온도에서 수행하는 것이 유익하다.

[0155] R이 Ar₂인 화학식 I의 이미다졸론 유도체를 제조하기 위해서는, 본 발명의 방법은, 하기 반응식 5에 따라, 이미다졸론 유도체(7)를 얻을 수 있는 조건 하에, 화학식 3의 티오히단토인 유도체와 하기 화학식 7'의 보론산을 반응시키는 단계를 포함한다:



[0156]

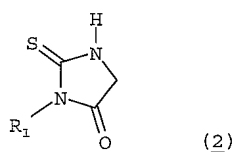
[0157] [반응식 5]



[0158]

[0159] 상기 반응은 무수 THF와 같은 무수 유기 용매 중에서 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄ 및 CuTC(구리 티오펜 카복실레이트) 존재 하에 수행하는 것이 유익하다. 이 반응은 약 55~65℃의 온도에서 수행하는 것이 유익하다.

[0160] 더 특히 바람직하게는, 상기 티오히단토인 유도체(3)은, 하기 반응식 6에 따라, 하기 화학식 2의 티오히단토인 유도체와 하기 화학식 2'의 알디민 유도체를 반응시킴으로써 얻는다:



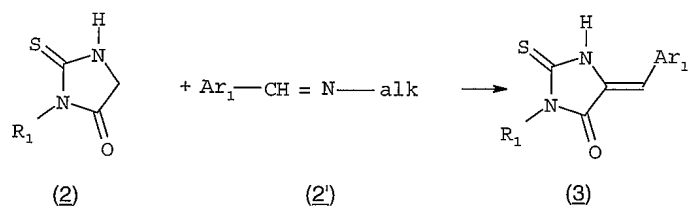
[0161]



[0162]

[0163] (상기 치환기는 상기에 정의된 것과 같고, "alk"는 C₃-C₅ 알킬 라디칼을 나타냄)

[0164] [반응식 6]



[0165]

[0166] 상기 반응은 오일 베스 중에서 또는 마이크로파 하에서 수행되는 것이 유익하다.

[0167] 오일 배스 방법에서는, 반응물을 유기 용매에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류시킨다. 신속히 결정화하는 점성 오일을 여과 후에 회수하여 필요에 따라 정제한다.

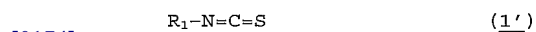
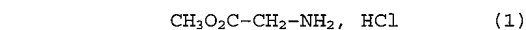
[0168] 적절한 유기 용매 중에서도 아세트니트릴을 들 수 있다.

[0169] 마이크로파 방법에서는, 화학식 2의 티오히단토인과 화학식 2'의 알디민의 혼합물을 마이크로파 반응기에 투입하여 마이크로파 오븐에 배치하며, 여기에서 상기 혼합물에 방사선을 조사하고, 그 후 반응이 종료되면 상온으로 복귀시킨 후 반응 생성물을 회수한다.

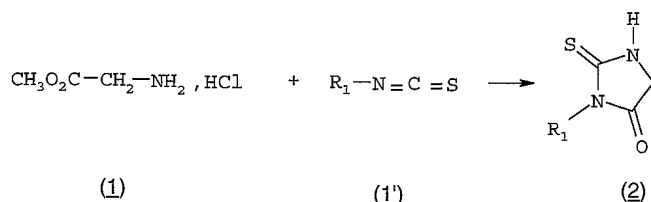
[0170] 적절한 조건은 70~100℃, 특히 80℃에서, 최대 전력 80~100 와트, 더 특히 90 와트로 약 1 시간 동안 처리하는 것을 포함한다.

[0171] 알디민(2')은, 예를 들어, 알데하이드(2'') $Ar_1-CH=O$ 및 프로필아민(2''') $CH_3-(CH_2)_2-NH_2$ 를 출발 물질로 하여 얻는다. 이 반응은 전력 300 와트의 마이크로파 반응기에서, 예를 들어 20~80℃, 특히 25~60℃에서, 2~5분, 특히 3분 동안 수행한 후, 약 10~30%, 특히 20% 감소된 전력으로 60~80℃에서 수행하는 것이 유익하다.

[0172] 티오히단토인 유도체(2)는 바람직하게는, 하기 반응식 7에 따라, 하기 메틸 글리시네이트 염산염(1)과 하기 화학식 1'의 이소티오시아네이트(1')를 반응시킴으로써 얻는다:



[0175] [반응식 7]



[0176]

[0177] 만족스러운 반응 조건은 에테르와 같은 용매 중에서 트리에틸아민 존재 하에 환류시키면서 화합물(1)과 화합물(1')을 반응시키는 것을 포함한다.

[0178] 이러한 다양한 공정 단계에서의 중간체 화합물은 신규한 것으로, 이러한 점에서 이 역시 본 발명 분야의 일부가 된다.

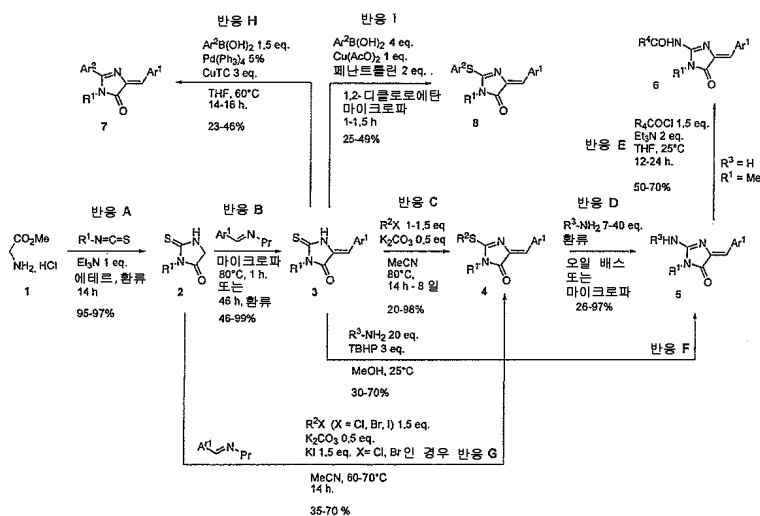
[0179] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 본 발명에 따른 이미다졸론 유도체의 합성과 관련된 후술하는 본 발명의 예시적인 실시형태에서 제시한다.

[0180] 예시를 위해, A~H로 표시되어 도 1에 요약된 반응에 대한 실험 조건은 후술하는 실험 섹션에 기재한다.

[0181] 그 다음으로, DYRK1A 키나제 활성의 분석과 관련한 섹션에서, 본 발명에 따른 화합물의 DYRK1A에 대한 IC_{50} 값 (단위 μM)을 표 2에 제시한다.

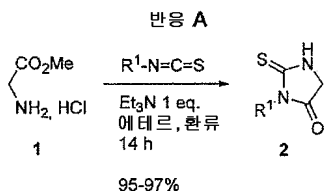
[0182] 실험 섹션

[0183] [표 1]



[0184]

[0185] **반응 A:**



[0186]

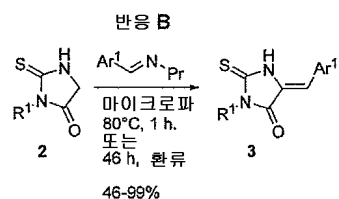
[0187] **일반적 방법:** 에테르 15 ml 중 7 mmol의 이소티오시아네이트($R^1N=C=S$), 7 mmol(0.88 g)의 메틸 글리시네이트 염산염(1) 및 7 mmol(0.97 ml)의 트리에틸아민으로 이루어진 혼합물을 자기 교반으로 세게 교반하면서 용매의 환류 하에 14 시간 동안 가열한다. 반응 매질을 상온으로 냉각시킨 후, 회전식 증발기에서 감압 하에 용매를 제거한다. 에틸 아세테이트로부터의 침전에 의해 트리에틸아민 염산염을 제거한다. 다공도 4번의 소결 유리를 통해 여과한 후, 회전식 증발기에서 감압 하에 여과물을 농축시켜 예상 생성물(2)을 얻는다. 그 후, 이 생성물을 추가 정제없이 사용한다.

[0188] **화합물 2의 실시예:**

[0189] 3-메틸-2-티옥소이미다졸린-4-온($R^1 = Me$)

[0190] 수율 = 95%, mp = 170-172°C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) d : 3.27 (s, 3H, NCH₃); 4.11 (s, 2H, -CH₂-); 7.64 (broad s, 1H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS) d : 27.6 (NCH₃); 48.6 (-CH₂-); 171.6 (C=O); 185.4 (C=S).

[0191] **반응 B:**



[0192]

[0193] **일반적인 오일 배스 방법:** 디클로로메탄(20 ml), 6.9 mmol의 티오히단토인(2) 및 6.9 mmol의 새로 증류시킨 일디민(*)을 자기 막대가 구비된 둥근 바닥 플라스크에 순차로 첨가한다. 그 후, 이 반응 혼합물을 디클로로메탄 환류까지 가열하고, 실리카 60 F 254(Merck)를 사용한 박막 크로마토그래피를 통해 반응을 모니터링한다. 반응

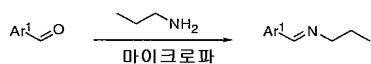
이 완료되면, 반응 매질을 상온으로 냉각시킨 후, 무수 MgSO_4 로 건조시킨다. 여과지(pleated paper)를 통해 여과한 후, 감압 하에서의 증발을 통해 여과 용매를 제거하고, 상온에서 신속히 결정화하는 점성 오일을 수득한다. 펜탄으로부터의 재결정화에 의해, 또는 경우에 따라, 적절한 용매와 함께 실리카 겔 60F 254(Merck)를 사용한 크로마토그래피에 의해 정제를 수행한다.

[0194] **일반적인 마이크로파 방법:** 10 mmol의 티오히단토인(2) 및 10 mmol(1 당량)의 일디민(*)으로 이루어진 혼합물을 원통형 마이크로파 반응기($\phi = 4$ cm)에 투입한다. 그 후, 상기 반응기를 블레이드 교반기 시스템이 구비된 Synthwave 402 마이크로파 오븐(상표명 Prolabo, Merck-Eurolab 그룹)에 배치한다. 이 혼합물에 최대 전력 90 와트(Prolabo 마이크로파)로 80℃에서 1 시간 동안(3분 중지) 방사선을 조사한다. 상온으로 복귀시킨 후, 반응 혼합물을 회전식 증발기에서 농축시킨다. 클로로포름/펜탄 혼합물(1/2)을 증발 잔류물에 첨가한다. 이 혼합물의 분쇄 후, 불용성 고체를 다공도 4번의 소결 유리에 통과시켜 여과한 후 감압 하에 건조시킨다.

[0195] **화합물(3)의 실시예:**

[0196] (5Z)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸렌)-3-메틸-2-티옥소이미다졸리딘-4-온($\text{Ar}^1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$):

[0197] 수율 = 87%. 황색 분말, mp = 253-255℃. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) d = 3.18 (s, 3H, NCH_3); 6.09 (s, 2H, OCH_2O); 6.54 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 6.96 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5); 7.27 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-6); 7.45 (s, 1H, H-2); 12.22 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) d = 27.6 (NCH_3); 102.1 (OCH_2O); 109.1 (C-5); 109.8 (C-2); 113.7 ($\text{C}=\text{CH}$); 125.1 ($\text{C}=\text{CH}$); 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 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 이론치: 262.0412).



[0198]

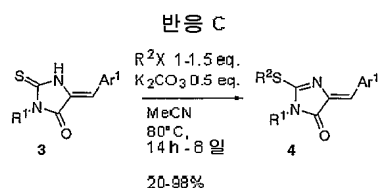
[0199] (*) 일디민의 일반적 합성 방법: 20 mmol의 알데하이드 및 40 mmol(3.28 ml)의 프로필아민을 계량하여 석영 반응기에 순차로 투입한다. 이 반응 매질을, 하기 프로그래밍(25~60℃에서 3분 후, 60℃에서 30분, 전력 20%)에 따라, Synthwave 402 마이크로파 반응기($P_{\text{max.}}=300$ W, 상표명 Prolabo, Merck-Eurolab 그룹)에서 가열한다. 진공이 일부 형성될 때까지 회전식 증발기에서 과잉 프로필아민을 제거한 후, 증발 잔류물(고체 상태)을 디클로로메탄(생성물 g당 10 ml)에 용해시키고; 그 후 유기 용매를 MgSO_4 에서 제거하고, 여과지를 통해 여과한다. 감압 하에 회전식 증발기에서 여과물을 농축시킨다.

[0200] **일디민 실시예:**

[0201] N-[(1,3)-벤조디옥솔-5-일메틸렌]-N-프로필아민($\text{Ar}^1=1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$):

[0202] 수율 = 97%. 황색 분말. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) d: 0.90 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.64 (st, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.47 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5.90 (s, 2H, OCH_2O); 6.71 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-5); 7.02 (dd, 1H, $J = 1.3$; 7.9 Hz, H-6); 7.37 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, H-2); 8.10 (s, 1H, N=CH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d : 12.2 (CH_3); 24.5 (CH_2CH_3); 63.7 (NCH_2); 101.8 (OCH_2O); 107.0 (C-3); 108.4 (C-6); 124.5 (C-2); 131.6 (C-1); 148.6 (C-5); 150.0 (C-4); 160.3 (N=CH).

[0203] **반응 C:**



[0204]

[0205] **일반적 방법:** 5-아릴리덴 티오히단토인(3)(3.1 mmol, 1 eq.), 20 ml의 아세토니트릴, 할로젠화 유도체 R^2X (여

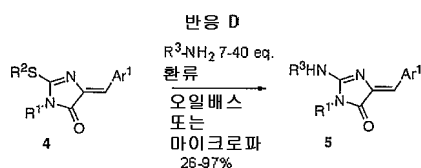
기서, X는 Cl, Br 또는 I임)(3.1 mmol, 1 eq.) 및 0.21 g의 K₂CO₃(1.5 mmol, 0.5 eq.)를 둥근 바닥 플라스크에 순차로 첨가한다. 이 반응 혼합물을 자기 교반으로 세게 교반하면서 80℃에서 14 시간 동안 가열한다. 상온으로 냉각시킨 후, 감압 하에 회전식 증발기에서 아세토니트릴을 제거한다. 미정제 반응 매질에 에테르 20 ml를 첨가한다. 부분 진공 하에 다공도 4번의 소결 유리를 통해 불용성 유기 생성물을 여과한 후, 여과물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 그 후 여과지로 여과한다. 감압 하에 회전식 증발기에서 여과 용매를 제거하여, 예상 이미다졸론(4)을 분말의 형태로 수득한다.

[0206] 화합물(4)의 실시예:

[0207] [(Z)-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸렌-1-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일설파닐)]아세트레이트($Ar^1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$, $R^1 = Me$, $R^2 = CH_2CO_2Et$):

[0208] 수율 = 92%. 황색 분말, mp = 172-174℃. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) d : 1.26 (t, 3H, J 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.12 (s, 3H, NMe); 4.02 (s, 2H, SCH₂); 4.23 (q, 2H, J 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 5.96 (s, 2H, OCH₂O); 6.80 (d, 1H, J 8.1 Hz); 6.84 (s, 1H, =CH); 7.52 (dd, 1H, J 8.1; 1.3 Hz); 7.96 (d, 1H, J 1.3 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) d: 14.1 (qm, J 128 Hz, OCH₂CH₃); 26.6 (q, J 144 Hz, NMe); 32.9 (t, J 144 Hz, SCH₂); 62.3 (tq, J 148; 4.6 Hz, OCH₂); 101.5 (t, J 174 Hz, OCH₂O); 108.4 (d, J 165 Hz); 110.8 (dt, J 168; 6.9 Hz); 124.6 (dt, J 156; 4.1 Hz); 128.4 (dt, J 162; 6.0 Hz); 128.9 (d, J 7.6 Hz); 136.6 (s); 148.0 (m, =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 에 대한 이론치: 348.0780).

[0209] 반응 D:



[0210]

[0211] 마이크로파 방법: (5Z)-5-아릴리덴-2-알킬티오-3,5-디하이드로이미다졸-4-온(4)(4 mmol, 1 eq.) 및 5~20 mmol의 아미노알코올 R³-NH₂(1.5~5 당량)로 이루어진 혼합물을 원통형 마이크로파 반응기(φ=4 cm)에 투입한다. 그 후, 이 반응기를 블레이드 교반기 시스템이 구비된 Synthwave 402 마이크로파 오븐(상표명 Prolabo, Merck-Eurolab 그룹)에 배치한다. 이 혼합물에 적절한 온도 및 적절한 전력으로 15~90분 동안 방사선을 조사한다. 상온으로 복귀시킨 후, 이 반응 혼합물을 회전식 증발기에서 농축시킨다. 에탄올(생성물 g당 1 ml)을 증발 잔류물에 첨가한다. 에탄올로부터 혼합물을 분쇄한 후, 다공도 4번의 소결 유리를 통해 불용성 고체를 여과하고, 그 후 감압 하에 건조시킨다. 이것을 경우에 따라 에탄올로부터 재결정화한다.

[0212] 오일 배스 방법: (5Z)-5-아릴리덴-2-알킬티오-3,5-디하이드로이미다졸-4-온(4)(4 mmol, 1 eq.) 및 지방족 아민(40 mmol, 10 eq.)으로 이루어진 현탁액을 자기 교반으로 세게 교반하면서 혼합하고, 아민의 비점보다 10℃ 낮은 온도(T_{exp.} = Bp_{아민} - 10℃)에서 3~7일 동안 가열한다. 상온으로 복귀시킨 후, 감압 하에 휘발성 생성물을 제거하고, 반응 매질에 에테르(약 10 ml)를 첨가한다. 그 후, 에테르에 불용성인 생성물을 다공도 4번의 소결 유리를 통해 여과하여 수집한다. 부분 진공 하에 데시케이터에서 화합물(5)의 잔류 용매를 2 시간 동안 제거하여, 황색 분말의 형태로 예상 2-아미노이미다졸론(5)을 수득한다.

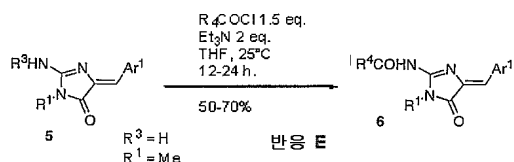
[0213] 2-아미노이미다졸론(5)의 실시예:

[0214] (5Z)-5-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸렌-3-메틸-2-프로필아미노-3,5-디하이드로이미다졸-4-온($Ar^1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$, $R^1 = Me$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$):

[0215] 수율: 48%. 황색 분말, mp = 190-192℃. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) d: 1.02 (t, 3H, J 7.4 Hz); 1.74 (sext,

2H, J 7.3 Hz, NHCH_2CH_2); 3.11 (s, 3H, NMe); 3.54 (t, 2H, J 6.2 Hz, $\text{NHCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 4.95 (bs, 1H, NH); 5.98 (s, 2H); 6.62 (s, 1H, $=\text{CH}$); 6.81 (d, 1H, J 8.1 Hz); 7.34 (dd, 1H, J 8.1; 1.4 Hz); 7.99 (d, 1H, J 1.2 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d: 11.5 (qt, J 126; 4.0 Hz, $\text{NHC}_2\text{H}_4\text{Me}$); 22.8 (tq, J 135; 3.7 Hz, NHCH_2CH_2); 25.2 (q, J 140 Hz, NMe); 43.7 (tq, J 122; 7.0 Hz, NHCH_2); 101.1 (t, J 173 Hz, C-7'); 108.4 (d, J 164 Hz, C-2'); 110.3 (dt, J 166; 7.1 Hz, C-6); 116.8 (dt, J 157; 3.5 Hz); 126.1 (dt, J 163; 6.2 Hz, C-6'); 130.2 (d, J 7.8 Hz, C-5'); 138.1 (s, C-5); 147.6 (m, C-3'); 147.7 (m, C-4'); 157.2 (m, C-4); 170.4 (sm, C-2). HRMS, m/z : 287.1279 ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 이론치: 287.1270).

[0216] 반응 E:



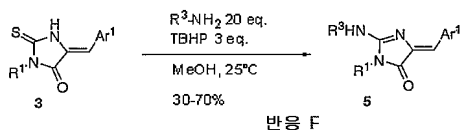
일반적 방법: 0°C에서, THF(2 ml) 중 0.2 mmol의 2-아미노이미다졸론(5)($R^3=\text{H}$, $R^1=\text{Me}$)의 용액에 트리에틸아민(2 eq.) 및 산 염화물(1.5 eq.)을 첨가한다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반한다. 그 후, 이 용액을 감압 하에 증발시키고, EtOAc/사이클로헥산(9/1)의 혼합물을 용리제로 하여 실리카 겔 속성 크로마토그래피로 정제한다.

화합물(6)의 실시예:

N -[(4Z)-4-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸렌-1-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일]-2,2-디메틸프로판아미드($Ar^1=1,3$ -벤조디옥솔-5-일, $R^1=\text{Me}$, $R^4=\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

수율: 50%. 황색 분말, mp = 145-147°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d = 1.28 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 9H), 3.24 (s, CH_3 , 3H), 6.05 (s, OCH_2O , 2H), 6.76 (s, $=\text{CH}$, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, H_{ar} , 1H), 6.93 (s, H_{ar} , 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, H_{ar} , 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): d = 25.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 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. HRMS, m/z = 329.1377 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 329.1375).

[0222] 반응 F:



일반적 방법: MeOH(20 ml) 중 화합물(3)(0.80 mmol)의 용액에 3 당량의 *tert*-부틸 과산화물 TBHP(70% 수용액) 및 20 당량의 아민을 첨가한다. 이 반응 혼합물을 25°C에서 3일 동안 교반한다. 그 후, 이 용액을 감압 하에 증발시키고, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (94/6)의 혼합물을 용리제로 사용하여 실리카 겔 속성 크로마토그래피로 잔류물을 정제한다.

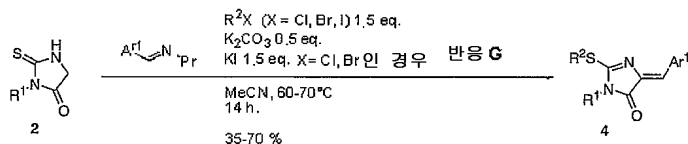
화합물(5)의 실시예:

(5Z)-5-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸렌-2-에틸아미노-3,5-디하이드로-4H-이미다졸-4-온($Ar^1=1,3$ -벤조디옥솔-5-일, $R^3=\text{Et}$, $R^1=\text{H}$).

수율 = 40%. 황색 분말, mp = 222-224°C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): d = 1.17 (t, J = 6.9 Hz, CH_3 , 3H), 3.34 (m, CH_2 , 2H), 6.02 (s, OCH_2O , 2H), 6.23 (s, $=\text{CH}$, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, H_{ar} , 1H), 7.20 (br.s,

NH, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, H_{ar} , 1H), 7.93 (s, H_{ar} , 1H), 10.68 (br.s, NH, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): d = 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. HRMS, $m/z = 259.0959$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 이론치: 259.0957).

[0228] **반응 G:**



[0229]

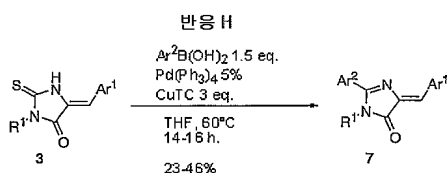
[0230] **일반적 방법:** 아세트니트릴 10 ml 중 5 mmol의 일디민 $\text{Ar}^1\text{CH}=\text{N}-\text{Pr}$, 5 mmol의 티오히단토인(2) ($\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Bu}, \text{Ph}$), 7.5 mmol의 할로알칸 R^2X , 0.345 g (2.5 mmol)의 탄산칼륨 및 경우에 따라, 1.25 g (7.5 mmol)의 KI(사용된다면, 할로젠화 유도체 R^2X (여기서, X는 Br 또는 Cl임)로 제조됨)로 이루어진 현탁액을 할로알칸 R^2X 의 비점과 가까운 온도($T_{\text{exp.}} = \text{Bp}_{\text{R}^2\text{X}} - 10^\circ\text{C}$)에서 14 시간 동안 가열한다. 그 후, 감압 하에 회전식 증발기에서 반응 용매를 제거한다. 증발 후 얻어진 고체를 디클로로메탄(생성물 g당 10 ml)으로 분쇄한 후, 여과지를 통해 여과하여 불용성 유기염을 제거한다. 여과물을 증발시킨 후, 미정제 반응 매질을 펜탄/에탄올(1/1)의 혼합물로 처리한다(1 g/10 ml). 예상 생성물(4)이 침전되고, 그 후 이것을 다공도 4번의 소결 유리를 통해 수집하여 부분 진공 하에 데시케이터에서 건조시킨다.

[0231] **화합물(4)의 실시예:**

[0232] (5Z)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸렌)-3-메틸-2-(에틸티오)-3,5-디하이드로-4H-이미다졸-4-온($\text{Ar}^1 = 1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$):

[0233] 수율 = 92%. 오렌지색-황색 분말, mp = 152-154°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d : 1.55 (t, 3H, $J = 7.4\text{Hz}$, SCH_2CH_3); 3.17 (s, 3H, NCH_3); 3.40 (q, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$, SCH_2CH_3); 6.00 (s, 2H, OCH_2O); 6.82 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$, H-5); 6.83 (s, 1H, =CH); 7.37 (dd, 1H, $J = 8.1; 1.0\text{Hz}$, H-6); 8.05 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d : 14.7 (SCH_2CH_3); 25.6 (SCH_2CH_3); 26.9 (NCH_3); 101.8 (OCH_2O); 108.8 (C-5); 111.2 (C-2); 124.0 (=CH); 128.4 (C-6); 129.5 (C-1); 137.5 ($\text{NC}=\text{C}$); 148.3 (C-4); 149.5 (C-3); 164.1 (C-S); 170.3 (C=O). HRMS, $m/z = 290.0730$ 실측치($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 이론치: 290.0725, M^+).

[0234] **반응 H:**



[0235]

[0236] **일반적 방법:** 무수 THF(0.06 M) 중 (5Z)-5-아릴리텐 티오히단토인(3)(1 당량), 보론산 $\text{Ar}^2\text{B}(\text{OH})_2$ (1.5 당량), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%) 및 CuTC (3 당량)로 이루어진 용액을 쉘렌크(Schlenk) 튜브에 도입한다. 이 반응 혼합물을 자기 교반으로 세계 교반하면서 밤새 THF 환류 상태로 가열한다. 상온으로 복귀시킨 후, 반응 매질을 디클로로메탄으로 (2회) 추출한다. 유기층을 황산수소나트륨 용액(1 M)으로 세척하고, 그 후 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 마지막으로 탄산수소나트륨 용액(1 M)으로 세척한다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과지를 통해 여과하고, 감압 하에 회전식 증발기에서 여과물을 농축시킨다. 디에틸 에테르 중의 고온 조건 하에 증발 잔류물을 용해시킨다. 냉각시킨 후, 부분 진공 하에 다공도 4번의 소결 유리를 통해 결정체를 수집하고, 그 후 사이클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물(70/30)을 용리제로 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제한다. 그 후,

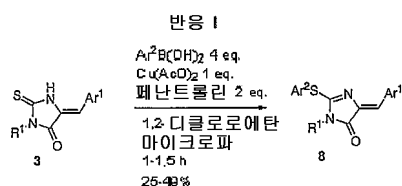
크로마토그래피 분획을 회전식 증발기에서 농축시키고, 부분 진공 하에 건조시켜서, 예상 생성물(7)을 수득한다.

[0237] 화합물(7)의 실시예:

[0238] (5Z)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸렌)-3-메틸-2-페닐-3,5-디하이드로-4H-이미다졸-4-온($Ar^1=1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$, $R^1=Me$, $Ar^2=C_6H_5$):

[0239] 수율 = 46%. 황색 분말, mp = 209-211°C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d = 3.35 (s, 3H, NCH_3); 6.01 (s, 2H, OCH_2O); 6.84 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5'); 7.16 (s, 1H, C=CH); 7.47 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H-6'); 7.53 (m, 3H, H-3", H-4"); 7.84 (dd, 2H, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H-2"); 8.14 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, H-2'). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) d = 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). HRMS, m/z : 306.0995 ($C_{18}H_{14}N_2O_3$ 에 대한 이론치: 306.10044).

[0240] 반응 I:



[0241]

[0242] 일반적 방법: 0.4 mmol의 (5Z)-5-아릴리덴 티오히단토인(3), 1.6 mmol(4 당량)의 보론산, 0.4 mmol(1 당량)의 $CuOAc_2$, 0.8 mmol(2 당량)의 페난트롤린 및 4 ml의 디클로로에탄을 원통형 마이크로파 반응기($\phi=2.8$ cm)에 투입한다. 그 후, 이 반응기를 블레이드 교반기 시스템이 구비된 마이크로파 오븐에 배치한다. 이 혼합물에 80°C에서 최대 전력 300 와트(Prolabo 마이크로파) 60~90분 동안(2분 중지) 방사선을 조사한다. 상온으로 냉각시킨 후, 이 반응 혼합물을 부분 진공이 형성될 때까지 회전식 증발기에서 농축시킨다. 펜탄/에틸 아세테이트 혼합물(85/15) 세척에 이어 펜탄으로 세척하여 알라미나 겔로 생성물(8)을 정제한다.

[0243] 화합물(8)의 실시예:

[0244] (5Z)-5-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸렌)-3-메틸-2-(페닐티오)-3,5-디하이드로-4H-이미다졸-4-온($Ar^1=1,3\text{-벤조디옥솔-5-일}$, $R^1=Me$, $Ar^2=C_6H_5$):

[0245] 수율: 49%. 황색 분말, mp = 171-173°C. 1H NMR (300 MHz, 아세트one- d_6): d = 3.22 (s, 3H, NCH_3); 6.03 (s, 2H, OCH_2O); 6.77 (s, 1H, C=CH); 6.82 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5'); 7.36 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H-6'); 7.56 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, H-2'); 7.58 (d, 2H, $J = 1.7$ Hz, H-2"); 7.78 (m, 2H, H-3"); 7.83 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz, H-4"). ^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$) d = 26.6 (NMe); 101.5 (OCH_2O); 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 ($C_{18}H_{14}N_2O_3S$ 에 대한 이론치: 338.07251).

[0246] DYRK1A의 키나제 활성의 분석

[0247] 생화학적 시약

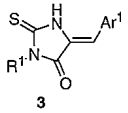
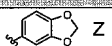
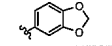
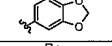
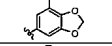
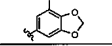
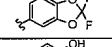
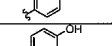
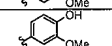
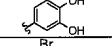
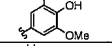
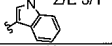
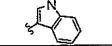
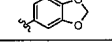

[0248] 소듐 오르토-바나테이트, EGTA, Mops, β -글리세로포스페이트, 페닐포스페이트, 디티오프레이톨(DTT), 글루타티온-아가로스, 글루타티온, 니트로페닐포스페이트 및 마이엘린 염기성 단백질은 Sigma Chemicals로부터 입수하였다. [γ - ^{33}P]-ATP는 Amersham으로부터 입수하였다.

[0249] DYRK1A 키나제의 조제 및 그 활성 분석을 위한 효소 분석

[0250] 래트 재조합 DYRK1A를 이. 콜라이(*E. coli*)에서 GST 융합 단백질로서 발현시켰다. 이것을 고정화된 글루타티온 비드를 이용한 친화성 크로마토그래피로 정제하였다(유리 글루타티온으로 용리함). 키나제 활성은 최종 용량을 30 μ l로 하여 마이엘린 염기성 단백질 1 mg을 함유한 완충액 C(60 mM β -글리세로포스페이트, 15 mM p-니트로 페닐포스페이트, 25 mM Mops(pH 7.2), 5 mM EGTA, 15 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 1 mM 소듐 바나데이트, 1 mM 페닐포스페이트)에서 15 μ M [γ -³³P]-ATP(3.000 Ci/mmol; 10 mCi/ml) 존재 하에 분석하였다. 30°C에서 30분 동안 향온처리한 후, 상청액 분액 25 μ l를 와트만(Whatman) P81 포스포셀룰로스 필터에 점적하고, 이 필터를 인산 용액(물 1 L당 10 ml)으로 5회 세척하였다. 그 후, 습윤 필터 상에 보유했 기질로 혼입된 방사성을 ACS 신틸레이션 액(Amersham) 존재 하에 카운팅하였다. 대조군 값을 제하여 활성을 최대값(즉, 억제제 부재 하에 얻어진 값)에 대한 백분율(%)로 나타내었다. IC₅₀ 값은 용량 반응 곡선으로부터 계산하였고 μ M로 제시한다.

[0251] 그 결과를 하기 표 2에 제시한다.

[0252] [표 2]

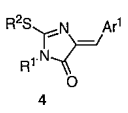
























<div style="text-align: center;">  3 </div>				
분자명	IC ₅₀ DYRK1A (μ M)	R ¹	Ar ¹	이용된 반응
JR361	>10	n-Bu	 Z	B
JR370	>10	Ph	 Z	B
FC071	2.6	H	 Z	B
ST341	>10	Me	 Z	B
ST279	>10	H	 Z	B
ST089	>10	Me	 Z	B
ST076	>10	Me	 Z	B
ST169	>10	Me	 Z	B
ST202	>10	H	 Z	B
ST227	66	H	 Z	B
ST229	65	H	 Z	B
ST197	>10	Me	 Z	B
ST195	>10	H	 Z	B
ST223	>10	Me	 Z	B

[0253]

















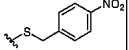



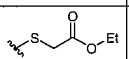





참고문헌

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

[0254]

<div style="text-align: center;">  4 </div>					
분자명	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	SR ²	Ar ¹	이용된 반응
ST099	6.8	Me	SMe		C
SB26	1.4	Me	SEt		G
ST094	1.8	Me	<i>Sn</i> -Pr		C
ST097	1.3	Me	<i>Si</i> -Pr		C
SB14	3.4	Me			G
SB16	0.9	Me			G
ST211	0.47	Me			C
ST381	0.44	Me	SCH ₂ CH ₂ Cl		C
ST101	2.3	Me	<i>Sn</i> -Bu		C
ST102	1.5	Me			C
SA197	2.5	Me			C
JR404	5.8	Me			C
SB28	5.7	Me	SBn		G
ST342	>10	Me	SEt		C
ST091	>10	Me	SEt		C
ST078	6.7	Me	SMe		C
JR159	>10	Me	SMe		C
ST170	>10	Me	SEt		C

[0255]

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

[0256]

ST209	0.17	H			C
ST124	0.59	H	Sn-Bu		C
ST164	0.65	H			C
ST130	0.5	H			C
ST142	0.78	H			C
ST240	2.6	H	SEt		C
ST286	>10	H	SEt		C
ST280	>10	H	SEt		C

분자명	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	NHR ¹	Ar ¹	이용된 반응
FC077	4.7	Me	NH ₂		F
FC084	2.7	Me	NHMe		F
FC088	0.9	Me	NHEt		F
FCJR405	2.3	Me	NHn-Pr		D 오일 배스
FCJR232	1.3	Me	NHi-Pr		D 오일 배스
FCFD13	1.6	Me			D 오일 배스
MADE40	0.73	Me	NHCH ₂ CH ₂ OH		D 마이크로파
MADE26	>10	Me			D 마이크로파
MADE47	0.79	Me			D 마이크로파
MADE24	>10	Me			D 마이크로파

[0257]

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

[0258]

$ \begin{array}{c} \text{R}^4\text{COHN} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^1\text{N} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CHAr}^1 \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array} $ 6					
분자명	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	NHCO-R ⁴	Ar ¹	이용된 반응
IA32	15	Me			E
IA31	3.4	Me			E
IA33	>10	Me			E
IA25	>10	Me			E
IA35	>10	Me			E

$ \begin{array}{c} \text{R}^3\text{HN} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^1\text{N} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CHAr}^1 \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array} $ 5					
분자명	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	NH-R ³	Ar ¹	이용된 반응
ST092	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D 오일 배스
FCFD14	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D 오일 배스
FC104b	>10	Me	NH <i>i</i> -Pr		D 오일 배스
FCFD11	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D 오일 배스
FCFD08	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D 오일 배스
FC095	>10	Me	NH <i>i</i> -Pr		D 오일 배스
FC092	>10	Me	NH <i>n</i> -Pr		D 오일 배스
FC109	>10	Me	NH <i>i</i> -Pr		D 오일 배스

[0259]

SA164	>10	<i>n</i> -Bu			D 마이크로파
JR442	>10	<i>n</i> -Bu	NH <i>n</i> -Pr		D 오일 배스
FCJR464	>10	<i>n</i> -Bu	NH <i>n</i> -Bu		D 오일 배스
JR445	>10	Ph	NH <i>n</i> -Pr		D 오일 배스
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 마이크로파
MADE48	0.084	H			D 마이크로파
FC114	0.5	H			F
ST325	0.17	H	NH ₂		F
ST326	>10	H	NH ₂		F
ST033	0.3	Me			F

 7					
분자명	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	Ar ²	Ar ¹	이용된 반응
NL39	3.2	Me	Ph		H
NL96	0.43	Me	C ₆ H ₅ -pOH		H
NL88A	0.22	Me			H

 8					
분자명	IC ₅₀ DYRK1A (mM)	R ¹	SAr ²	Ar ¹	이용된 반응
ST379	1.9	Me			I
ST385	>10	Me			I

참고문헌

- 1: Microwave mediated solventless synthesis of new derivatives of marine alkaloid *Leucettamine B*.
Jean René Chéroutier, 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, Jan Bergman
Tetrahedron **1999**, 55, 14729-14738.
- 4: 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.

도면

도면1

