

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 087**

51 Int. Cl.:

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 233/96 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2008 PCT/FR2008/001152**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2009 WO09050352**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2008 E 08838929 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2185547**

54 Título: **Derivados de imidazolonas, procedimiento de preparación y aplicaciones biológicas**

30 Prioridad:

01.08.2007 FR 0705632

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2017

73 Titular/es:

**UNIVERSITE RENNES 1 (50.0%)
2, rue du Thabor
35065 Rennes Cédex, FR y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CARREAU, FRANÇOIS;
BAZUREAU, JEAN-PIERRE;
RENAULT, STÉVEN;
MEIJER, LAURENT y
LOZACH, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 644 087 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazolonas, procedimiento de preparación y aplicaciones biológicas

5 La invención tiene por objeto unos derivados de imidazolonas. Describe también un procedimiento para su preparación.

10 Se refiere además a las aplicaciones biológicas de estos derivados como inhibidores de quinasas, en particular para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (en particular la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la trisomía 21).

La gran mayoría de las patologías humanas implica anomalías de fosforilación frecuentemente asociadas a anomalías de regulación de ciertas proteínas quinasas.

15 La búsqueda de inhibidores eficaces de estas quinasas es así muy activa estos últimos años (WO2007/05508; WO 2006/106046; WO 2006/040052).

20 Basándose en su larga experiencia con respecto a las quinasas, CDKs, GSK-3 y CK1, los inventores se han interesado en la elaboración de inhibidores selectivos de la quinasa DYRK1A (Quinasa 1 A regulada por fosforilación de tisorina de doble especificidad).

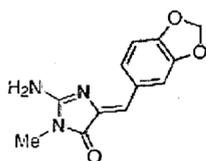
Se trata de una enzima que se autofosforila sobre su tirosina 321 (lo que lleva a su activación) y que fosforila unos restos de serina y de treonina.

25 El gen de la proteína quinasa DYRK1A está localizado en una región muy específica del cromosoma 21, a "región crítica del síndrome de Down", que cubre una veintena de genes responsables del fenotipo trisómico. Numerosos argumentos sostienen la hipótesis de una contribución esencial de la sobreexpresión, incluso modesta (X 1.5), de DYRK1A en el desarrollo anormal del cerebro observado durante la trisomía 21. Por otro lado, DYRK1A parece también muy implicada en la enfermedad de Alzheimer (que aparece en los trisómicos 21 de manera sistemática y precoz más allá de la cuarentena) (Kimura R, *et al.*, 2006. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. Hum Mol Genet. 16, 15-23; Ferrer I, *et al.*, 2005. Constitutive Dyrk1A is abnormally expressed in Alzheimer disease, Down syndrome, Pick disease, and related transgenic models. Neurobiol Dis. 20,392-400).

35 Unos inhibidores de DYRK1A se han buscado por cribado virtual *in silico* sobre un modelo estructural de DYRK1A basado en la estructura cristalina de GSK-3 (Kim *et al.*, Bioorg.Med.Chem.Lett., 15 de julio de 2006; 16 (14):3712-6). Con este enfoque, de los 182 compuestos seleccionados, sólo 11 moléculas han mostrado una actividad inhibitora con una IC₅₀ que varía de 2,5 a 50 µM.

40 Los trabajos de los inventores para la búsqueda, la optimización y la caracterización de inhibidores farmacológicos de la quinasa DYRK1A les han llevado a descubrir que unos derivados de imidazolonas que corresponden a unos derivados o análogos de la leucetamina B constituirían en este sentido unos inhibidores farmacológicos potentes y selectivos de la quinasa DYRK1A. A continuación, el término "compuestos" se utilizará también para designar globalmente estos derivados y análogos.

45 La leucetamina B es un alcaloide marino extraído de la esponja *Leucetta microraphis* de fórmula A



Leucetamina B

(A)

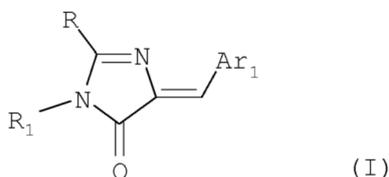
50 El desarrollo de las búsquedas ha llevado a los inventores a la realización de vías de síntesis que permiten obtener una familia de compuestos dotados de propiedades inhibitoras de gran interés frente a DYRK1A, con IC₅₀ inferiores para la mayoría a 50 µM e incluso a 10 µM, incluso a 1 µM.

55 La invención tiene por lo tanto como objetivo la utilización como medicamentos de derivados de imidazolonas, que constituyen unos análogos y derivados leucetamina B.

Describe también un procedimiento de preparación de estos compuestos.

La invención se refiere además a los compuestos que corresponden a nuevos derivados de imidazolonas y a sus aplicaciones como principios activos de medicamentos.

5 La invención describe así la utilización, para fabricar unos medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, de derivados de imidazolona, que responde a la fórmula (I)



en la que:

10 * R₁ representa H, un radical alquilo de C1 a C5, lineal o ramificado, eventualmente sustituido; un grupo arilo, o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, comprendiendo el grupo arilo y el grupo heterocíclico eventualmente uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes, que ocupan unas posiciones cualquiera;

15 * Ar₁ representa un grupo arilo con eventualmente uno o varios sustituyentes, pudiendo formar dos sustituyentes adyacentes un anillo de 5 o 6 miembros, siendo este anillo, llegado el caso, sustituido; o un heterociclo aromático con eventualmente uno o varios sustituyentes y/o condensado con un anillo aromático de 5 o 6 miembros, seleccionándose el heteroátomo entre N, S y O;

20 * R representa R₂-S-, R₃-HN-, R₄COHN o Ar₂, con

– R₂ = un radical alquilo de C1-C5, lineal, ramificado o cíclico; un radical vinilo o vinilalquilo de C1-C5, un radical nitrilo o nitrilo-alquilo de C1-C5, un radical arilo, bencilo, siendo dichos radicales eventualmente sustituidos en uno o varios átomos de carbono por uno o varios grupos, idénticos o diferentes, que ocupan una posición cualquiera, pudiendo formar dos sustituyentes adyacentes que pueden formar un ciclo de 5 o 6 miembros, siendo este anillo, llegado el caso, sustituido,

– R₃ = los significados dados anteriormente, y puede además representar H;

30 – representando Ar₂ un radical arilo sustituido o no, pudiendo formar dos sustituyentes adyacentes un anillo de 5 a 6 miembros, estando este anillo eventualmente sustituido.

La invención describe también las formas racémicas de los derivados anteriores, así como sus formas enantioméricas tomadas individualmente.

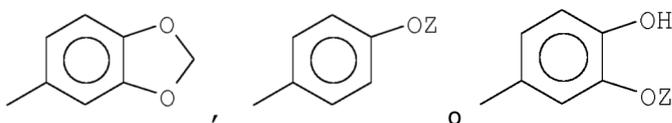
35 Como se ilustra mediante los ejemplos, los derivados anteriores constituyen más especialmente unos inhibidores selectivos de la quinasa DYRK1A con IC₅₀ inferiores a 5 μM, incluso inferior a 1 μM, unos derivados particularmente ventajosos que tienen IC₅₀ inferiores a 0,1 μM.

40 En la fórmula (I) anterior, “arilo” representa fenilo o naftilo y “heterociclo” un anillo de 5 o 6 miembros con, como heteroátomo(s) N, O y/o S. Los sustituyentes de R₁, Ar₁, Ar₂ y R se seleccionan entre: OH, OZ, COH, COZ, COOH, COOZ, NH₂, NHalc., N(alc.)₂, NHCOOH, NHCOOZ, representando Z un radical alquilo lineal o ramificado de C1-C5, arilo, bencilo, arilo o bencilo sustituido, benzodioxililo, uno o varios halógenos y/o un grupo CCl₃, y representando alc. Un radical alquilo de C1-C3.

45 La invención describe más especialmente, para la utilización como medicamentos, unos derivados de imidazolonas que presentan una IC₅₀ inferior a 5μM y que responden a la fórmula I anterior en la que:

– R₁ representa un radical alquilo de C1-C3 o un átomo de hidrógeno, y/o un radical arilo

50 – Ar₁ se selecciona entre



55 – R representa

* un grupo R_2-S- , seleccionándose R_2 entonces entre los radicales de tipo $T_1-(CH_2)_n$, con $n = 0, 1, 2$ o 3 y T_1 representa un radical metilo, vinilo, alquilo, alquinilo, nitrilo, cicloalquilo de C3 o C4, Z-O, Z-CO, con Z = alquilo de C1-C3, o hal, representando hal F, Cl, Br o I o un grupo CCl_3 ,

5
o

* un grupo R_3-NH- , seleccionándose R_3 entonces entre los radicales de tipo $T_2-(CH_2)_n$, con $n = 0, 1$ o 2 , y T_2 representa un radical metilo, vinilo, ZO, ZO-CONH-, $-CH-(OZ)_2$, ZCO, con Z = H o alquilo de C1-C4 lineal o ramificado, NH_2 , cicloalquilo de C3, arilo, arilo sustituido, o $R_2 = H$,

10
o

* un grupo $R_4-CONH-$, siendo R_4 entonces un radical alquilo ramificado de C3-C5,

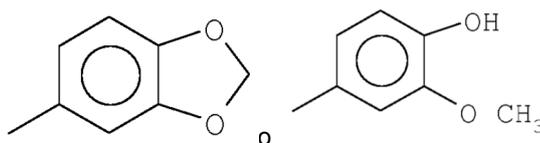
15
o

* $R = Ar_2$, siendo Ar_2 seleccionado entre un radical fenilo, fenilo sustituido o benzodioxolilo.

20 De manera preferida, la invención describe, para la utilización como medicamentos, unos derivados de imidazolonas que presentan una IC_{50} inferior a $1 \mu M$ y que responde a la fórmula I en la que

- R_1 representa H o CH_3

25 - Ar_1 representa el radical



- R_2 representa

30 * un grupo R_2-S- , seleccionándose entonces R_2 entre los radicales de tipo $T_1-(CH_2)_n$, con $T_1 =$ un radical metilo, alquinilo, nitrilo, hal, CH_3O , ciclopropilo o ciclobutilo, $n = 0, 1, 2$ o 3 , representando "hal" un átomo de halógeno o un grupo CCl_3 ,

35
o

un grupo R_3-HN- , seleccionándose entonces R_3 entre los radicales de tipo $T_2-(CH_2)_n$, con $T_2 =$ alquilo de C3, OH, ciclopropilo, $n = 0, 1$ o 2 , fenilo, fenilo sustituido con OH, OCH_3 , COOH y OH, CH_2OH C (CH_3, OH), CH_2-CH_2OH , CH_2-COOH , benzodioxolilo o $R_3 = H$,

40
o

un grupo Ar_2 seleccionado entre un grupo parahidroxifenilo o benzodioxolilo.

45 En un grupo preferido de derivados de imidazolonas de fórmula (I),

* R representa R^2S , R^3HN , o Ar^2 ;

* R^1 representa H o un radical alquilo de C1-C5, lineal o ramificado;

50 * R^2 representa H o un radical alquilo de C1-C5, lineal o ramificado, llegado el caso sustituido con uno o varios radicales OH, alcoxi de C1-C5, $(CH_2)_n-OH$ o $(CH_2)_n-COOH$; o representa un radical cíclico, llegado el caso del tipo - $(CH_2)_n$ - cicloalquilo, teniendo el radical cicloalquilo 3 a 5 miembros y $n=1-5$, siendo el radical cíclico, llegado el caso, sustituido con un alquilo de C1-C5; o representa un radical alquilen C1-C5-nitrilo; alquilen C1-C5-vinilo; alcinilo de C1-C5;

55 * R^3 representa un radical alquilo de C1-C5, lineal o ramificado, llegado el caso sustituido con uno o varios radicales alcoxi de C1-C5, OH, o COOH; o representa un radical cíclico, llegado el caso del tipo - $(CH_2)_n$ -cicloalquilo; o representa un radical fenilo llegado el caso sustituido con uno o varios - OH, $(CH_2)_n-OH$; alcoxi o COOH; o un radical benzodioxolilo; o representa un radical cíclico, llegado el caso del tipo - $(CH_2)_n$ -cicloalquilo, teniendo el radical cicloalquilo 3 a 5 miembros y $n=1-5$; NH_2

60

* Ar¹ representa un radical benzodioxolilo

5 * Ar² representa un radical benzodioxolilo o fenilo, siendo este último, llegado el caso, sustituido con uno o varios -OH, alcoxi.

En otro grupo preferido de derivados de imidazolonas de fórmula (I),

10 * R representa R²S, R³HN, o Ar²;

* R¹ representa H o un radical alquilo de C1-C5, lineal o ramificado;

15 * R² representa un radical alquilo de C1-C5, lineal o ramificado, llegado el caso sustituido con uno o varios radicales OH, alcoxi de C1-C5, (CH₂)_n-OH; o representa un radical cíclico, llegado el caso del tipo -(CH₂)_n-cicloalquilo, teniendo el radical cicloalquilo 3 a 5 miembros y n=1-5; o representa un radical alquilen C1-C5-nitrilo; alquilen C1-C5-vinilo;

20 * R³ representa un radical fenilo llegado el caso sustituido con uno o varios -OH, (CH₂)_n-OH; alcoxi; o un radical benzodioxolilo; o representa un radical cíclico, llegado el caso del tipo -(CH₂)_n-cicloalquilo, teniendo el radical cicloalquilo 3 a 5 miembros y n=1-5; NH₂

* Ar¹ representa un radical benzodioxolilo

25 * Ar² representa un radical benzodioxolilo o fenilo, estando este último, llegado el caso, sustituido con uno o varios -OH.

Tales derivados de imidazolonas se pueden seleccionar entre los compuestos siguientes en los que, en la fórmula (I),

30 R= R₂S

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R₂ = CH₂T₁ con T₁= ciclopropilo; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo

55 R₂ = CH₂T₁ con T₁= ciclobutilo; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo

R=R₃NH

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

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

R₃ = CH₂T₁ con T₁= ciclopropilo; R₁ = Me; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo

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

65 R₃ = o-HO-C₆H₄; R₁ = Me; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R₃ = CH₂T₁ con T₁= ciclopropilo; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo

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

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

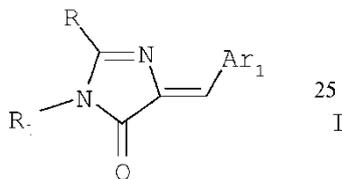
R₃ = H; R₁ = H; Ar₁ = p-HO-m-MeO-C₆H₃

35 R= Ar₂

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

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

La invención tiene como objetivo unos derivados de imidazolonas de fórmula (I)



45 para su utilización en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, de la enfermedad de Pick y de la trisomía 21, seleccionados entre los derivados de fórmula (I), en la que

R=R₂S

50 R₂= CH₂C=CH; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₂= CH₂C=N; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

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

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

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

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

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

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

10 $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_2 = \text{CH}_2\text{T1}$ con $\text{T1} = \text{ciclopropilo}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_2 = \text{CH}_2\text{T1}$ con $\text{T1} = \text{ciclobutilo}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

15 **$R = R_3\text{NH}$**

$R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

20 $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{OH})$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_3 = \text{CH}_2\text{T1}$ con $\text{T1} = \text{ciclopropilo}$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

25 $R_3 = o\text{-OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_3 = p\text{-OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

30 $R_3 = p\text{-OH, m-CO}_2\text{H-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_3 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_3 = p\text{-m-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

35 $R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_3 = m\text{-CH}_2\text{OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

40 $R_3 = m\text{-HOCH}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_3 = p\text{-CH}_2\text{COOH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

45 $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_3 = \text{-C}_6\text{H}_5$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_3 = \text{-p-OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

50 $R_3 = \text{CH}_2\text{T1}$ con $\text{T1} = \text{ciclopropilo}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$R_3 = \text{H}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = p\text{-OH, m-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_3$,

55 **$R = \text{Ar}_2$**

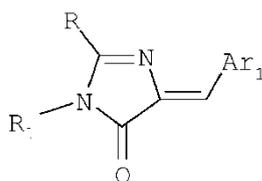
$\text{Ar}_2 = \text{-p-OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,

$\text{Ar}_2 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$.

60

Según otro aspecto, la invención se refiere a nuevos derivados de imidazolonas.

Más particularmente, la invención se refiere a derivados de imidazolonas de fórmula (I)



I

seleccionados entre los derivados en los que

5 **R=R₂S**

R₂= CH₂C≡N; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

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

R₂= CH₂CH₃; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo, R₂= CH₂CH₂CH₃,

15 R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

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

20 R₂= CH₂CH₂CH₂CH₃; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

25 R₂= CH₂T₁ con T₁ = ciclopropilo; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₂= CH₂T₁ con T₁= ciclobutilo; R₁ = H; Ar₁ = 1, 3-benzodioxol-5-ilo,

30 **R=R₃NH**

R₃= CH₂CH₃; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= CH₂CH₂OH; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

35 R₃= CH₂CH (OH) (CH₂OH); R₁ = CH₃; Ar₁ = 1, 3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= CH₂T₁ con T₁ = ciclopropilo; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

40 R₃= o-OH-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= p-OH-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= p-OH, m-CO₂H-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

45 R₃= 1,3-benzodioxol-5-ilo; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= p-m-OCH₂CH₂O-C₆H₃; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= p-OCH₃-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

50 R₃= m-CH₂OH-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

55 R₃= C₆H₅; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= p-CH₂COOH-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

60

$R_3 = -C_6H_5$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3$ -benzodioxol-5-ilo,

$R_3 = -p-OH-C_6H_4$; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3$ -benzodioxol-5-ilo,

5 $R_3 = CH_2T1$ con $T1 =$ ciclopropilo; $R_1 = H$; $Ar_1 = 1,3$ -benzodioxol-5-ilo,

$R = Ar_2$

$Ar_2 = -p-OH-C_6H_4$; $R_1 = CH_3$; $Ar_1 = 1,3$ -benzodioxol-5-ilo,

10

$Ar_2 = 1,3$ -benzodioxol-5-ilo; $R_1 = CH_3$; $Ar_1 = 1,3$ -benzodioxol-5-ilo.

Estos nuevos derivados, en su utilización como medicamentos, también pertenecen a la invención.

15 La invención tiene por lo tanto como objetivo unas composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de los derivados de fórmula (I) definidos anteriormente.

20 Como lo muestran los valores de IC_{50} detallados en los ejemplos, los compuestos definidos anteriormente constituyen unos inhibidores potentes de quinasa DYRK1A y, como tal, son útiles al mismo tiempo como herramientas farmacológicas para la búsqueda fundamental y como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en particular la enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías, de la enfermedad de Pick y de la trisomía 21.

25 Los derivados de fórmula I o los nuevos derivados según la invención constituyen en efecto unas herramientas que permiten estudiar las funciones de DYRK1A en diversos modelos celulares y las consecuencias de su expresión y de una actividad anormal. Constituyen unos principios activos de medicamentos para contrarrestar los efectos de la sobreexpresión/activación anormal de DYRK1A en las patologías anteriores.

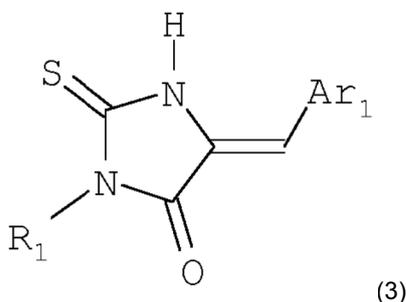
30 Durante la elaboración de los medicamentos, los principios activos, utilizados en cantidades terapéuticamente eficaces, son mezclados con los vehículos farmacéuticamente aceptables para el modo de administración elegido.

35 Así, para una administración por vía oral, los medicamentos son preparados en forma de cápsulas, comprimidos, grageas, cápsulas blandas, píldoras, gotas y análogos. Tales medicamentos pueden contener de 1 a 100 mg de principio activo por unidad.

40 Para la administración por vía inyectable (intravenosa, subcutánea, intramuscular), los medicamentos se presentan en forma de soluciones estériles o esterilizables. Las dosis por unidad de toma pueden variar de 1 a 50 mg de principio activo. La posología diaria se selecciona a fin de obtener una concentración final de como máximo $100 \mu M$ en análogo o derivado de imidazolona en la sangre del paciente tratado.

La presente invención describe también un procedimiento de síntesis de los derivados de imidazolona de fórmula I definida anteriormente.

45 Este procedimiento está caracterizado por que comprende la utilización de un derivado de arilideno tiohidantoína que responde a la fórmula 3.



en la que

50

R_1, R_2, Ar_1 son tales como se definen anteriormente.

Según un modo de realización que tiene como objetivo preparar los derivados de imidazolona de fórmula I en la que $R = R_2S$, el procedimiento comprende la reacción de un derivado de tiohidantoína 3 con un derivado halogenado 3' de fórmula

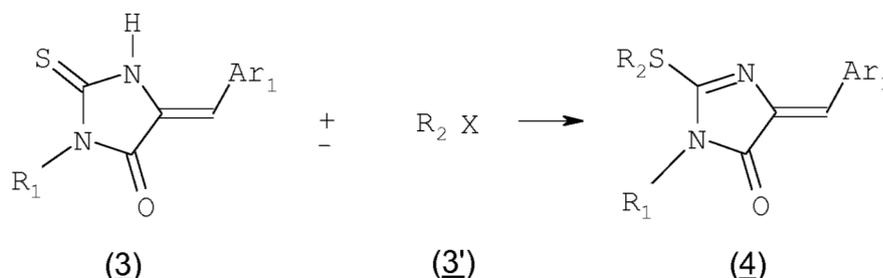
55



con X = Cl, Br o I

5

en condiciones que permiten obtener un derivado de imidazolona 4, según el esquema 4 siguiente



10

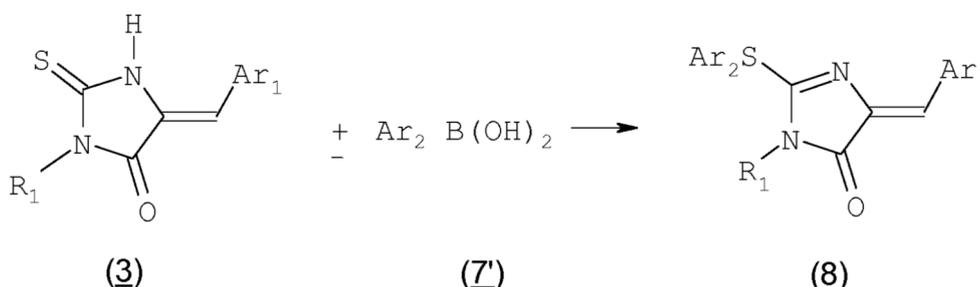
De manera ventajosa, la reacción entre los compuestos 3 y 3' se realiza en un disolvente orgánico, a una temperatura de 70 a 100°C, en particular de 80°C, en presencia de carbonato.

Para obtener más particularmente unos derivados de fórmula (I) en los que R₂ es un radical arilo, el procedimiento de la invención describe la reacción del derivado de tiohidantoína 3 con un ácido arilborónico 7' de fórmula

15



en condiciones que permiten conducir a los derivados de fórmula 8, según el esquema 1':



20

Unas condiciones satisfactorias corresponden a una reacción bajo microondas de la tiohidantoína con el ácido borónico en presencia de Cu(AcO)₂, (con Ac = acetilo) y fenantrolina en un disolvente orgánico tal como el dicloroetano.

25

Se irradia la mezcla durante 50 a 100 minutos, en particular durante 60 a 90 minutos, a 70-90°C, en particular 80°C, con una potencia máxima de 300 vatios aproximadamente.

30

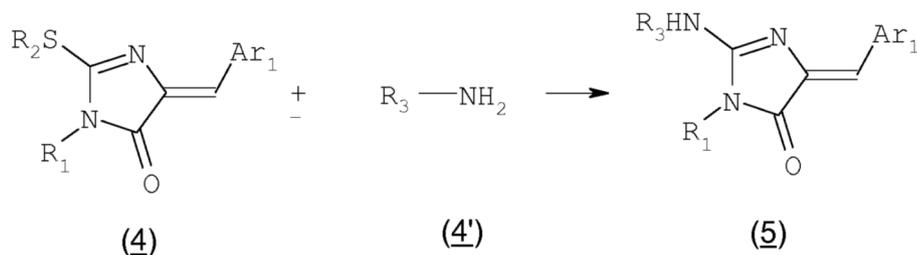
Según un modo de realización que tiene por objetivo preparar los derivados de imidazolona de fórmula I en la que R = R₃ HN, el procedimiento de la invención comprende

- o bien la reacción de un derivado de imidazolona, tal como se ha definido anteriormente, 4 con una amina 4' de fórmula

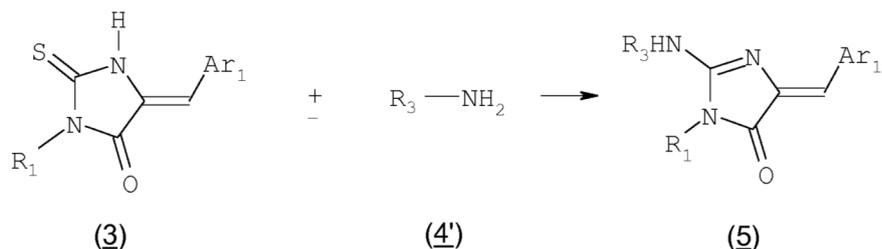
35



en condiciones que permiten obtener el derivado de imidazolona 5 de fórmula, según el esquema 2 siguiente:



- o bien la reacción de un derivado de hidantoína 3 tal como se ha definido anteriormente con una amina 4', según el esquema 3 siguiente:

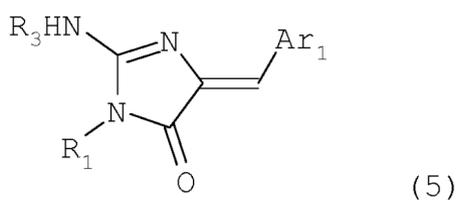


Preferentemente, la reacción según el esquema 3 se realiza en baño de aceite o bajo microondas. En el modo de realización con baño de aceite, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura inferior al punto de ebullición de la amina.

Cuando se trabaja bajo microondas, la mezcla se irradia ventajosamente durante de 10 a 100 minutos a una temperatura y una potencia apropiadas.

La reacción según el esquema 3 se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente tal como el metanol en presencia de hidroxiperoxido.

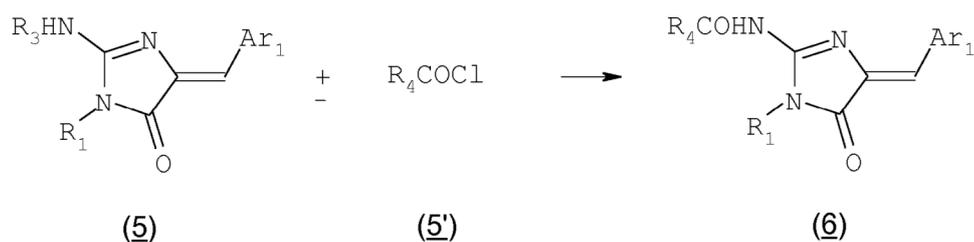
Según un modo de realización que tiene como objetivo preparar los derivados de imidazolonas de fórmula I en la que R = R₄ COHN, el procedimiento comprende la reacción de un derivado de imidazolona 5 de fórmula



con un cloruro de ácido 5' de fórmula



en condiciones que permiten obtener un derivado de imidazolona 6, según el esquema 4 siguiente:

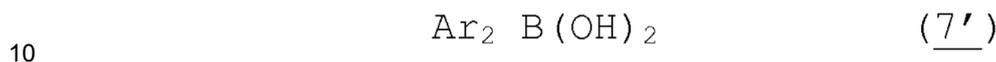


Los sustituyentes en estas diferentes fórmulas son tales como se han definido anteriormente.

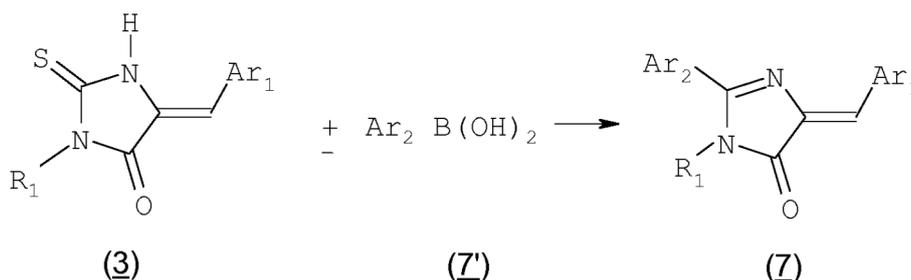
Unas condiciones apropiadas para la realización de la reacción entre estos derivados comprenden la adición de trietilamina, después de cloruro de ácido (5') a una solución en un disolvente orgánico tal como el THF del derivado de imidazolona 5.

5 Esta reacción se realiza ventajosamente a una temperatura del orden de 20 a 25°C.

Para preparar los derivados de imidazolona de fórmula I, en la que R = Ar₂, el procedimiento de la invención comprende la reacción de un derivado de tiohidantoína de fórmula 3 con un ácido bórico 7'

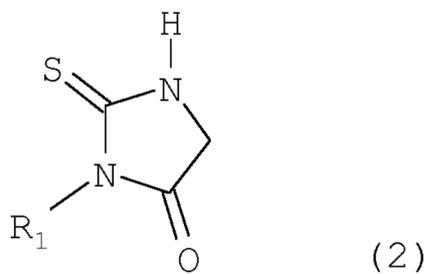


En condiciones que permiten obtener un derivado de imidazolona 7, según el esquema 5 siguiente:



15 Esta reacción se realiza ventajosamente en presencia de un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄ y de CuTC (carboxilato de tiofeno de cobre) en un disolvente orgánico anhidro tal como THF anhidro. Esta reacción se realiza ventajosamente a una temperatura del orden de 55 a 65°C.

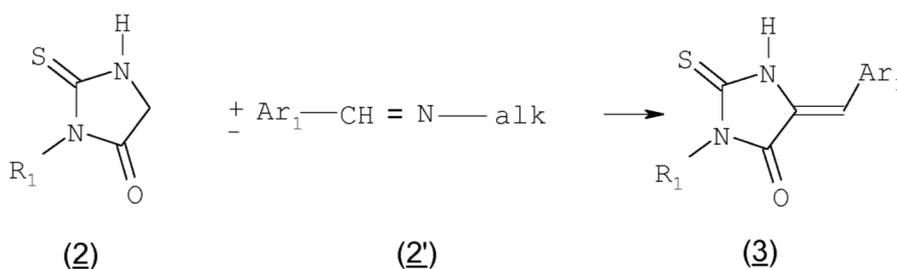
20 De manera más particularmente preferida, el derivado de tiohidantoína 3 se obtiene por reacción de un derivado de tiohidantoína de fórmula 2



25 con un derivado de aldimina de fórmula 2'



30 estando los sustituyentes tales como se han definido anteriormente y representando "alk" un radical alquilo de C3-C5, según el esquema 6 siguiente



Ventajosamente, la reacción se realiza en baño de aceite o bajo microondas.

En el modo de realización con baño de aceite, los reactivos se añaden en un disolvente orgánico y la mezcla de reacción se lleva a reflujo. Un aceite viscoso que cristaliza rápidamente se recupera después de la filtración y se purifica si así se desea.

5 Entre los disolventes orgánicos apropiados, se citará el acetonitrilo.

10 En el modo de realización bajo microondas, la mezcla de tiohidantoína de fórmula 2 y de aldimina de fórmula 2' se coloca en el reactor de microondas, que se introduce en un horno microondas, en el que la mezcla se irradia, después, al final de la reacción y de volver hasta la temperatura ambiente, el producto de reacción se recupera.

Unas condiciones apropiadas comprenden un tratamiento de aproximadamente 1h a 70-100°C, en particular de 80°C, con una potencia máxima de 80-100 vatios, más específicamente de 90 vatios.

15 La aldimina 2' se obtiene por ejemplo a partir de un aldehído 2'' $Ar_1 - CH = O$ y de propilamina 2''' $CH_3-(CH_2)_2-NH_2$. Esta reacción se realiza ventajosamente en un reactor microondas a una potencia de 300 vatios, por ejemplo a 20-80°C, en particular de 25 a 60°C, durante 2 a 5 minutos, en particular 3 minutos, después a 60-80°C a potencia reducida del orden de 10 a 30% en particular del 20%.

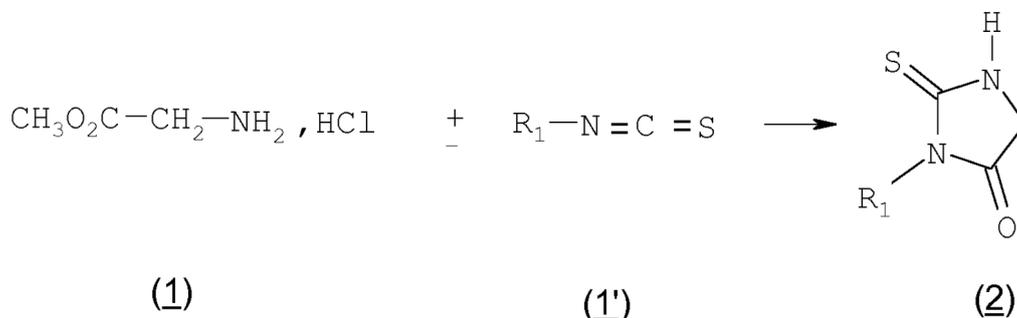
20 El derivado de tiohidantoína 2 se obtiene preferentemente por reacción de clorhidrato de glicinato de metilo 1



25 con un isotiocianato 1' de fórmula



según el esquema 7 siguiente:



30 Unas condiciones de reacción satisfactorias comprenden la reacción de 1 y 1' en presencia de trietilamina, en un disolvente tal como el éter a reflujo.

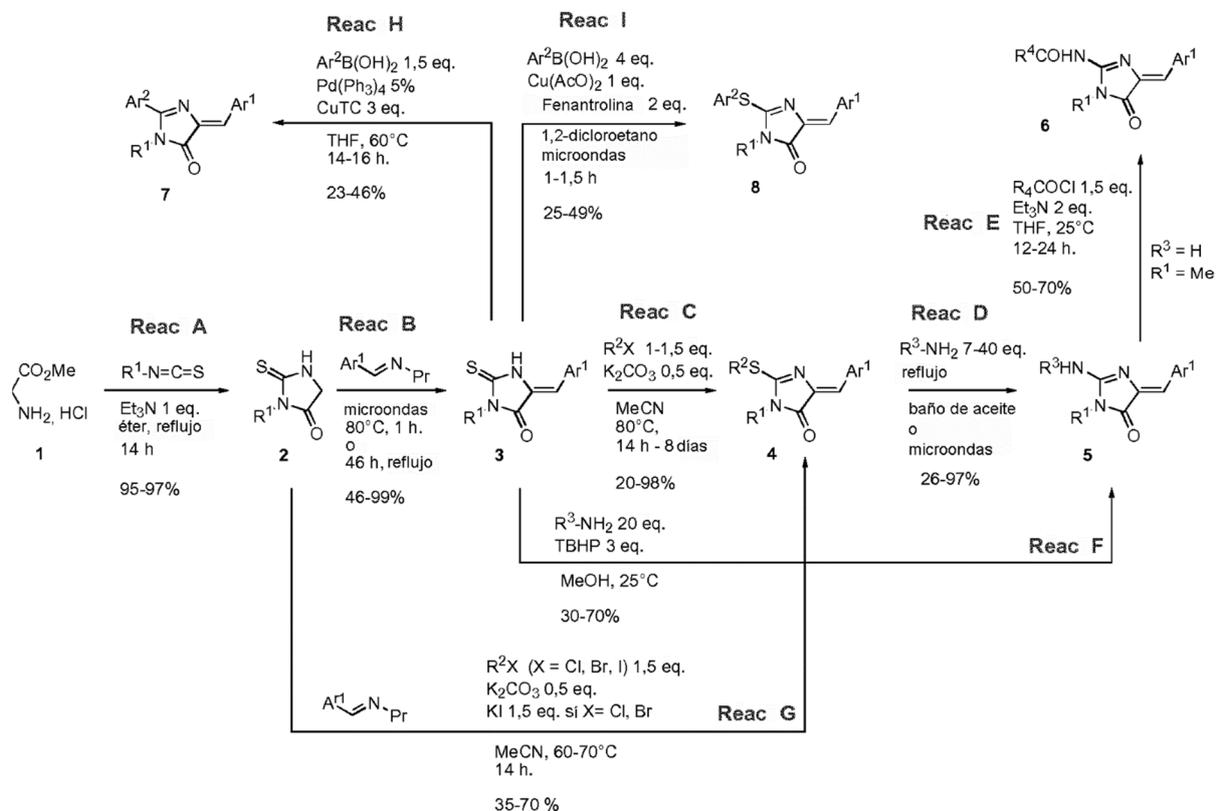
35 Otras características y ventajas de la invención son dados en los ejemplos siguientes, de modo de realización de la invención que se refiere a la síntesis de los derivados de imidazolona según la invención.

40 A título ilustrativo, las condiciones experimentales de las reacciones designadas por A a H, resumidas en la figura 1, se detallan en la parte experimental siguiente.

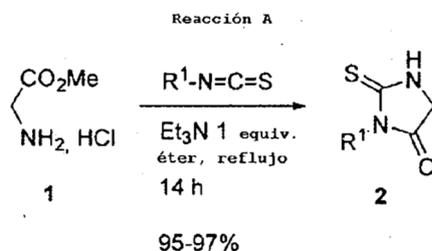
Los valores de IC_{50} en μM frente a DYRK1A de compuestos según la invención son después dados en la tabla 2 en la parte relativa a la determinación de la actividad quinasa de DYRD1A

45 Parte experimental

Tabla 1



Reacción A:



5

Modo de realización general: Una mezcla constituida de 7 mmoles de isotiocianato (R¹N=C=S), 7 mmoles (0,88 g) de clorhidrato de glicinato de metilo 1, 7 mmoles (0,97 ml) de trietilamina en 15 ml de éter se calienta durante 14 horas a reflujo del disolvente bajo fuerte agitación magnética. Después del enfriamiento del medio de reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se elimina bajo presión reducida con evaporador rotativo. El clorhidrato de trietilamina se elimina por precipitación en el acetato de etilo. Después de la filtración sobre vidrio sinterizado de porosidad n°4, el filtrado se concentra en evaporador rotativo bajo presión reducida y se obtiene el producto 2 esperado. Este se utiliza ulteriormente sin purificación suplementaria.

10

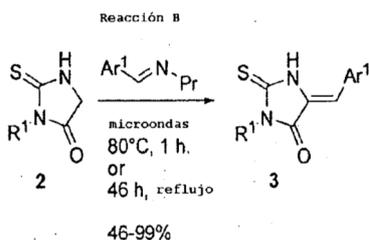
15 Ejemplo de compuesto 2:

3-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (R¹ = Me).

Rendimiento = 95%, p.f. = 170-172°C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 3,27 (s, 3H, NCH₃); 4, 11 (s, 2H, -CH₂-); 7,64 (ancho s, 1H, NH). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 27,6 (NCH₃); 48,6 (-CH₂-); 171,6 (C=O); 185,4 (C=S).

20

REACCIÓN B:



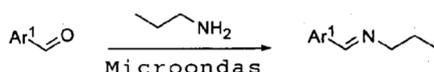
Modo de realización general en baño de aceite: En un matraz provisto de una barra imantada, se añaden sucesivamente el diclorometano (20 ml), 6,9 mmoles de la thiohidantoína 2, después 6,9 mmoles de la aldimina(*) recientemente destilada. La mezcla de reacción se lleva después a reflujo del diclorometano y la reacción va seguida por la cromatografía sobre capa delgada de sílice 60 F 254 (Merck). Cuando la reacción está terminada, el medio de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, después se seca sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración sobre papel plegado, el disolvente del filtrado se elimina por evaporación bajo presión reducida y se obtiene un aceite viscoso que cristaliza rápidamente a temperatura ambiente. La purificación se realiza o bien por recristalización en el pentano, o bien, eventualmente, por cromatografía sobre gel de sílice 60F 254 (Merck) con un disolvente apropiado.

Modo de realización general bajo microondas: Una mezcla constituida de 10 mmoles de la thiohidantoína 2 y 10 mmol (1 equivalente) de aldimina(*) se coloca en un reactor microondas de forma cilíndrica (Ø = 4 cm). El reactor se introduce después en el horno microondas Synthewave 402 (marca Prolabo, grupo Merck-Eurolab) provisto de un sistema de agitación a palas. La mezcla se irradia durante 1 hora a 80°C (fase de 3 minutos) con una potencia máxima de 90 vatios (microondas Prolabo). Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra después con el evaporador rotativo. Se añade una solución de una mezcla cloroformo/pentano (1/2) al resto de evaporación. Después de la trituración de esta mezcla, el sólido insoluble se filtra sobre vidrio sinterizado de porosidad n°4 y después se seca bajo presión reducida.

Ejemplo de compuesto 3:

(5Z)-5-(1,3-Benzodioxol-5-ilometil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona ($Ar^1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$, $R^1 = Me$):

Rendimiento = 87%. Polvo amarillo, p.f. = 253-255°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 3,18 (s, 3H, NCH₃); 6,09 (s, 2H, OCH₂O); 6,54 (s, 1H, C=CH); 6,96 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-5); 7,27 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-6); 7,45 (s, 1H, H-2); 12,22 (sl, 1H, NH). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ = 27,6 (NCH₃); 102,1 (OCH₂O); 109,1 (C-5); 109,8 (C-2); 113,7 (C=CH); 125,1 (C=CH); 126,9 (C-6); 126,9 (C-1); 148,4 (C-4); 149,0 (C-3); 164,6 (C=O); 179,0 (C=S). SMHR, m/z: 262,0409 (calculado para C₁₂H₁₀N₂O₃S: 262,0412).



(*) Modo de realización general para la síntesis de las aldiminas: 20 mmoles de aldehído y 40 mmoles (3,28 ml) de propilamina son pesados sucesivamente en un reactor de cuarzo. Este medio de reacción se calienta en el reactor microondas Synthewave 402 ($P_{max} = 300$ W, marca Prolabo, grupo Merck-Eurolab) según la programación siguiente (de 25 a 60°C durante 3 minutos después a 60°C durante 30 minutos con una potencia de 20%). El exceso de propilamina se elimina con el evaporador rotativo al vacío parcial después el residuo de evaporación (estado sólido) se pone en suspensión en diclorometano (10 ml/gr. de producto); la solución orgánica se seca después sobre MgSO₄, se filtra sobre papel filtro. El filtrado se concentra con el evaporador rotativo bajo presión reducida.

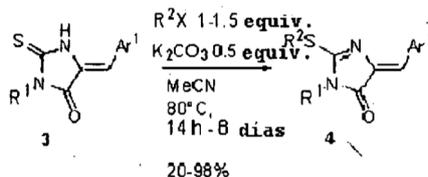
Ejemplo de aldimina:

N-[(1,3)-benzodioxol-5-ilometil]-N-propilamina ($Ar^1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$):

Rendimiento = 97%. Polvo amarillo. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz, NCH₂CH₂CH₃); 1,64 (st, 2H, J = 7,2 Hz, NCH₂CH₂CH₃); 3,47 (t, 2H, J = 6,9 Hz, NCH₂CH₂CH₃); 5,90 (s, 2H, OCH₂O); 6,71 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H-5); 7,02 (dd, 1H, J = 1,3; 7,9 Hz, H-6); 7,37 (d, 1H, J = 1,4 Hz, H-2); 8,10 (s, 1H, N=CH). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 12,2 (CH₃); 24,5 (CH₂CH₃); 63,7 (NCH₂); 101,8 (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).

REACCIÓN C:

Reacción C



Modo de realización general: En un matraz, se añade sucesivamente la 5-arilidientiohidantoína 3 (3,1 mmoles, 1 eq.), 20 ml de acetonitrilo, el derivado halogenado R^2X con $X = Cl, Br, I$ (3, 1 mmoles, 1 eq.) y 0, 21 g de K_2CO_3 (1,5 mmoles, 0,5 eq.). La mezcla de reacción se calienta a $80^\circ C$ durante 14 horas bajo fuerte agitación magnética. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se elimina el acetonitrilo con el evaporador rotativo bajo presión reducida. El medio de reacción bruto, se añaden 20 ml de éter. Después de la filtración a vacío parcial de los productos minerales insolubles sobre vidrio sinterizado de porosidad $n^{\circ}4$, se seca el filtrado sobre sulfato de magnesio, después se filtra sobre papel plegado. El disolvente del filtrado se elimina con el evaporador rotativo bajo presión reducida y se obtiene la imidazolona 4 esperada en forma de polvo.

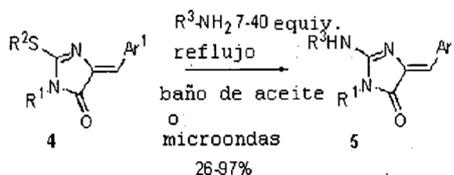
Ejemplo de compuesto 4:

[(Z)-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilometilen-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilsulfanil)]-acetato de etilo ($Ar^1 = 1,3$ -benzodioxol-5-ilo, $R^1 = Me$, $R^2 = CH_2CO_2Et$):

Rendimiento = 92 %. Polvo amarillo, p.f. = $172-174^\circ C$. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,26 (t, 3H, J 7,1 Hz, OCH_2CH_3); 3,12 (s, 3H, NMe); 4,02 (s, 2H, SCH_2); 4,23 (q, 2H, J 7,1 Hz, OCH_2CH_3); 5,96 (s, 2H, OCH_2O); 6,80 (d, 1H, J 8,1 Hz); 6,84 (s, 1H, $=CH$); 7,52 (dd, 1H, J 8,1; 1,3 Hz); 7,96 (d, 1H, J 1, 3 Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 14,1 (qm, J 128 Hz, OCH_2CH_3); 26,6 (q, J 144 Hz, NMe); 32,9 (t, J 144 Hz, SCH_2); 62,3 (tq, J 148; 4,6 Hz, OCH_2); 101,5 (t, J 174 Hz, OCH_2O); 108,4 (d, J 165 Hz); 110,8 (dt, J 168; 6,9 Hz); 124,6 (dt, J 156; 4,1 Hz); 128,4 (dt, J 162; 6,0 Hz); 128,9 (d, J 7,6 Hz); 136,6 (s); 148,0 (m, $=C-O$); 149,3 (m, $=C-O$); 162,0 (m, C-2); 168,0 (m, $C=O$ (CO_2Et)); 169,7 (m, C-4). SMHR, m/z: 348,0791 (calc. para $C_{16}H_{16}N_2O_5S$: 348,0780).

REACCIÓN D:

Reacción D



Modo de realización bajo microondas: Una mezcla constituida de (5Z)-5-ariliden-2-alkiltio-3,5-dihidroimidazol-4-ona 4 (4 mmoles, 1 eq.) y de 5-20 mmoles de aminoalcohol R^3-NH_2 (1,5 a 5 equivalentes) se coloca en un reactor de microondas de forma cilíndrica ($\varnothing = 4$ cm). El reactor se introduce después en el horno microondas Synthewave 402 (marca Prolabo, grupo Merck-Eurolab) provisto de un sistema de agitación de palas. Se irradia la mezcla durante 15 minutos a 90 minutos a una temperatura y a una potencia apropiada. Después de volver hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra después con el evaporador rotativo. Al residuo de evaporación se le añade etanol (1 ml/gr. de producto). Después de la trituración de la mezcla en el etanol, el sólido insoluble se filtra sobre vidrio sinterizado de porosidad $n^{\circ}4$, después se seca bajo presión reducida. Eventualmente, este se recristaliza en etanol.

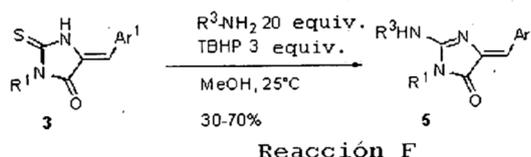
Modo de realización en baño maría: Una suspensión constituida de la (5Z)-5-ariliden-2-alkiltio-3,5-dihidroimidazol-4-ona 4 (4 mmoles, 1 eq.) y de amina alifática (40 mmoles, 10 eq.) se mezcla bajo fuerte agitación magnética y se calienta a una temperatura inferior de $10^\circ C$ al punto de ebullición de esta amina ($T_{exp.} = E_{amina} - 10^\circ C$) durante 3 a 7 días. Después de volver a temperatura ambiente, los productos volátiles son eliminados bajo presión reducida y se añade al medio de reacción éter (~ 10 ml). Después, los productos insolubles en el éter son recogidos por filtración sobre vidrio sinterizado de porosidad $n^{\circ}4$. El disolvente residual del compuesto 5 se elimina al vacío parcial en un desecador durante 2 horas, y se obtiene la 2-amino-imidazolona 5 esperada en forma de un polvo amarillo.

Ejemplo de 2-aminoimidazolona 5:

(5Z)-5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilometilen-3-metil-2 propilamino-3,5-dihidroimidazol-4-ona ($Ar^1 = 1,3$ -benzodioxol-5-ilo, $R^1 = Me$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$):

Rendimiento: 48%. Polvo amarillo, p.f. = 190-192°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,02 (t, 3H, J 7,4 Hz); 1,74 (sext, 2H, J 7,3 Hz, NHCH₂CH₂); 3,11 (s, 3H, NMe); 3,54 (t, 2H, J 6,2 Hz, NHCH₂C₂H₅); 4,95 (sl, 1H, NH); 5,98 (s, 2H); 6,62 (s, 1H, =CH); 6,81 (d, 1H, J 8,1 Hz); 7,34 (dd, 1H, J 8,1; 1,4 Hz); 7,99 (d, 1H, J 1,2 Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 11,5 (qt, J 126; 4,0 Hz, NHC₂H₄Me); 22,8 (tq, J 135; 3,7 Hz, NHCH₂CH₂); 25,2 (q, J 140 Hz, NMe); 43,7 (tq, J 122; 7,0 Hz, NHCH₂); 101,1 (t, J 173 Hz, C-7'); 108,4 (d, J 164 Hz, C-2'); 110,3 (dt, J 166; 7,1 Hz, C-6); 116,8 (dt, J 157; 3,5 Hz); 126,1 (dt, J 163; 6,2 Hz, C-6'); 130,2 (d, J 7,8 Hz, C-5'); 138,1 (s, C-5); 147,6 (m, C-3'); 147,7 (m, C-4'); 157,2 (m, C-4); 170,4 (sm, C-2). SMHR, m/z: 287,1279 (calc. para C₁₅H₁₇N₃O₃: 287,1270).

REACCIÓN F:



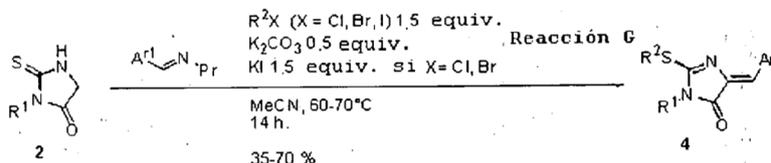
15 **Modo de realización general:** A una solución de 3 (0,80 mmol) en MeOH (20 ml) se añaden 3 equivalentes de *tertio*-Butil hidroperóxido TBHP (solución acuosa al 70%) después 20 equivalentes de amina. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 3 días. La solución se evapora entonces bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (94/6).

Ejemplo de compuesto 5:

20 (5*Z*)-5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilometil-2-etilamino-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (Ar¹ = 1,3-benzodioxol-5-ilo, R³ = Et, R¹ = H).

25 Rendimiento = 40%. Polvo amarillo, p.f. = 222-224°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,17 (t, J = 6,9 Hz, CH₃, 3H), 3,34 (m, CH₂, 2H), 6,02 (s, OCH₂O, 2H), 6,23 (s, =CH, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, H_{ar}, 1H), 7,20 (br.s, NH, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, H_{ar}, 1H), 7,93 (s, H_{ar}, 1H), 10,68 (br.s, NH, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 15,5 (CH₃), 36,4 (NHCH₂), 101,4 (OCH₂O), 108,7, 109,8, 125,3, 131,0, 140,6, 146,9, 147,6, 160,2, 174,5. SMHR, m/z = 259,0959 (calculado para C₁₃H₁₃N₃O₃: 259,0957).

REACCIÓN G:



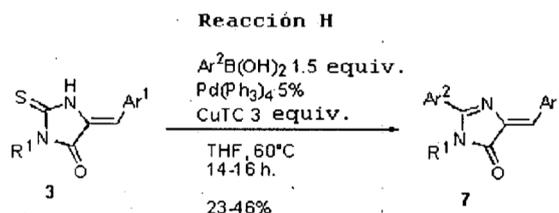
35 **Modo de realización general:** Una suspensión constituida de 5 mmoles de aldimina Ar¹CH=N-Pr, 5 mmoles de tiohidantoína 2 (R¹ = Me, Bu, Ph), 7,5 mmoles de halogenoalcano R²X, 0,345 g (2,5 mmoles) de carbonato de potasio y eventualmente 1,25 g (7,5 mmoles) de KI (si se utiliza un derivado halogenado R²X con X = Br o Cl) en 10 ml de acetonitrilo se calienta durante 14 horas a una temperatura próxima al punto de ebullición del halogenoalcano R²X (T_{exp.} = E_{bR₂X} - 10°C). Después, se elimina el disolvente de reacción con el evaporador rotativo bajo presión reducida. El sólido obtenido después de la evaporación se tritura con diclorometano (10 ml/gr. de producto), después se eliminan las sales inorgánicas mediante filtración sobre papel. Después de la evaporación del filtrado, el medio de reacción bruto se trata (1 gr./10 ml) con una mezcla de pentano/etanol (1/1). El producto 4 esperado precipita, después se recoge en un vidrio sinterizado de porosidad n° 4 y se seca en desecador bajo vacío parcial.

Ejemplo de compuesto 4:

45 (5*Z*)-5-(1,3-benzodioxol-5-ilometil)-3-metil-2-(etil-)-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona (Ar¹ = 1,3-benzodioxol-5-ilo, R¹ = Me, R³ = Et):

50 Rendimiento = 92%. Polvo amarillo-naranja, p.f. = 152-154°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,55 (t, 3H, J = 7,4 Hz, SCH₂CH₃); 3,17 (s, 3H, NCH₃); 3,40 (q, 2H, J = 7,4 Hz, SCH₂CH₃); 6,00 (s, 2H, OCH₂O); 6,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-5); 6,83 (s, 1H, =CH); 7,37 (dd, 1H, J = 8,1; 1,0 Hz, H-6); 8,05 (s, 1H, H-2). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 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). SMHR, m/z = 290,0730 encontrado (calculado para C₁₄H₁₄N₂O₃S: 290,0725, M⁺).

REACCIÓN H:



Modo de realización general: Una solución constituida de (5Z)-5-arilidantiohidantoína 3 (1 equivalente), de ácido borónico $\text{Ar}^2\text{B}(\text{OH})_2$ (1,5 equivalente), de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol %) y de CuTC (3 equivalentes) en THF anhidro (0,06 M) se introduce en un tubo de Schlenk. La mezcla de reacción se lleva a reflujo del THF durante una noche bajo fuerte agitación magnética. Tras volver hasta temperatura ambiente, el medio de reacción se extrae con diclorometano (2 veces). La fase orgánica se lava con una solución de hidrogenosulfato de sodio (1M), después con una solución de cloruro de sodio saturada y finalmente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio (1M). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra sobre papel y el filtrado se concentra en el evaporador rotativo al vacío. El residuo de evaporación se pone en solución en caliente en el éter dietílico. Después del enfriamiento, los cristales son recogidos por filtración sobre vidrio sinterizado de porosidad n°4 bajo vacío parcial, después se purifican por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla ciclohexano-acetato de etilo (70/30) como eluyente. La fracción de cromatografía se concentra después en el evaporador rotativo, se seca bajo vacío parcial y conduce al producto 7 esperado.

Ejemplo de compuesto 7:

(5Z)-5-(1,3-Benzodioxol-5-ilometil)-3-metil-2-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona ($\text{Ar}^1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$):

Rendimiento= 46%. Polvo amarillo, p.f. = 209-211°C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,35$ (s, 3H, NCH_3); 6,01 (s, 2H, OCH_2O); 6,84 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-5'); 7,16 (s, 1H, C=CH); 7,47 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-6'); 7,53 (m, 3H, H-3'', H-4''); 7,84 (dd, 2H, $J = 7,4$ Hz, $J = 2,2$ Hz, H-2''); 8,14 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H-2'). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 29,1$ (NMe); 101,5 (OCH_2O); 108,5 (C-5'); 111,5 (C-2'); 128,7 (C-2''); 128,8 (C-3''); 128,8 (C=CH); 129,0 (C-6'); 129,4 (C-1''); 131,4 (C-4''); 137,5 (C=CH); 137,5 (C-1'); 148,1 (C-3'); 149,7 (C-4'); 161,4 (C=N); 171,6 (C=O). SMHR, m/z : 306,0995 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 306,10044).

Determinación de la actividad quinasa de DYRK1A

Reactivos bioquímicos

Orto-vanadato de sodio, EGTA, Mops, β -glicerofosfato, fenilfosfato, ditioneitol (DTT), glutationa-agarosa, glutationa, nitrofenilfosfato, proteína básica de la mielina se han obtenido de Sigma Chemicals. $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ provienen de Amersham.

Preparación de la quinasa DYRK1A y determinación enzimática de su actividad

La DYRK1A recombinante de rata se ha expresado en *E. coli* como proteína de fusión GST. Se ha purificado por cromatografía de afinidad sobre bolas de glutatión inmovilizado (elución por glutatión libre). La actividad quinasa se ha determinado en el tampón C (60 mM β -glicerilfosfato, 15 mM p-nitrofenilfosfato, 25 mM Mops (pH 7,2), 5 mM EGTA, 15 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 1 mM vanadato de sodio, 1 mM fenilfosfato), con 1 mg de proteína básica de la mielina/ml, en presencia de 15 μM $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (3, 000 Ci/mmol; 10 mCi/ml) en un volumen final de 30 μl . Después de 30 minutos de incubación a 30°C, se han depositado unas alícuotas de 25 μl de sobrenadante sobre unos filtros Whatman P81 fosfocelulosa y los filtros se han lavado 5 veces en una solución de ácido fosfórico (10 ml/l de agua). La radioactividad incorporada en el sustrato, retenida sobre los filtros húmedos, se ha contado después en presencia de líquido de centelleo ACS (Amersham). Los valores control se han sustraído y las actividades se han expresado en % del valor máximo, es decir obtenida en ausencia de inhibidores. Los valores de IC_{50} se han calculado a partir de curvas dosis-respuesta y son dadas en μM .

Los resultados son dados en la tabla 2 siguiente:

ST091	>10	Me	SEt		C
ST078	6,7	Me	SMe		C
JR159	>10	Me	SMe		C
ST170	>10	Me	SEt		C
SB55	>10	Me	SEt		G
JR161	>10	Me	SMe		C
SB56	>10	Me	SEt		G
JR158	>10	Me	SMe		C
JR160	>10	Me	SMe		C
JR162	>10	Me	SMe		C
FB08	>10	Me	SEt		C
FB14	>10	Me	Sn-Pr		C
FB17	>10	Me	Sn-Bu		C
JR448	>10	n-Bu	SMe		C
SB05	>10	n-Bu	SEt		G
SB25	>10	n-Bu			G
SB22	>10	n-Bu			G
SB10	>10	n-Bu	SBn		G
SB60	>10	n-Bu			G
SB80	>10	n-Bu	SEt		G
SB58	>10	n-Bu	SEt		G
JR411	>10	Ph			C
ST105 (invención)	0,68	H	SMe		C
ST120 (invención)	0,44	H	SEt		C
ST122 (invención)	0,44	H	Sn-Pr		C
ST135 (invención)	0,46	H	Si-Pr		C
ST209 (invención)	0,17	H			C

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

Referencia molécula	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	NHR ³	Ar ¹	Reacción utilizada
FC077	4,7	Me	NH ₂		F
FC084	2,7	Me	NHMe		F
FC088 (invención)	0,9	Me	NHEt		F
FCJR405	2,3	Me	NH <i>n</i> -Pr		D Baño de aceite
FCJR232	1,3	Me	NH <i>i</i> -Pr		D Baño de aceite
FCFD13	1,6	Me			D Baño de aceite
MADE40 (invención)	0,73	Me	NHCH ₂ CH ₂ OH		D Microondas
MADE26	>10	Me			D Microondas
MADE47 (invención)	0,79	Me			D Microondas
MADE24	>10	Me			D Microondas
IA24	>10	Me	NHAc		E
FCJR457	1,8	Me	NH <i>n</i> -Bu		D Baño de aceite
FCFD24	>10	Me	NH <i>i</i> -Bu		D Baño de aceite
FC107 (invención)	0,98	Me			F
SA142	1,3	Me			D Baño de aceite
FC103	1,2	Me			F
ST025	1,7	Me	NH <i>i</i> -Am		D Baño de aceite
MADE23	3	Me			D Microondas
MADE10	1,4	Me			D Microondas

MADE9 (invención)	0,69	Me			D Microondas
MADE8 (invención)	0,38	Me			D Microondas
MADE33 (invención)	0,94	Me			D Microondas
MADE30 (invención)	0,37	Me			D Microondas
MADE29 (invención)	0,19	Me			D Microondas
MADE39 (invención)	0,27	Me			D Microondas
MADE37 (invención)	0,23	Me			D Microondas
MADE36 (invención)	0,26	Me			D Microondas
MADE42 (invención)	0,43	Me			D Microondas
MADE34 (invención)	0,86	Me			D Microondas
FC097	1,4	Me	NHBn		F
MADE12	4,6	Me			D Microondas

Molécula referencia	IC ₅₀ DYK1A (μM)	R ¹	NHR ³	Ar ¹	Reacción utilizada
ST092	>10	Me	NHn-Pr		D Baño de aceite
FCFD14	>10	Me	NHn-Pr		D Baño de aceite
FC104b	>10	Me	NHi-Pr		D Baño de aceite
FCFD11	>10	Me	NHn-Pr		D Baño de aceite
FCFD08	>10	Me	NHn-Pr		D Baño de aceite
FC095	>10	Me	NHi-Pr		D Baño de aceite

FC092	>10	Me	NHn-Pr		D Baño de aceite
FC109	>10	Me	NHi-Pr		D Baño de aceite
SA164	>10	n-Bu		D Microondas	
JR442	>10	n-Bu	NHn-Pr		D Baño de aceite
FCJR464	>10	n-Bu	NHn-Bu		D Baño de aceite
JR445	>10	Ph	NHn-Pr		D Baño de aceite
FC085	1,7	H	NHMe		F
FC090	1,1	H	NHEt		F
FC126 (invención)	0,89	H	NHn-Pr		F
MADE44 (invención)	0,071	H		D Microondas	
MADE48 (invención)	0,084	H		D Microondas	
FC114 (invención)	0,5	H		F	
ST325 (invención)	0,17	H	NH ₂		F
ST326	>10	H	NH ₂		F
ST033	0,3	Me		F	
Molécula referencia	IC ₅₀ DYRK1A (μM)	R ¹	Ar ²	Ar ¹	Reacción utilizada
NL39	3,2	Me	Ph		H
NL96 (invención)	0,43	Me	C ₆ H ₅ -pOH		H
NL88A (invención)	0,22	Me			H

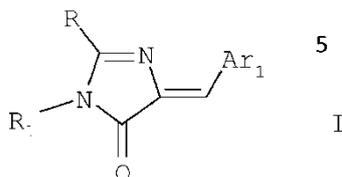
Referencias:

- 5 1: Microwave mediated solventless synthesis of new derivatives of marine alkaloid Leucettamine B. Jean René Chérouvrier, François Carreaux, Jean Pierre Bazureau *Tetrahedron Letters* 2002, 43, 3581-3584.
- 2: Parallel solution phase synthesis of 2-alkyltio-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-ona by one-pot three component domino reacci3n. St3ven Renault, Sarah Bertrand, François Carreaux*, Jean Pierre Bazureau*. *Journal of Combinatorial Chemistry* 2007, 9, aceptada para publicaci3n (espera de autorizaci3n para ACS en ASAP).
- 10 3: Synthesis of the marine alkaloid Leucettamine B
Nathalie Rou3, Ian Bergman
Tetrahedron 1999, 55, 14729-14738.
- 15 4: The isolation and synthesis of polyandrocarpamines A and B. Two new 2-aminoimidazalone 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.

20

REIVINDICACIONES

1. Derivado de imidazolonas de fórmula (I)



para su utilización en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, de la enfermedad de Pick y de la trisomía 21, seleccionado entre los derivados de fórmula (I) en los que

10 R=R₂S

R₂= CH₂C≡CH; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₂= CH₂C≡N; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

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

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

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

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

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

R₂= CH₂CH₂CH₂CH₃; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

R₂= CH₂T1 con T1 = ciclopropilo; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₂= CH₂T1 con T1= ciclobutilo; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

35 R=R₃NH

R₃= CH₂CH₃; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

40 R₃= CH₂CH₂OH; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= CH₂CH(OH)(CH₂OH); R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= CH₂T1 con T1 = ciclopropilo; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

45 R₃= o-OH-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= p-OH-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

50 R₃= p-OH, m-CO₂H-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= 1,3-benzodioxol-5-ilo; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= p-m-OCH₂CH₂O-C₆H₃; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

55 R₃= p-OCH₃-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= m-CH₂OH-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

R₃= C₆H₅; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

5 R₃= p-CH₂COOH-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

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

10 R₃= -p-OH-C₆H₄; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= CH₂T₁ con T₁ = ciclopropilo; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

15 R₃= H; R₁ = H; Ar₁ = p-OH,m-OCH₃-C₆H₃,

R=Ar₂

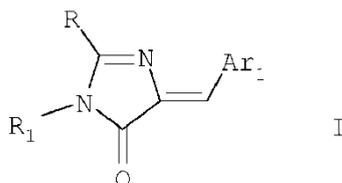
Ar₂= -p-OH-C₆H₄; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

20 Ar₂= 1,3-benzodioxol-5-ilo; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo.

2. Derivados según la reivindicación 1, para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

3. Derivados de imidazolonas de fórmula (I)

25



seleccionados entre los derivados en los que

30 R=R₂S

R₂= CH₂C≡N; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

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

R₂= CH₂CH₃; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo, R₂= CH₂CH₂CH₃; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

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

45 R₂= CH₂CH₂CH₂CH₃; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

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

R₂= CH₂T₁ con T₁ = ciclopropilo; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

50 R₂= CH₂T₁ con T₁= ciclobutilo; R₁ = H; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R=R₃NH

R₃= CH₂CH₃; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

55

R₃= CH₂CH₂OH; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

R₃= CH₂CH(OH)(CH₂OH); R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

60 R₃= CH₂T₁ con T₁ = ciclopropilo; R₁ = CH₃; Ar₁ = 1,3-benzodioxol-5-ilo,

- 5 $R_3 = o\text{-OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
 $R_3 = p\text{-OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
 $R_3 = p\text{-OH,m-CO}_2\text{H-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
 $R_3 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
10 $R_3 = p\text{-m-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
 $R_3 = p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
15 $R_3 = m\text{-CH}_2\text{OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
 $R_3 = m\text{-HOCH(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
 $R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
20 $R_3 = p\text{-CH}_2\text{COOH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
 $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
25 $R_3 = \text{-C}_6\text{H}_5$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
 $R_3 = \text{-p-OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
 $R_3 = \text{CH}_2\text{T1}$ con $\text{T1} = \text{ciclopropilo}$; $R_1 = \text{H}$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
30 $R = \text{Ar}_2$
 $\text{Ar}_2 = \text{-p-OH-C}_6\text{H}_4$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$,
35 $\text{Ar}_2 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$; $R_1 = \text{CH}_3$; $\text{Ar}_1 = 1,3\text{-benzodioxol-5-ilo}$.
4. Composición farmacéuticas, caracterizadas por que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado según la reivindicación anterior.
- 40 5. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 4, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en particular de la enfermedad de Alzheimer.
6. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 4, para el tratamiento de la enfermedad de Pick.
- 45 7. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 4, para el tratamiento de la trisomía 21.

