



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 20 193 T2 2007.03.29

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 317 444 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 20 193.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/28740

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 970 971.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/022601

(86) PCT-Anmeldetag: 14.09.2001

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 21.03.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 11.06.2003

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 31.05.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 29.03.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

232795 P 15.09.2000 US  
257887 P 21.12.2000 US  
286949 P 27.04.2001 US

(73) Patentinhaber:

Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, Mass.,  
US

(74) Vertreter:

v. Bezold & Sozien, 80799 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:

KNEGTEL, Ronald, Abingdon, Oxfordshire  
OX1X1EE, GB; BEBBINGTON, David, Newbury,  
Berkshire R6141QA, GB; BINCH, Hayley, Oxon,  
Oxfordshire OX11 OLQ, GB; GOLEC, Julian,  
Ashbury, Wiltshire SN6 8LS, GB; PATEL, Sanjay,  
Oxon, Aberdeenshire OX141YG, GB; CHARRIER,  
Vertex Pharmaceuticals Inc., Jean-Damien,  
Bishops Itchington, Oxfordshire CV47 2QB, GB;  
KAY, David, Purton, Wiltshire SN5 9DR, GB;  
DAVIES, Robert, Arlington, MA 02474, US; LI, Pan,  
Arlington, MA 02474, US; WANNAMAKER, Marion,  
Stow, MA 01775, US; FORSTER, Cornelia, Pelham,  
NH 03076, US; PIERCE, Albert C., Cambridge, MA  
02140, US

(54) Bezeichnung: PYRAZOLVERBINDUNGEN ALS PROTEIN-KINASEHEMMER

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der medizinischen Chemie und bezieht sich auf Verbindungen, die Proteinkinase-Inhibitoren sind, Zusammensetzungen, die solche Verbindungen enthalten und Verfahren zu deren Verwendung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die Inhibitoren von GSK-3 und Aurora-2-Proteinkinasen sind. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Behandlung von Krankheiten die mit diesen Proteinkinasen in Zusammenhang stehen, beispielsweise Diabetes, Krebs und Alzheimer-Krankheit.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Die Suche nach neuen therapeutischen Mitteln wurde in den vergangenen Jahren durch ein besseres Verständnis der Struktur von Enzymen und anderen Biomolekülen, die mit Zielkrankheiten in Verbindung gebracht werden, deutlich erleichtert. Eine wichtige Klasse von Enzymen, welche der Gegenstand von ausgiebigen Untersuchungen war, ist die Klasse der Proteinkinasen.

**[0003]** Proteinkinasen vermitteln intrazelluläre Signaltransduktion. Sie tun dies durch Ausführen eines Phosphoryltransfers von einem Nukleosidtriphosphat auf einen Proteinakzeptor, der an einem Signalweg beteiligt ist. Es gibt einige Kinasen und Wege, durch die extrazelluläre und andere Reize eine Reihe von zellulären Reaktionen auslösen, die innerhalb der Zelle auftreten. Beispiele solcher Reize umfassen umweltbedingte und chemische Stresssignale (z.B. osmotischer Schock, Hitzeschock, ultraviolette Strahlung, bakterielles Endotoxin,  $H_2O_2$ ), Cytokine (z.B. Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) und Wachstumsfaktoren (z.B. Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor (GM-CSF) und Fibroblast-Wachstumsfaktor (FGF)). Ein extrazellulärer Reiz kann eine oder mehrere zelluläre Reaktionen in Bezug auf das Zellwachstum, die Migration, Differenzierung, Sekretion von Hormonen, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, Muskelkontraktion, Glukosemetabolismus, Steuerung der Proteinsynthese und Regulierung des Zellzyklus auslösen.

**[0004]** Viele Krankheiten stehen mit abnormalen zellulären Reaktionen in Zusammenhang, die durch Proteinkinase vermittelte Ereignisse ausgelöst werden. Diese Krankheiten schließen Autoimmunerkrankungen, entzündliche Erkrankungen, neurologische und neurodegenerative Erkrankungen, Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen, Allergien und Asthma, Alzheimer-Krankheit oder hormonbedingte Krankheiten ein. Demzufolge wurden beträchtliche Anstrengungen im Bereich der medizinischen Chemie unternommen, um Proteinkinase-Inhibitoren zu finden, die als therapeutische Mittel wirksam sind.

**[0005]** Aurora-2 ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase, die an menschlichem Krebs, beispielsweise Kolon-, Brustkrebs und anderen soliden Tumoren beteiligt ist. Es wird angenommen, dass diese Kinase an Proteinkinasephosphorylierungsvorgängen beteiligt ist, welche den Zellzyklus regeln. Insbesondere kann Aurora-2 eine Rolle bei der Steuerung der genauen Trennung von Chromosomen während der Mitose spielen. Eine Fehlerregulierung des Zellzyklus kann zu zellulärer Proliferation und anderen Anormalitäten führen. Es wurde festgestellt, dass das Aurora-2-Protein in menschlichem Kolonkrebsgewebe überexprimiert wird. Siehe dazu Bischoff et al., EMBO J., 1998, 17, 3052–3065; Schumacher et al., J. Cell Biol., 1998, 143, 1635–1646; Kimura et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766–13771.

**[0006]** Glykogensynthekinase-3 (GSK-3) ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase, die aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isoformen besteht, welche jeweils durch unterschiedliche Gene codiert sind [Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793–803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508–514 (2000)]. GSK-3 ist mit verschiedenen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht worden, einschließlich Diabetes, Alzheimer-Krankheit, Störungen des zentralen Nervensystems, beispielsweise manisch-depressive Störung und neurodegenerative Erkrankungen, und Kardiomyozetenhypertrophie [WO 99/65897; WO 00/38675; and Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. Diese Erkrankungen können durch die anormale Funktionsweise bestimmter zellsignalisierender Wege, in denen GSK-3 eine Rolle spielt, verursacht werden oder zu diesen führen. Es wurde festgestellt, dass GSK-3 einer Reihe von regulatorischen Proteinen phosphoryliert und deren Aktivität moduliert. Zu diesen Proteinen zählen Glycogensynthase, welches das geschwindigkeitslimitierende Enzym ist, das für die Glycogensynthese notwendig ist, das Mikrotubulus-assoziierte Protein Tau, der Gentranskriptionsfaktor  $\beta$ -Catenin, der Translationsinitiationsfaktor eIF2B, sowie ATP-Citratlyase, Axin, Hitzeschockfaktor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB und CEPBa. Diese unterschiedlichen Protein-Targets implizieren GSK-3 in viele verschiedene Aspekte von zellularem Stoffwechsel, Proliferation, Differenzierung und Entwicklung.

**[0007]** In einem GSK-3-vermittelten Weg, der für die Behandlung von Typ-II-Diabetes relevant ist, führt eine insulininduzierte Signalwirkung zu einer zellulären Glukoseaufnahme und Glycogensynthese. Entlang dieses Weges ist GSK-3 ein negativer Regulator des insulininduzierten Signals. Normalerweise bewirkt die Gegenwart von Insulin die Hemmung der GSK-3-vermittelten Phosphorylierung und Deaktivierung der Glycogensynthase. Die Hemmung der GSK-3 führt zu verstärkter Glycogensynthese und Glukoseaufnahme [Klein et al., PNAS, 93, 8455–9 (1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21–26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555–567 (1993); Massillon et al., Biochem J. 299, 123–128 (1994)]. Bei einem diabetischen Patienten, bei dem die Insulinreaktion beeinträchtigt ist, kommt es jedoch zu keiner verstärkten Glycogensynthese und Glukoseaufnahme, trotz der Gegenwart relativ hoher Blutinsulinspiegel. Dies führt zu anormal hohen Blutglukosespielen mit akuten und langfristigen Auswirkungen, die schließlich zu einer kardiovaskulären Erkrankung, Nierenversagen und Erblindung führen können. Bei solchen Patienten kommt es zu keiner normalen insulininduzierten Hemmung von GSK-3. Es wurde auch berichtet, dass bei Patienten mit Typ-II-Diabetes GSK-3 überexprimiert ist [WO 00/38675]. Therapeutische Inhibitoren von GSK-3 sind daher potentiell für die Behandlung von Diabetes-Patienten nützlich, die an einer beeinträchtigten Reaktion auf Insulin leiden.

**[0008]** Die GSK-3-Aktivität wurde auch mit der Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht. Diese Krankheit ist durch das bekannte  $\beta$ -Amyloidpeptid und die Bildung von intrazellulären neurofibrillären Knäueln gekennzeichnet. Die neurofibrillären Knäuel enthalten hyperphosphoryliertes Tau-Protein, wobei Tau an anormalen Stellen phosphoryliert ist. Es wurde festgestellt, dass GSK-3 diese anormalen Stellen in Zell- und Tiermodellen phosphoryliert. Ferner wurde festgestellt, dass die Hemmung von GSK-3, Hyperphosphorylierung von Tau in Zellen verhindert [Lovestone et al., Current Biology 4; 1077–86 (1994); Brownlees et al., Neuroreport 8, 3251–55 (1997)]. Daher wird angenommen, dass die GSK-3-Aktivität die Bildung von neurofibrillären Knäueln und das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit fördern kann.

**[0009]** Ein weiteres Substrat von GSK-3 ist  $\beta$ -Catenin, das nach Phosphorylierung durch GSK-3 abgebaut wird. Verringerte Konzentrationen von  $\beta$ -Catenin wurden bei schizophrenen Patienten festgestellt und wurden auch mit anderen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht, die mit einem Anstieg von neuronalem Zelltod in Bezug stehen [Zhong et al., Nature, 395, 698–702 (1998); Takashima et al., PNAS, 90, 7789–93 (1993); Pei et al., J. Neuropathol. Exp, 56, 70–78 (1997)].

**[0010]** Infolge der biologischen Bedeutung von GSK-3 besteht zurzeit ein Interesse an therapeutisch wirksamen GSK-3-Inhibitoren. Vor kurzem wurde über kleine Moleküle berichtet, die GSK-3 hemmen [WO 99/65897 (Chiron) und WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

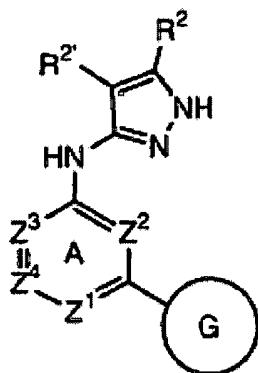
**[0011]** Für viele der vorerwähnten Erkrankungen, die mit anormaler GSK-3-Aktivität in Zusammenhang stehen, wurden auch andere Proteinkinasen zur Behandlung derselben Erkrankungen ins Auge gefasst. Die verschiedenen Proteinkinasen wirken jedoch oft durch verschiedene biologische Wege. Zum Beispiel wurde vor kurzem berichtet, dass bestimmte Chinazolinderivate, Inhibitoren der p38-Kinase sind (WO 00/12497 an Scios). Es wird berichtet, dass die Verbindungen zur Behandlung von Zuständen nützlich sind, die durch verstärkte p38- $\alpha$ -Aktivität und/oder verstärkte TGF- $\beta$ -Aktivität gekennzeichnet sind. Während p38-Aktivität mit einer Vielzahl von Erkrankungen in Zusammenhang gebracht wird, einschließlich Diabetes, wird p38-Kinase nicht als ein Bestandteil eines Insulinsignalisierungsweges, der die Glycogensynthese oder die Glukoseaufnahme reguliert, beschrieben. Daher wird nicht erwartet, dass im Gegensatz zu GSK-3, eine p38-Hemmung die Glycogensynthese und/oder die Glukoseaufnahme verbessert.

**[0012]** WO 00/21955 beschreibt die Verwendung von Chinazolinderivaten bei der Herstellung eines Medikamentes, welches eine antiangiogene und/oder vaskuläre permeabilitätreduzierende Wirkung in warmblutigen Tieren erzeugt, aufgrund ihrer Fähigkeit, die VEGF-Rezeptortyrosinkinase-Aktivität zu hemmen.

**[0013]** Es besteht ein enthaltender Bedarf, neue therapeutische Mittel zur Behandlung menschlichen Erkrankungen zu finden. Die Proteinkinasen Aurora-2 und GSK-3 sind aufgrund ihrer wichtigen Rolle bei Krebs, Diabetes, Alzheimer-Krankheit und anderen Erkrankungen besonders attraktive Ziele für die Entdeckung von neuen Therapeutika.

#### BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

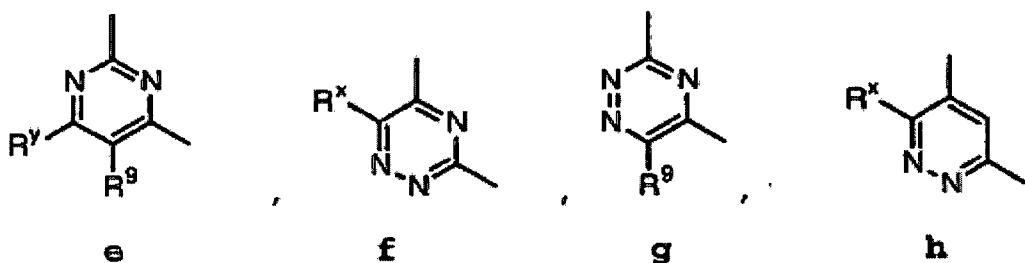
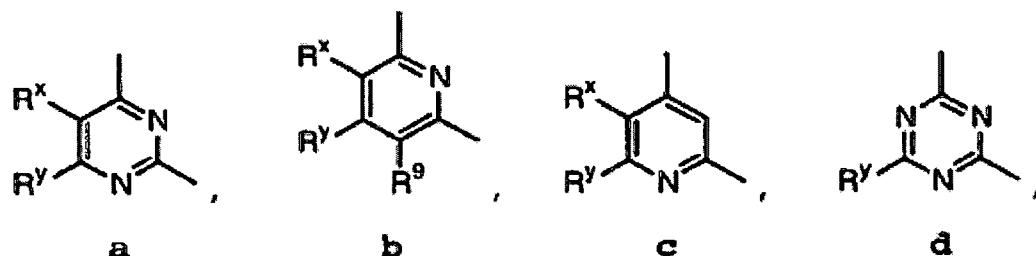
**[0014]** Es wurde nun festgestellt, dass Verbindungen dieser Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon, als Proteinkinase-Inhibitoren wirksam sind, insbesondere als Inhibitoren von Aurora-2 und GSK-3. Diese Verbindungen weisen die allgemeine Formel I auf und werden restriktiver in den Ansprüchen definiert:

**I**

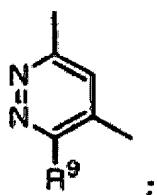
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei:

Z<sup>1</sup> bis Z<sup>4</sup> so wie unten beschrieben sind;

Ring A aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:



und

**i**

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei der genannte Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, jede substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition auf Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten auf Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert ist;

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bizarller Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der genannte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren

Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  ein Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

$R^1$  aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring einem 5-6 gliedrigen Heteracyclring oder einer C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe ausgewählt ist, wobei besagte vorerwähnte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert werden, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;  $R^x$  und  $R^y$  unabhängig aus T-R<sup>3</sup> ausgewählt sind, oder  $R^x$  und  $R^y$  mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5-8 gliedrigen Ring zu bilden, der 0-3 Heteroatome besitzt, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am genannten durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten, kondensierten Ring, durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am genannten durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten Ring durch  $R^4$  substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1-4</sub> Alkylen-Kette ist;

$R^2$  und  $R^2'$  unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> oder  $R^2$  und  $R^2'$  mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am besagten durch  $R^2$  und  $R^2'$  kondensierten Ring durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am besagten durch  $R^2$  und  $R^2'$  Ring durch  $R^4$  substituiert ist;

$R^3$  ausgewählt ist aus -R, -Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub> aliphatisch, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroarylring mit 5-10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5-10 Ringatomen gewählt ist;

jedes  $R^4$  unabhängig ausgewählt ist aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes  $R^5$  unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst bilden den besagten Ring, der an Ring C fusioniert ist;

V-O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- ist;

W-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)- ist;

jedes  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst um einen 5-6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes  $R^7$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^7$ -Gruppen werden am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst um einen 5-8 gliedrigen Heterocyclring oder Heteroarylring zu bilden;

jedes  $R^8$  unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; und

$R^9$  ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

**[0015]** So wie hierin verwendet, gelten folgende Definitionen, sofern nicht anders angegeben. Der Ausdruck „gegebenenfalls substituiert“ wird austauschbar mit der Formulierung „substituiert oder unsubstituiert“ oder mit dem Begriff „(un)substituiert“ verwendet. Sofern nicht anders angeführt, kann eine gegebenenfalls substituierte Gruppe einen Substituenten an jeder substituierbaren Position der Gruppe aufweisen, und jede Substitution ist unabhängig von der anderen.

**[0016]** Der Begriff „aliphatisch“, so wie hierin verwendet, bedeutet geradkettige, verzweigte oder zyklische C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind oder die eine oder mehrere Einheiten der Unsatigung enthalten, die aber nicht aromatisch sind. Geeignete aliphatische Gruppen schließen zum Beispiel substituierte oder unsubstituierte lineare, verzweigte oder zyklische Alkyl-, Alkenyl-, Alkenyl-Gruppen und Hybride davon ein, beispielsweise (Cycloalkyl)alkyl, (Cycloalkenyl)alkyl oder (Cycloalkyl)alkenyl. Die Begriffe „Alkyl“, „Alkoxy“, „Hydroxyalkyl“, Alkoxyalkyl“ und „Alkoxy carbonyl“, die alleine oder als Teil eines größeren Anteils verwendet werden, schließen sowohl gerade als auch verzweigte Ketten ein, die ein bis zwölf Kohlenstoffatome enthalten. Die Begriffe „Alkenyl“ und "Alkynyl", die alleine oder als Teil eines größeren Anteils verwendet werden, sollen sowohl gerade als auch verzweigte Ketten, die zwei bis zwölf Kohlenstoffatome besitzen einschließen. Der Begriff „Cycloalkyl“, der alleine oder als Teil eines größeren Anteils verwendet wird, soll zyklische C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Kohlenwasserstoffe einschließen, die vollständig gesättigt sind.

**[0017]** Die Begriffe „Haloalkyl“, „Haloalkenyl“ und „Haloalkoxy“ bedeuten Alkyl, Alkenyl oder Alkoxy die gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert sind. Der Begriff „Halogen“ bedeutet F, Cl, Br oder I.

**[0018]** Der Begriff „Heteroatom“ bedeutet Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel und schließt jede oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel und die quaternisierte Form jedes basischen Stickstoffes ein. Der Begriff „Stickstoff“ schließt auch einen substituierbaren Stickstoff eines heterozyklischen Rings ein. Als Beispiel kann in einem gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, der Stickstoff ein N (wie in 3,4-Dihydro-2H-pyrrolyl), NH (wie in Pyrrolidinyl) oder NR<sup>+</sup> (wie in N-substituiertem Pyrrolidinyl) sein.

**[0019]** Die Begriffe „Carbozyklus“, „Carbocyclyl“, „Carbocyclo“ oder „carbozyklisch“, so wie hierin verwendet, stehen für ein aliphatisches Ringsystem mit drei bis vierzehn Gliedern. Die Begriffe „Carbozyklus“, „Carbocyclyl“, „Carbocyclo“ oder „carbozyklisch“, gleich ob gesättigt oder teilweise ungesättigt, betreffen Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Die Begriffe „Carbozyklus“, „Carbocyclyl“, „Carbocyclo“ oder „carbozyklisch“ schließen auch aliphatische Ringe ein, die an einen oder mehrere aromatische oder nicht-aromatische Ringe kondensiert sind, wie in einem Decahydronaphthyl oder Tetrahydronaphthyl, wo das Radikal oder die Verknüpfungsstelle sich auf dem aliphatischen Ring befindet.

**[0020]** Der Begriff „Aryl“, der alleine oder als Teil eines größeren Anteils wie in „Aralkyl“, „Aralkoxy“ oder „Aryloxyalkyl“ verwendet wird, betrifft aromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern, wie Phenyl, Benzyl, Phenethyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Der Begriff „Aryl“ betrifft auch Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Aryl“ kann austauschbar mit dem Begriff „Arylring“ verwendet werden. „Aryl“ schließt auch kondensierte polzyklische aromatische Ringsysteme ein, in denen ein aromatischer Ring an einen oder mehrere Ringe kondensiert ist. Zu Beispielen dafür zählen 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Ebenfalls innerhalb des Schutzmanges des Begriffs „Aryl“, so wie hierin verwendet, enthalten ist eine Gruppe, in der ein aromatischer Ring mit einem oder mehreren nicht-aromatischen Ringen kondensiert ist, wie in einem Indanyl, Phenanthridinyl oder Tetrahydronaphthyl, wo das Radikal oder die Verknüpfungsstelle sich auf dem aromatischen Ring befindet.

**[0021]** Der Begriff „Heterozyklus“, „Heterocyclyl“ oder „heterozyklisch“, so wie hierin verwendet, schließt nicht-aromatische Ringsysteme mit fünf bis vierzehn Gliedern ein, vorzugsweise fünf bis zehn Gliedern, bei denen ein oder mehrere Ringkohlenstoffe, vorzugsweise ein bis vier, jeweils durch ein Heteroatom, wie N, O oder S ersetzt werden. Beispiele für heterozyklische Ringe sind unter anderem 3-1H-Benzimidazol-2-on, (1-substituiert)-2-Oxobenzimidazol-3-yl, 2-Tetrahydrofuranyl, 3-Tetrahydrofuran, 2-Tetrahydropyran, 3-Tetrahydropyran, 4-Tetrahydropyran, [1,3]-Dioxolanyl, [1,3]-Dithiolanyl, [1,3]-Dioxanyl, 2-Tetrahydrothiophenyl, 3-Tetrahydrothiophenyl, 2-Morpholinyl, 3-Morpholinyl, 4-Morpholinyl, 2-Thiomorpholinyl, 3-Thiomorpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Pyrrolidinyl, 2-Pyrrolidinyl, 3-Pyrrolidinyl, 1-Piperazinyl, 2-Piperazinyl, 1-Piperidinyl, 2-Piperidinyl, 3-Piperidinyl, 4-Piperidinyl, 4-Thiazolidinyl, Diazolonyl, N-substituiertes Diazolonyl, 1-Phthalimidinyl, Benzoxanyl, Benzopyrrolidinyl, Benzopiperidinyl, Benzoxolanyl, Benzothiolanyl und Benzothianyl. Ebenfalls im Begriffsumfang des Begriffes „Heterocyclyl“ oder „heterozyklisch“, so wie hierin verwendet, enthalten ist eine Gruppe, bei der ein nicht-aromatischer Heteroatomenthaltender Ring mit einem oder mehreren aromatischen oder nicht-aromatischen Ringen kondensiert ist, wie in einem Indolinyl, Chromanyl, Phenanthridinyl oder Tetrahydrochinolinyl, wo das Radikal oder die Verknüpfungsstelle sich auf dem nicht-aromatischen Heteroatom enthaltenden Ring befindet. Der Begriff „Heterozyklus“, „Heterocyclyl“ oder „heterozyklisch“, gleich ob gesättigt oder teilweise ungesättigt, bezieht sich auch auf Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind.

**[0022]** Der Begriff „Heteroaryl“, verwendet alleine oder als Teil eines größeren Anteils wie in „Heteroaralkyl“

oder „Heteroarylalkoxy", bezieht sich auf heteroaramatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern. Zu Beispielen für Heteroarylringe zählen: 2-Furanyl, 3-Furanyl, N-Imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, 2-Oxadiazolyl, 5-Oxadiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 3-Pyridazinyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 5-Tetrazolyl, 2-Triazolyl, 5-Triazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Carbazolyl, Benzimidazolyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Indolyl, Chinolinyl, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Isochinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Acridinyl oder Benzoisoxazolyl. Auch enthalten im Bedeutungsumfang des Begriffes „Heteroaryl", so wie hierin verwendet, ist eine Gruppe, bei der ein Heteroatomring an einen oder mehrere aromatische oder nicht-aromatische Ringe kondensiert ist, wobei das Radikal oder die Verknüpfungsstelle sich auf dem heteroaromatischen Ring befindet. Zu Beispielen zählen Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl und Pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. Der Begriff „Heteroaryl" bezieht sich auch auf Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Heteroaryl" kann austauschbar mit dem Begriff „Heteroarylring" oder dem Begriff „heteroaromatisch" verwendet werden.

**[0023]** Eine Aryl-(einschließlich Aralkyl, Aralkoxy, Aryloxyalkyl und dergleichen) oder Heteroaryl-(einschließlich Heteroaralkyl und Heteroarylalkoxy und dergleichen) Gruppe kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Zu Beispielen von geeigneten Substituenten am ungesättigten Kohlenstoffatom einer Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppe zählen Halogen,  $-R^\circ$ ,  $-OR^\circ$ ,  $-SR^\circ$ , 1,2-Methylendioxy, 1,2-Ethylendioxy, geschütztes OH (wie Acyloxy), Phenyl (Ph), substituiertes Ph,  $-O(Ph)$ , substituiertes  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$ , substituiertes  $-CH_2(Ph)$ ,  $-CH_2CH_2(Ph)$ , substituiertes  $-CH_2CH_2(Ph)$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ C(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ CO_2R^\circ$ ,  $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$ ,  $-C(O)C(O)R^\circ$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ,  $-CO_2R^\circ$ ,  $-C(O)R^\circ$ ,  $-C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-OC(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-S(O)_2R^\circ$ ,  $-SO_2N(R^\circ)_2$ ,  $-S(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ SO_2R^\circ$ ,  $-C(=S)N(R^\circ)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^\circ)(R^\circ)$ ; wobei  $R^\circ$  Wasserstoff, eine substituierte oder unsubstituierte aliphatische Gruppe, ein unsubstituierter Heteroaryl- oder heterozyklischer Ring, Phenyl (Ph), substituiertes Ph,  $-O(Ph)$ , substituiertes  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$  oder substituiertes  $-CH_2(Ph)$  ist; y 0–6 ist, und V eine Linker-Gruppe ist. Beispiele für Substituenten auf der aliphatischen Gruppe oder dem Phenylring von  $R^\circ$  schließen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy oder Haloalkyl ein.

**[0024]** Eine aliphatische Gruppe oder ein nicht aromatischer-heterozyklischer Ring kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Beispiele für geeignete Substituenten am gesättigten Kohlenstoff einer aliphatischen Gruppe oder eines nicht-aromatischen heterozyklischen Rings beinhaltet jene, die weiter oben für den ungesättigten Kohlenstoff einer Aryl oder Heteroarylgruppe angeführt sind und die folgenden:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,  $=N-$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHCO_2(alkyl)$ ,  $=NNHSO_2(alkyl)$ , oder  $=NR^*$ , wobei jeder  $R^*$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer unSubstituenten aliphatischen Gruppe, oder eine substituierten aliphatischen Gruppe. Beispiele für Substituenten an der aliphatischen Gruppe beinhalten Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy, oder Haloalkyl.

**[0025]** Geeignete Substituenten am Stickstoff eines nicht-aromatischen heterozyklischen Rings beinhalten  $-R^+$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-C(O)R^+$ ,  $-CO_2R^+$ ,  $-C(O)C(O)R^+$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^+$ ,  $-SO_2R^+$ ,  $SO_2N(R^+)_2$ ,  $-C(=S)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^+)_2$  und  $-NR^+SO_2R^+$ , wobei  $R^+$  ein Wasserstoff, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, Phenyl (Ph), substituiertes Ph,  $-O(Ph)$ , substituiertes  $-O(Ph)$ ,  $CH_2(Ph)$ , substituiertes  $CH_2(Ph)$ , oder ein unsubstituiertes Heteroaryl, oder ein heterozyklischer Ring ist. Beispiele für Substituenten an der aliphatischen Gruppe oder des Phenyl-Ringes beinhalten Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy oder Haloalkyl.

**[0026]** Der Begriff „Linker-Gruppe" oder „Linker" steht für einen organischen Anteil, der zwei Teile einer Verbindung verbindet. Linker bestehen typischerweise aus einem Atom, wie Sauerstoff oder Schwefel, einer Einheit wie  $-NH-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$  oder einer Atomkette, wie einer Alkylen-Kette. Die Molekularmasse eines Linkers liegt typischerweise im Bereich von 14 bis 200, vorzugsweise im Bereich von 14 bis 96 mit einer Länge von bis zu etwa sechs Atomen. Zu Beispielen von Linkern zählen eine gesättigte oder ungesättigte  $C_{1-6}$ -Alkylen-Kette ein, die gegebenenfalls substituiert ist, und wobei ein oder zwei gesättigte Kohlenstoffe der Kette gegebenenfalls durch  $-C(O)-$ ,  $-C(O)C(O)-$ ,  $-CONH-$ ,  $-CONHNH-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-NHCO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NHCONH-$ ,  $-OC(O)NH-$ ,  $-NHNH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-SO_2NH-$  oder  $-NHSO_2$  ersetzt sind.

**[0027]** Der Begriff „Alkylen-Kette" bezieht sich auf eine gegebenenfalls substituierte gerade oder verzweigte

Kohlenstoffkette, die vollständig gesättigt sein oder eine oder mehrere Einheiten an Unsaturation aufweisen kann. Die wahlweisen Substituenten sind wie oben für eine aliphatische Gruppe beschrieben.

**[0028]** Eine Kombination von Substituenten oder Variablen ist nur zulässig, wenn eine solche Kombination zu einer stabilen oder chemisch realisierbaren Verbindung führt. Eine stabile oder chemisch realisierbare Verbindung ist eine Verbindung, bei welcher sich die chemische Struktur nicht wesentlich verändert, wenn sie bei einer Temperatur von 40°C oder weniger, in Abwesenheit von Feuchtigkeit oder anderen chemisch reaktiven Bedingungen für zumindest eine Woche gehalten wird.

**[0029]** Sofern nicht anders angeführt, schließen die hierin dargestellten Strukturen auch alle stereochemischen Formen der Struktur ein, d.h. die R- und S-Konfigurationen für jedes asymmetrische Zentrum. Daher liegen sowohl einzelne stereochemische Isomere als auch enantiomere und diastereomere Gemische der vorliegenden Verbindungen im Schutzmfang der Erfindung. Sofern nicht anders angeführt, schließen die hierin dargestellten Strukturen auch Verbindungen ein, die sich nur durch die Gegenwart von einem oder mehreren isotopisch angereicherten Atomen unterscheiden. Zum Beispiel liegen Verbindungen, welche die vorliegenden Strukturen mit Ausnahme des Austausches eines Wasserstoffes durch ein Deuterium oder Tritium oder des Austausches eines Kohlenstoffes durch ein <sup>13</sup>C- oder <sup>14</sup>C-angereicherten Kohlenstoffes aufweisen, innerhalb des Schutzmangs der Erfindung.

**[0030]** Verbindungen der Formel I oder Salze davon, können zu Zusammensetzungen formuliert werden. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Zusammensetzung eine pharmazeutische Zusammensetzung. In einer Ausführungsform weist die Zusammensetzung eine Menge des Proteinkinase-Inhibitors auf, die für das Hemmen einer Proteinkinase, insbesondere GSK-3, in einer biologischen Probe oder bei einem Patienten wirksam ist. In einer anderen Ausführungsform können Verbindungen dieser Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon, welche eine Menge des Proteinkinase-Inhibitors, die bei der Behandlung oder Vorbeugen eines GSK-3-vermittelten Zustandes wirksam ist, und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, Adjuvans oder ein Vehikel enthalten, zur Verabreichung an einen Patienten formuliert werden.

**[0031]** Der Begriff „GSK-3-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“, so wie hierin verwendet, bedeutet jegliche Erkrankung oder jeglichen anderen schädlichen Zustand oder Status, bei dem bekannt ist, dass GSK-3 eine Rolle spielt. Zu solchen Erkrankungen oder Zuständen gehören ohne Einschränkung Diabetes, Alzheimer-Krankheit, Huntingtons Krankheit, Parkinson Krankheit, AIDS-bezogene Dementia, amyotrophe Lateral-sklerose (AML), Multiple Sklerose (MS), Schizophrenie, Kardiomyzetenhypertrophie, Reperfusion/Ischämie und Calvities.

**[0032]** Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung zum Verbessern der Glycogensynthese und/oder Senken des Blutglukosespiegels bei einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für Diabetes-Patienten nützlich. Ein weiterer Aspekt betrifft das Hemmen der Produktion von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, welches beim Anhalten oder Verlangsamen des Fortschreitens der Alzheimer-Krankheit nützlich ist. Ein weiterer Aspekt betrifft das Hemmen der Phosphorylierung von β-Catenin, das bei der Behandlung von Schizophrenie nützlich ist.

**[0033]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft das Hemmen der GSK-3-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das In-Kontakt-Bringen der biologischen Probe mit einem GSK-3-Inhibitor der Formel I aufweist.

**[0034]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung enthält, zur Verwendung beim Hemmen der Aurora-2-Aktivität in einem Patienten.

**[0035]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, zur Verwendung bei zum Behandeln oder Vorbeugen einer Aurora-2-vermittelten Erkrankung mit einem Aurora-2-Inhibitor.

**[0036]** Der Begriff „Aurora-2-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“, so wie hierin verwendet, steht für jegliche Erkrankung oder jeglichen anderen schädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass Aurora eine Rolle spielt. Der Begriff „Aurora-2-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für jene Erkrankungen oder Zustände, die durch die Behandlung mit einem Aurora-2-Inhibitor gelindert werden. Zu solchen Zuständen zählt ohne Einschränkung Krebs. Der Begriff „Krebs“ enthält ohne darauf beschränkt zu sein folgende Krebsarten: Kolon- und Eierstockkrebs.

**[0037]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft das Hemmen der Aurora-2-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das In-Kontakt-Bringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2-Inhibitor der Formel I oder einer Zusammensetzung davon aufweist.

**[0038]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, zur Verwendung zum Behandeln oder Vorbeugen von CDK-2-vermittelten Erkrankungen mit einem CDK-2-Inhibitor.

**[0039]** Der Begriff „CDK-2 vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“, so wie hierin verwendet, steht für jegliche Erkrankung oder jeglichen schädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass CDK-2 eine Rolle spielt. Der Begriff „CDK-2-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ bedeutet auch jene Erkrankungen oder Zustände, die durch Behandlung mit einem CDK-2-Inhibitor gelindert werden. Zu solchen Zuständen zählen ohne Einschränkung Krebs, Alzheimer-Krankheit, Restenose, Angiogenese, Glomerulonephritis, Cytomegalievirus, HIV, Herpes, Psoriasis, Atherosklerose, Alopecia und Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis. Siehe Fischer, P. M. and Lane, D. P., Current Medicinal Chemistry, 7, 1213–1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. und Pestell, R., Exp. Opin. Invest. Drugs, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. and Garrett, M. D., Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs, 2, 40–59 (2000).

**[0040]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, für die Verwendung zum Hemmen der CDK-2-Aktivität in einer biologischen Probe oder in einem Patienten.

**[0041]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, zur Verwendung zum Behandeln oder Vorbeugen von ERK-2-vermittelten Erkrankungen mit einem ERK-2-Inhibitor.

**[0042]** Der Begriff „ERK-vermittelter Zustand“, so wie hierin verwendet, steht für jeglichen Erkrankungszustand oder anderen schädlichen Zustand, bei dem bekannt ist, dass ERK eine Rolle spielt. Der Begriff „ERK-2-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für jene Erkrankungen oder Zustände, die durch Behandlung mit einem ERK-2-Inhibitor gelindert werden. Zu solchen Zuständen gehören ohne Einschränkung Krebs, Schlaganfall, Diabetes, Hepatomegalie, kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich Cardiomegalie, Alzheimer-Krankheit, zystische Fibrose, virale Erkrankung, Autoimmunerkrankungen, Atherosklerose, Restenose, Psoriasis, allergische Störungen einschließlich Asthma, Entzündung, neurologische Störungen und hormonbedingte Erkrankungen. Der Begriff „Krebs“ schließt ohne darauf beschränkt zu sein folgende Krebsarten ein: Brust-, Eierstock-, Cervix-, Prostata-, Hoden-, Urogenitaltrakt-, Speiseröhren-, Kehlkopfkrebs, Glioblastom, Neuroblastom, Magenkrebs, Hautkrebs, Keratoakanthom, Lungenkrebs, epidermoides Karzinom, großzelliges Karzinom, kleinzelliges Karzinom, Lungenadenokarzinom, Knochenkrebs, Kolonkrebs, Adenom, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Adenokarzinom, Schilddrüsenkrebs, follikuläres Karzinom, undifferenziertes Karzinom, papilläres Karzinom, Seminom, Melanom, Sarkom, Blasenkrebs, Leberkarzinom und Gallengangkrebs, Nierenkrebs, myeloische Störungen, lymphoide Störungen, Hodgkins, Haarzellenkrebs, Mundhöhlen- und Pharynxkrebs (oral), Lippenkrebs, Zungenkrebs, Mundkrebs, Pharynxkrebs, Dünndarmkrebs, Kolon-Rectum-Krebs, Dickdarmkrebs, Rectumkrebs, Hirn- und ZNS-Krebs und Leukämie. ERK-2-Proteinkinase und ihre Implikation in verschiedener Krankheiten wurden beschrieben [Bokemeyer et al., 1996, Kidney Int. 49, 1187; Anderson et al., 1990, Nature 343, 651; Crews et al., 1992, Science 258, 478, Bjorbaek et al., 1995, J. Biol. Chem. 270, 18848; Rouse et. al., 1994, Cell 78, 1027; Ringeaud et. al., 1996, Mol. Cell Biol. 16, 1247; Ringeaud et. al., 1996; Chen et. al., 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10952; Oliver et al., 1995, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 210, 162; Moodie et al., 1993, Science 260, 1658; Frey and Mulder, 1997; Cancer Res. 57, 628; Sivaraman et al., 1997, J Clin. Invest. 99, 1478; Whelchel et al., 1997, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16, 589].

**[0043]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung enthält, zur Verwendung zum Hemmen der ERK-2-Aktivität in einer biologischen Probe oder in einem Patienten.

**[0044]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, zur Verwendung zum Behandeln oder Vorbeugen einer AKT-vermittelten Erkrankung mit einem AKT-Inhibitor.

**[0045]** Der Begriff „AKT-vermittelter Zustand“, so wie hierin verwendet, steht für jeglichen Erkrankungszustand oder jeglichen anderen schädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass AKT eine Rolle spielt. Der Begriff „AKT-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für jene Erkrankungen oder Zustände, die durch

Behandlung mit einem AKT-Inhibitor gelindert werden. AKT-vermittelte Erkrankungen oder Zustände schließen -ohne darauf beschränkt zu sein, proliferative Störungen, Krebs und neurodegenerative Störungen ein. Der Zusammenhang von AKT, auch als Proteinkinase B bekannt, mit verschiedenen Erkrankungen wurde beschrieben [Khwaja, A. Nature, S. 33-34, 1990; Zang, Q. Y. et al., Oncogene, 19 2000; Kazuhiko, N., et al., The Journal of Neuroscience, 20 2000].

**[0046]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung enthält, zur Verwendung zum Hemmen der AKT-Aktivität in einer biologischen Probe oder bei einem Patienten.

**[0047]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung zum Behandeln oder Vorbeugen einer Src-vermittelten Erkrankung mit einem Src-Inhibitor.

**[0048]** Der Begriff „Src-vermittelter Zustand“, sowie hierin verwendet, steht für jeglichen Erkrankungszustand oder jeglichen anderen schädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass Src eine Rolle spielt. Der Begriff „Src-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für jene Erkrankungen oder Zustände, die durch Behandlung mit einem Src-Inhibitor gelindert werden. Zu solchen Zuständen zählen ohne Einschränkung, Hyperkalzämie, Osteoporose, Osteoarthritis, Krebs, symptomatische Behandlung von Knochenmetastase und Paroxysmische Krampfanfälle. Src-Proteinkinase und ihre Implikation in verschiedene Erkrankungen wurden beschrieben [Soriano, Cell, 69, 551 (1992); Soriano et al., Cell, 64, 693 (1991); Takayanagi, J. Clin. Invest., 104, 137 (1999); Boschelli, Drugs of the Future 2000, 25 (7), 717, (2000); Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz, Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993); Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)].

**[0049]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung enthält, zur Verwendung zum Hemmen der Src-Aktivität in einer biologischen Probe oder bei einem Patienten.

**[0050]** Der Begriff „pharmazeutisch akzeptabler Träger, Adjuvans oder Vehikel“ bezieht sich auf einen nicht-toxischen Träger, Hilfsstoff oder Vehikel, die gemeinsam mit einer Verbindung dieser Erfindung einem Patienten verabreicht werden können und welche die pharmakologische Aktivität dieser nicht zerstören.

**[0051]** Der Begriff „Patient“ schließt menschliche und tierische Lebewesen ein.

**[0052]** Der Begriff „biologische Probe“, so wie hierin verwendet, schließt ohne Einschränkung Zellkulturen oder Extrakte davon; Zubereitungen eines Enzyms, geeignet für eine In-Vitro-Untersuchung von einem Säugern erhaltenes biopsiertes Material oder Extrakte davon, und Blut, Speichel, Urin, Stuhl, Samen, Tränen oder andere Körperflüssigkeiten oder Extrakte davon ein.

**[0053]** Die Menge, die für das Hemmen der Proteinkinase, zum Beispiel das Hemmen von GSK-3 und Aurora-2 wirksam ist, ist jene Menge, die messbar die Kinaseaktivität hemmt, verglichen mit der Aktivität des Enzyms in Abwesenheit des Inhibitors. Es kann jedes Verfahren verwendet werden, um die Hemmung zu bestimmen, wie beispielsweise die unten beschriebenen biologischen Untersuchungsbeispiele.

**[0054]** Pharmazeutisch akzeptable Träger, die in diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden können, sind beispielsweise ohne darauf beschränkt zu sein Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Serumproteine, wie humanes Serumalbumin, Puffersubstanzen wie Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbitat, partielle Glyceridgemische aus gesättigten pflanzlichen Fettsäuren, Wasser, Salze oder Elektrolyte wie Protaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Zinksalze, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumtrisilikat, Polyvinylpyrrolidon, auf Zellulose basierende Substanzen, Polyethylenglykol, Natriumcarboxymethylzellulose, Polyacrylate, Wachse, Polyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere, Polyethylenglykol und Wolfett.

**[0055]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können oral, parenteral, durch Inhalationsspray, topisch, rektal, nasal, bukkal, vaginal oder über ein implantiertes Reservoir verabreicht werden. Der Begriff „parenteral“, so wie hierin verwendet, schließt subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intrasynoviale, intrasternale, intrathekale, intrahepatische, intraläsionale und intrakraniale Injektions- oder Infusionstechniken ein. Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen oral, intraperitoneal oder intravenös verabreicht.

reicht.

**[0056]** Sterile injizierbare Formen der Zusammensetzungen dieser Erfindung können wässrige oder ölartige Suspensionen sein. Diese Suspensionen können gemäß im Stand der Technik bekannter Verfahren unter Verwendung von geeigneten Dispersions- oder Feuchthaltemitteln und Suspensionsmitteln formuliert werden. Die sterile injizierbare Zubereitung kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht-toxischen parenteral akzeptablen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, zum Beispiel als eine Lösung in 1,3-Butandiol. Zu den akzeptablen Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, zählen Wasser, Ringer-Lösung und eine isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden sterile Fettöle herkömmlicher Weise als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium verwendet. Zu diesem Zweck kann jegliches milde Fettöl verwendet werden, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Fettsäuren, wie Ölsäure und ihre Glyceridderivate, sind bei injizierbaren Zubereitung nützlich, genauso wie natürliche pharmazeutisch akzeptable Öle, beispielsweise Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere in ihren polyoxyethylierten Versionen. Diese Öllösungen oder Suspensionen können ein langketiges Alkoholverdünnungsmittel oder Dispersionsmittel enthalten, beispielsweise Carboxymethylzellulose oder ähnliche Dispersionsmittel, die für gewöhnlich bei der Formulierung von pharmazeutisch akzeptablen Dosierungsformen verwendet werden, einschließlich Emulsionen und Suspensionen. Andere häufig verwendete oberflächenaktive Stoffe, wie Tweens, Spans und andere Emulgatoren oder Bioverfügbarkeitsverstärker, die häufig bei der Herstellung von pharmazeutisch akzeptablen festen, flüssigen oder anderen Dosierungsformen verwendet werden, können ebenfalls für die Zwecke der Formulierung verwendet werden.

**[0057]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können oral in einer beliebigen oral akzeptablen Dosierungsform verabreicht werden, einschließlich ohne darauf beschränkt zu sein in Form von Kapseln, Tabletten, wässrigen Suspensionen oder Lösungen. Im Fall von Tabletten zur oralen Verwendung zählen zu den häufig verwendeten Trägern Laktose und Maisstärke. Gleitmittel, beispielsweise Magnesiumstearat, werden typischerweise hinzugefügt. Zu den für die orale Verabreichung in Kapselform nützlichen Verdünnungsmitteln zählen Laktose und getrocknete Maisstärke. Wenn wässrige Lösungen für die orale Verwendung erforderlich sind, wird der Wirkstoff mit Emulsions- und Suspensionsmitteln kombiniert. Falls erwünscht, können bestimmte Süßungs-, Geschmacks- oder Farbmittel ebenfalls hinzugefügt werden.

**[0058]** Alternativ dazu können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung in Form von Zäpfchen für die rektale Verabreichung verabreicht werden. Diese können durch Mischen des Wirkstoffes mit einem geeigneten nicht-reizenden Excipienten hergestellt werden, der bei Raumtemperatur fest, aber bei rektaler Temperatur flüssig ist und daher im Rektum schmelzen wird, um das Arzneimittel freizusetzen. Zu solchen Materialien zählen Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglykole.

**[0059]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können auch topisch verabreicht werden, insbesondere wenn das Ziel der Behandlung Bereiche oder Organe einschließt, die durch topische Anwendung leicht zugänglich sind, einschließlich Erkrankungen des Auges, der Haut oder des unteren Darmtraktes. Geeignete topische Formulierungen werden leicht für jeden dieser Bereiche oder jedes dieser Organe zubereitet.

**[0060]** Die topische Anwendung für den unteren Darmtrakt kann in einer rektalen Zäpfchenformulierung (siehe oben) oder in einer geeigneten Einlaufformulierung durchgeführt werden. Topisch-transdermale Flicken können ebenso verwendet werden.

**[0061]** Für topische Anwendungen können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer geeigneten Salbe formuliert werden welche den Wirkstoff suspendiert oder aufgelöst in einem oder mehreren Trägern enthält. Die Träger für die topische Verabreichung der Verbindungen dieser Erfindung schließen ohne darauf beschränkt zu sein- Mineralöl, flüssiges Petrolatum, weißes Petrolatum, Propylenglykol, Polyoxyethylen, Polyoxypropylenglykole, emulgierendes Wachs und Wasser ein. Alternativ dazu können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer geeigneten Lotion oder Creme formuliert werden, welche die Wirkstoffe suspendiert oder aufgelöst in einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern enthält. Geeignete Träger schließen – ohne darauf beschränkt zu sein Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylstearylalkohol, Cetarylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser ein.

**[0062]** Für ophtalmologische Verwendungen können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als mikronisierte Suspensionen in isotonischer, pH-eingestellter steriler Salzlösung oder vorzugsweise als Lösungen in isotonischer, pH-eingestellter steriler Salzlösung entweder mit oder ohne Konservierungsmittel, die beispielsweise Benzylalkoniumchlorid, formuliert werden. Alternativ dazu können für ophtalmologische Verwendungen

die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer Salbe wie Petrolatum formuliert werden.

**[0063]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können auch durch nasales Aerosol oder Inhalieren verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen werden gemäß im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung bekannter Techniken hergestellt und können als Lösungen unter Verwendung von Benzylalkohol oder anderen geeigneten Konservierungsmitteln, Absorptionspromotoren, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, Fluorkohlenwasserstoffen und/oder herkömmlichen Lösungsvermittler oder Dispergiermitteln in Salzlösung zubereitet werden.

**[0064]** Zusätzlich zu den Verbindungen dieser Erfindung können auch pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen dieser Erfindung in Zusammensetzungen verwendet werden, um die oben identifizierten Erkrankungen oder Störungen zu behandeln oder zu vermeiden.

**[0065]** Ein „pharmazeutisch akzeptables Salz“ steht für jedes pharmazeutisch akzeptables Salz einer Verbindung dieser Erfindung, das bei Verabreichung an einen Empfänger in der Lage ist, entweder direkt oder indirekt eine Verbindung dieser Erfindung oder einen inhibitorisch aktiven Metaboliten oder Rest davon bereitzustellen. Besonders bevorzugte Salze sind jene, welche die Bioverfügbarkeit der Verbindungen dieser Erfindung erhöhen, wenn diese Verbindungen einem Patienten verabreicht werden (z.B. indem ermöglicht wird, dass eine oral verabreichte Verbindung leichter ins Blut absorbiert wird), oder welche die Abgabe der Stammverbindung an ein biologisches Kompartiment (z.B. das Hirn oder lymphatische System) in Bezug zur Stammspezies erhöhen.

**[0066]** Pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen dieser Erfindung schließen ohne Einschränkung Metallsalze ein.

**[0067]** Pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen dieser Erfindung schließen jene ein, die von pharmazeutisch akzeptablen anorganischen und organischen Säuren und Basen abgeleitet werden. Beispiele für geeignete saure Salze schließen Acetat, Adipat, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat, Bisulfat, Butyrat, Citrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Formiat, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Glycolat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Malonat, Methansulfonat, 2-Naphthalsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Palmoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Picrat, Pivalat, Propionat, Salicylat, Succinat, Sulfat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat ein. Andere Säuren, wie Oxal-Säure, sind zwar für sich selbst nicht pharmazeutisch akzeptabel, können aber in der Zubereitung von Salzen verwendet werden, die als Zwischenprodukte für das Erhalten der Verbindungen der Erfindung und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze nützlich sind.

**[0068]** Salze, die von geeigneten Basen abgeleitet sind, schließen Alkalimetall (z.B. Natrium und Kalium), Erdalkalimetalle (z.B. Magnesium), Ammonium und  $N^{+}(C_{1-4} \text{ Alkyl})_4$ -Salze ein. Die vorliegende Erfindung sieht auch die Quaternisierung jeglicher basischen stickstoffhaltigen Gruppe der hierin offenbarten Verbindungen vor. Wasser- oder öllösliche oder dispergierbare Produkte können durch eine solche Quaternierung erhalten werden.

**[0069]** Die Menge des Proteinkinase-Inhibitors, der mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um eine Einzeldosierungsform zu erzeugen, wird in Abhängigkeit von dem zu behandelnden Patienten und der jeweiligen Verabreichungsart variieren. Vorzugsweise sollten die Zusammensetzungen so formuliert sein, dass eine Dosierung zwischen 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht/Tag des Inhibitors, einem Patienten, der diese empfängt, verabreicht werden kann.

**[0070]** Es sollte verstanden werden, dass ein spezifischer Dosierungs- und Behandlungsplan für einen bestimmten Patienten von einer Reihe von Faktoren abhängt, einschließlich der Aktivität der spezifischen verwendeten Verbindung, dem Alter, dem Körpergewicht, dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Geschlecht, der Kost, der Zeit der Verabreichung, der Ausscheidungsrate, Arzneimittelkombination und dem Urteil des behandelnden Arztes sowie der Schwere der jeweiligen zu behandelnden Erkrankung. Die Menge des Inhibitors hängt auch von der jeweiligen Verbindung in der Zusammensetzung ab.

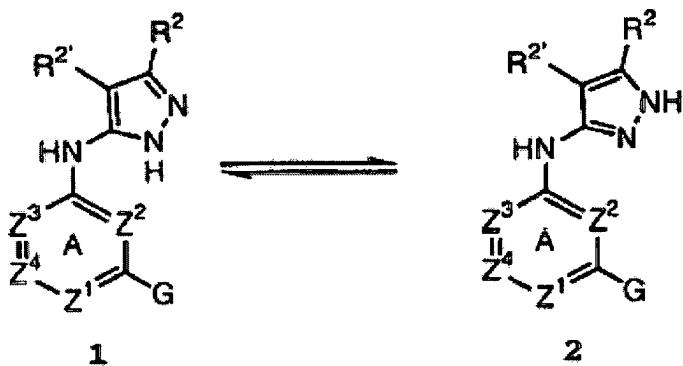
**[0071]** In Abhängigkeit von dem jeweiligen Proteinkinase-vermittelten Zustand, der behandelt oder vermieden werden soll, können zusätzliche therapeutische Mittel, die normalerweise verabreicht werden, um diesen Zustand zu behandeln oder zu vermeiden, gemeinsam mit den Inhibitoren der vorliegenden Erfindung verabreicht werden. Zum Beispiel können bei der Behandlung von Diabetes andere antidiabetische Mittel mit den

GSK-3-Inhibitoren der vorliegenden Erfindung kombiniert werden, um Diabetes zu behandeln. Diese Mittel schließen ohne Einschränkung Insulin oder Insulinanaloga in injizierbarer oder inhalierbarer Form, Glitazone, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Biguanide, Insulin-Sensibilatoren und Sulfonylharnstoff ein.

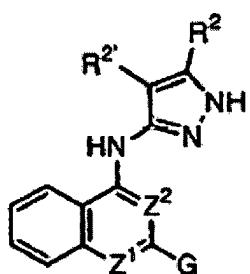
**[0072]** Andere Beispiele von Wirkstoffen, mit denen die Inhibitoren der vorliegenden Erfindung kombiniert werden können, schließen ohne Einschränkung chemotherapeutische Mittel oder andere antiproliferative Mittel wie Adriamycin, Dexamethason, Vincristin, Cyclophosphamid, Fluoruracil, Topotecan, Taxol, Interferone und Platinderivate ein; entzündungshemmende Mittel wie Corticosteroide, TNF-Blocker, IL-1 RA, Azathioprin, Cyclophosphamid und Sulfasalazin; immunomodulatorische und immunosuppressive Mittel wie Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin, Mycophenolat-Mofetil, Interferone, Corticosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin und Sulfasalazin; neurotrophe Faktoren wie Acetylcholinesterase-Inhibitoren, MAO-Inhibitoren, Interferone, Anti-Krampfmittel, Ionenkanalblocker, Riluzol und Anti-Parkinsonsche-Mittel; Mittel zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Betablocker, ACE-Inhibitoren, Diuretika, Nitrate, Kalziumkanalblocker und Statine; Mittel zur Behandlung von Lebererkrankungen wie Corticosteroide, Cholestyramin, Interferone und antivirale Mittel; Mittel zur Behandlung von Blutkrankheiten wie Corticosteroide, antileukämische Mittel und Wachstumsfaktoren und Mittel zur Behandlung von Immundefizienzstörungen wie Gamma-Globulin.

**[0073]** Diese zusätzlichen Wirkstoffe können getrennt von der Proteinkinase-Inhibitorhaltigen Zusammensetzung als Teil eines Mehrfachdosierungsplans verabreicht werden. Alternativ dazu können diese Wirkstoffe Teil einer Einfachdosierungsform sein, die mit dem Proteinkinase-Inhibitor der vorliegenden Erfindung in einer Einzelzusammensetzung vermischt ist.

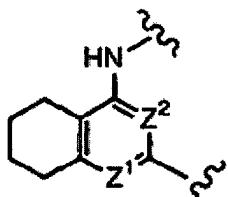
**[0074]** Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in alternativen tautomeren Formen vorkommen, wie in Tautomeren 1 und 2, die unten gezeigt werden. Sofern nicht anders angeführt, schließt die Darstellung eines der Tautomere das andere ein.



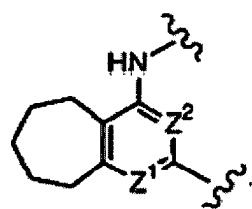
**[0075]**  $R^x$  und  $R^y$  (bei Position  $Z^3$  bzw.  $Z^4$ ) können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, der ein bipyklisches Ringsystem bereitstellt, das Ring A enthält. Bevorzugte  $R^x/R^y$ -Ringe schließen einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–2 Heteroatomen ein, wobei der  $R^x/R^y$ -Ring gegebenenfalls substituiert ist. Beispiele für Ring-A-Systeme werden unten durch die Verbindungen I-A bis I-DD gezeigt, wobei  $Z^1$  Stickstoff oder  $C(R^9)$  ist und  $Z^2$  Stickstoff oder  $C(H)$  ist.



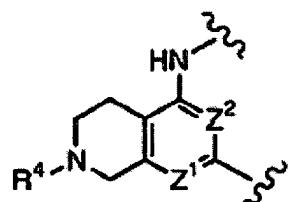
I-A



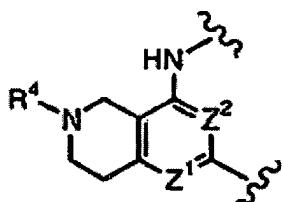
I-B



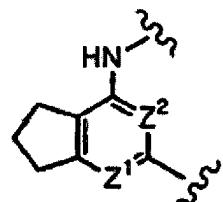
I-C



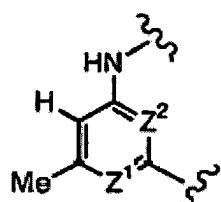
I-D



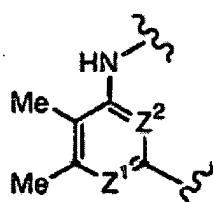
I-E



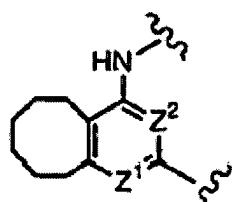
I-F



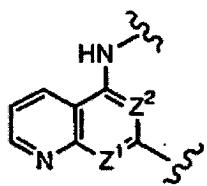
I-G



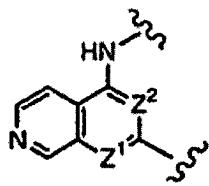
I-H



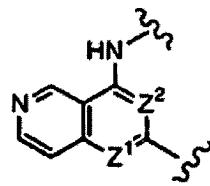
I-I



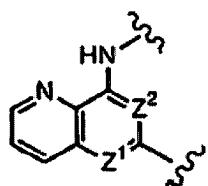
I-J



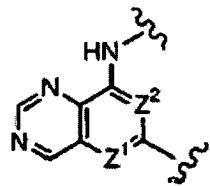
I-K



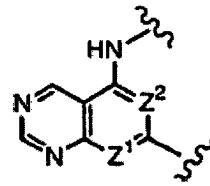
I-L



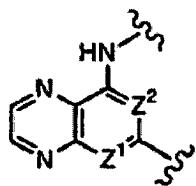
I-M



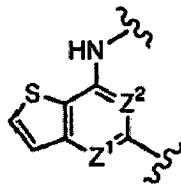
I-N



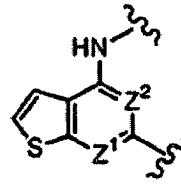
I-O



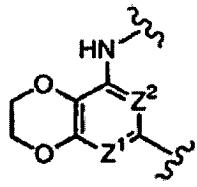
I-P



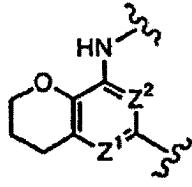
I-Q



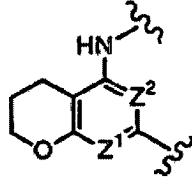
I-R



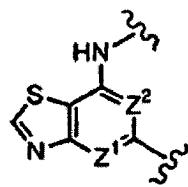
I-S



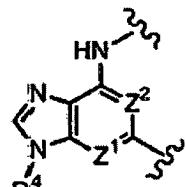
I-T



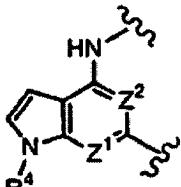
I-U



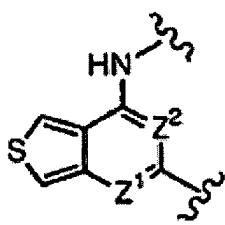
I-V



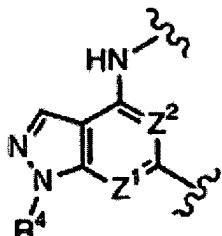
I-W



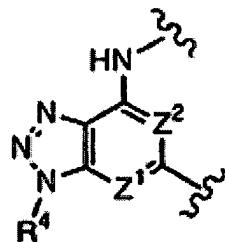
I-X



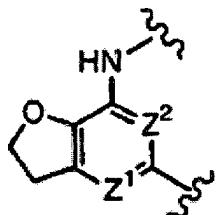
I-Y



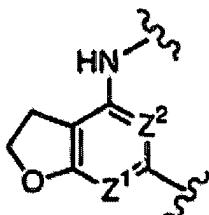
I-Z



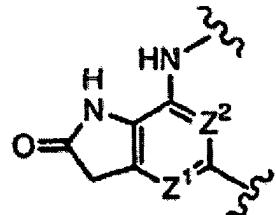
I-AA



I-BB



I-CC



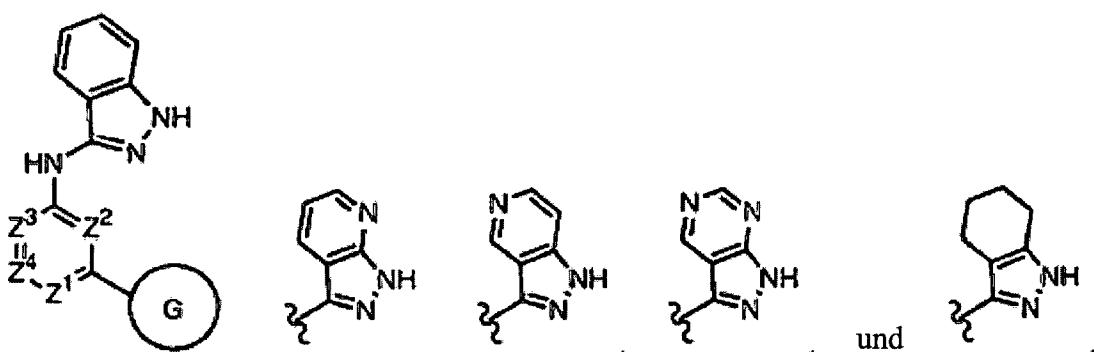
I-DD

**[0076]** Bevorzugte bipyklistische Ring-A-Systeme schließen I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L und I-M mehr bevorzugt Systeme I-A, I-B, I-C, I-F und I-H, und die am meisten bevorzugten I-A, I-B und I-H ein.

**[0077]** Im monozyklischen Ring-A-System, beinhalten bevorzugte  $R^x$ -Gruppen, wenn sie vorhanden sind, Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamin, Acetamido oder eine  $C_{1-4}$ -aliphatische Gruppe, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl oder t-Butyl. Bevorzugte  $R^y$ -Gruppen, beinhalten, wenn sie vorhanden sind,  $T-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  ist  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$  oder  $-OR$ . Beispiele des bevorzugten  $R^y$  schließen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Piperidinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wie beispielsweise Phenyl oder Halogen substituiertes Phenyl und Methoxymethyl.

**[0078]** Im bipyklistischen Ring-A-System, kann der Ring, der durch das Zusammenfassen von  $R^x$  und  $R^y$  gebildet wird, substituiert oder unsubstituiert sein. Geeignete Substituenten beinhalten  $-R$ , Halogen,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$ -Aliphat),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$ , wobei R und  $R^4$ , wie oben definiert sind. Bevorzugte  $R^x/R^y$ -Ring-Substituenten schließen  $-Halogen$ ,  $-R$ ,  $-OR$ ,  $-COR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-CN$  oder  $-N(R^4)_2$  mit ein, wobei R ein Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$ -aliphatische Gruppe ist.

**[0079]**  $R^2$  und  $R^2'$  können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, der ein bipyklistisches Ringsystem bereitstellt, das einen Pyrazol-Ring enthält. Bevorzugte kondensierte Ringe schließen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- und einen teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocyclo-Ring mit ein, wobei der beragte kondensierte Ring gegebenenfalls substituiert ist. Diese sind in der folgenden Formel I Verbindungen mit einem Pyrazol bipyklistischen enthaltenden Ringsystem veranschaulicht:

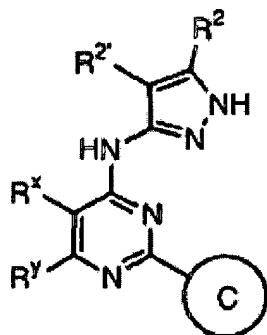


**[0080]** Bevorzugte Substituenten auf dem  $R^2/R^2'$ -kondensierten Ring umfassen einen oder mehrere der fol-

genden: -Halogen,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-3}\text{-Alkyl}$ ,  $-C_{1-3}\text{-Haloalkyl}$ ,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ ,  $-CO_2(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ ,  $-NHC(O)(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ ,  $-C(O)NH_2$  und  $-CO(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ , wobei das  $(C_{1-3}\text{-Alkyl})$  am meisten bevorzugt Methyl ist.

**[0081]** Wenn das Pyrazolring-System monozyklisch ist, schließen die bevorzugten  $R^2$ -Gruppen Wasserstoff,  $C_{1-4}\text{-Aliphat}$ , Alkoxy carbonyl, (un)substituiertes Phenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Phenylaminocarbonyl und (N-Heterocyclen)carbonyl mit ein. Zu Beispielen von solchen bevorzugten  $R^2$ -Substituenten zählen Methyl, Cyclopropyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Phenyl,  $CO_2H$ ,  $CO_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ ,  $CONHCH(CH_3)_2$ ,  $CONHCH_2CH=CH_2$ ,  $CONHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $CONHCH_2Ph$ ,  $CONH(Cyclohexyl)$ ,  $CON(Et)_2$ ,  $CON(CH_3)CH_2Ph$ ,  $CONH(n-C_3H_7)$ ,  $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ ,  $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CON(n-C_3H_7)_2$ ,  $CO(3\text{-methoxymethyl}pyrrolidin-1\text{-yl})$ ,  $CONH(3\text{-Tolyl})$ ,  $CONH(4\text{-Tolyl})$ ,  $CONHCH_3$ ,  $CO(Morpholin-1\text{-yl})$ ,  $CO(4\text{-Methylpiperazin-1\text{-yl}})$ ,  $CONHCH_2CH_2OH$ ,  $CONH_2$  und  $CO(Piperidin-1\text{-yl})$ . Eine bevorzugte  $R^2$ -Gruppe ist Wasserstoff.

**[0082]** Eine Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, welche besonders für die Behandlung von GSK3-vermittelten Erkrankungen nützlich ist, bezieht sich auf Verbindungen der Formel II:



**II**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei besagter Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig aus  $-R^1$  ausgewählt sind, wobei jede substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch  $-R^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6gliedrigen Ring mit 0–3 Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei dieser kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder  $-R^8$  substituiert ist;

$R^1$  ausgewählt ist aus -Halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $T\text{-}V\text{-}R^6$ , Phenyl, 5–6gliedrigem Heteroarylring, 5–6gliedrigem Heterocyclenring oder einer  $C_{1-6}$ -aliphatischen Gruppe, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclenringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

$R^x$  und  $R^y$  unabhängig aus  $T\text{-}R^3$  ausgewählt sind, oder  $R^x$  und  $R^y$  mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatome zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am genannten durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten kondensierten Ring durch Oxo oder  $T\text{-}R^3$  substituiert ist; und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am genannten durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten durch  $R^4$  substituiert ist;

$T$  eine Valenzbindung oder eine  $C_{1-4}$ Alkyliden-Kette ist;

$R^2$  und  $R^2$  unabhängig ausgewählt sind aus  $-R$ ,  $-T\text{-}W\text{-}R^6$  oder  $R^2$  und  $R^2$  mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildeten kondensierten Ring durch Halogen, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $-V\text{-}R^6$  substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am genannten  $R^2$  und  $R^2$  gebildeten Ring durch  $R^4$  substituiert ist;

$R^3$  ausgewählt ist aus  $-R$ , -Halogen,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , oder

-OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub> Aliphat, C<sub>6-10</sub>-Aryl, einem Heterarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocycliring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl- oder Heterarylring zu bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen bilden den genannten Ring, der an Ring C kondensiert ist;

V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> ist;

W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> ist;

jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heterarylring zu bilden;

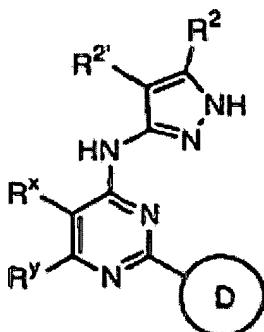
jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8 gliedrigen Heterocyclring oder Heterarylring zu bilden;

jedes R<sup>8</sup> unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls Substituenten aliphatischen C<sub>1-4</sub> Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>.

**[0083]** Wenn die R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> Gruppen der Formel II zusammengefasst sind, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann zählen zu den bevorzugten R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ringen ein 5-, 6-, 7- oder 8 gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei der besagte R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ring gegebenenfalls substituiert ist.

**[0084]** Dadurch wird ein bizyklisches Ringsystem bereitgestellt, das einen Pyrimidinring enthält.

**[0085]** Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel III:



### III

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bizyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteraryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der genannte Heteraryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heterarylring ist, -R<sup>5</sup> ein Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten Benzoring oder einen 5–8 gliedrigen Carbocyclring zu bilden, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten kondensierten Ring, durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1-4</sub> Alkylen-Kette ist;

$R^2$  und  $R^{2'}$  unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R<sup>6</sup>, oder  $R^2$  und  $R^{2'}$  mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am durch  $R^2$  und  $R^{2'}$  gebildeten kondensierten Ring durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am durch  $R^2$  und  $R^{2'}$  gebildeten Ring durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

$R^3$  ausgewählt ist aus -R, -Halogen, =O, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR; -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1–6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten Gruppe, die aus C<sub>1–6</sub> aliphatisch, C<sub>6–10</sub>-Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen gewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1–6</sub> aliphatisch), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt ist oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1–6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

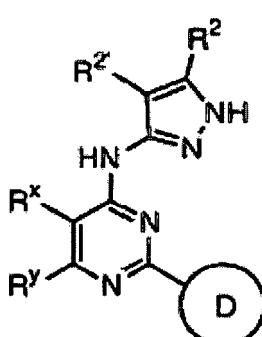
V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- ist;

W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)- ist;

jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1–4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und

jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten aliphatischen C<sub>1–6</sub> Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen die am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffzusammengefasst sind um einen 5–8 gliedrigen Heterocyclring oder Heteroarylring zu bilden.

**[0086]** Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IV:



**IV**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bizyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der genannte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R<sup>5</sup> Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig ausgewählt sind aus T-R<sup>3</sup> oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8 gliedrigen Ring mit 1–3 Ringheteroatomen, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch T-R<sup>3</sup> und jeder

beliebige substituierbare Stickstoff am besagten Ring durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkyliden-Kette ist;

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R<sup>6</sup>, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ringheteroatomen ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel zu bilden, wobei der besagte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> ausgewählt sind;

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus -R, -Halogen, =O, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR; -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub> Aliphat, C<sub>6-10</sub>-Aryl, einem Heteroarylring mit 5-10 Ringatomen oder einem Heterocycliring mit 5-10 Ringatomen ausgewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder zwei R<sup>4</sup> sind am selben Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, Oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- ist;

W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)- ist;

jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst um einen 5-6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und

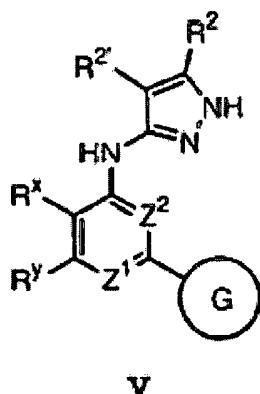
jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocyclring oder Heteroaryl zu bilden.

**[0087]** Zu bevorzugten monozyklischen Ringen des Rings D der Formel IV zählen substituierte und unsubstituierte Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl- und Morpholinylringe. Bevorzugte bizyklische Ringe des Rings D der Formel IV schließen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinolinyl, Chinolinyl und Naphthyl ein. Beispiele für mehr bevorzugte bizyklische Ringe des Rings D schließen Naphthyl und Isochinolinyl ein.

**[0088]** Zu den bevorzugten Substituenten am Ring D der Formel IV zählen Halogen, Oxo, CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -SR, -OR, -C(O)R oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die aus einem 5-6 gliedrigem Heterocycl, einem C<sub>6-10</sub>Aryl oder einem C<sub>1-6</sub> Aliphat ausgewählt ist. Zu mehr bevorzugten R<sup>5</sup>-Substituenten gehören -Halogen, -CN, -Oxo, -SR, -OR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, ausgewählt aus einem 5-6 gliedrigem Heterocycl, C<sub>6-10</sub>Aryl oder einem C<sub>1-6</sub> Aliphat. Beispiele für Ring-D-Substituenten schließen -OH, Phenyl, Methyl, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, Pyrrolidinyl, OPh, CF<sub>3</sub>, C≡sCH, Cl, Br, F, I, NH<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, i-Propyl, tert-Butyl, SEt, OMe, N(Me)<sub>2</sub>, Methylendioxy und Ethylendioxy ein.

**[0089]** Wenn die R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> Gruppen der Formel IV zusammengefasst sind, um einen kondensierten Ring zu bilden, zählen zu den bevorzugten R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ringen ein 5-, 6-, 7- oder 8-gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 1-2 Heteroatomen. Dadurch wird ein bizyklisches Ringsystem bereitgestellt, das den Pyrimidinring enthält.

**[0090]** Eine weitere Ausführungsform dieser Erfindung betrifft Verbindungen der Formel V:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Z<sup>1</sup> N, CR<sup>a</sup> oder CH ist und Z<sup>2</sup> N oder CH ist, vorausgesetzt, dass eines von Z<sup>1</sup> und Z<sup>2</sup> Stickstoff ist;  
G Ring C oder Ring D ist.

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei genannte Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, wobei jede beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition auf Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6gliedrigen Ring der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, zu bilden, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert ist; Ring D ein 5–7gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10gliedriger bizyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der genannte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann -R<sup>5</sup> ein Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, einem 5–6gliedrigem Heteroarylring, einem 5–6gliedrigem Heterocyclring oder einer C<sub>1–6</sub>-aliphatischen Gruppe, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die besagte C<sub>1–6</sub> aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den genannten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig ausgewählt sind aus T-R<sup>3</sup>, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, zu bilden wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am besagten kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1–4</sub>-Alkyliden-Kette ist;

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>' unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>' sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>', durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am besagten Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>', durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1–6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

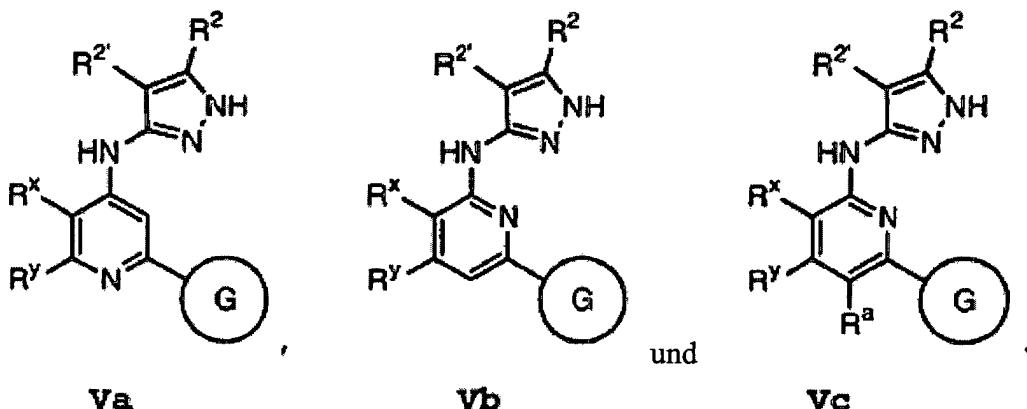
jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die aus C<sub>1–6</sub> Aliphat, C<sub>6–10</sub>Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1–6</sub> Aliphat), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt ist oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff sind zusammengefasst, um einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

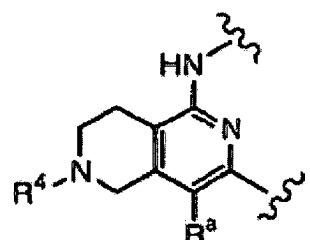
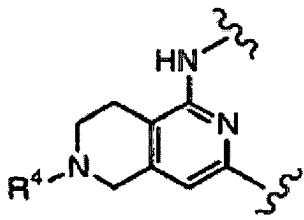
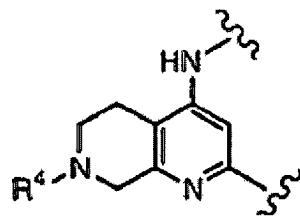
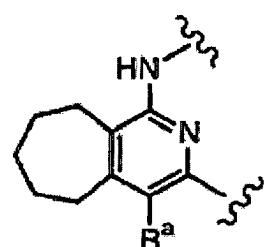
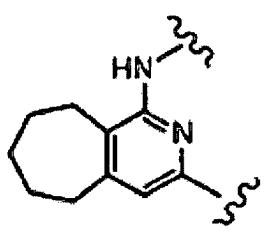
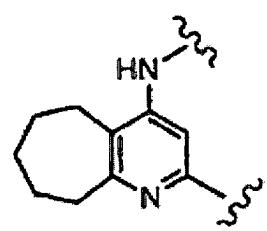
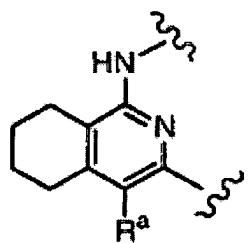
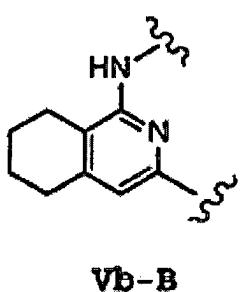
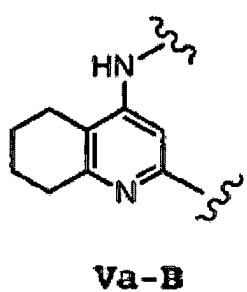
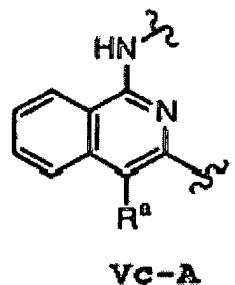
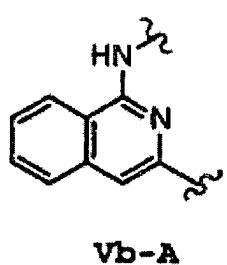
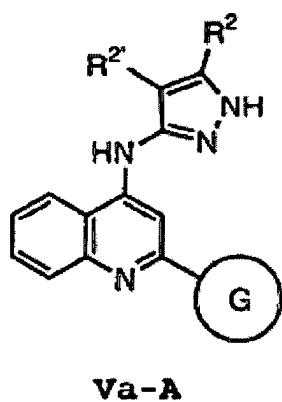
jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter

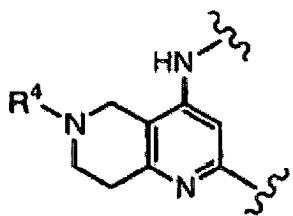
$C_{1-6}$  Aliphat),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ -,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst den genannten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;  
 V  $-O$ -,  $-S$ -,  $-SO$ -,  $-SO_2$ -,  $-N(R^6)SO_2$ -,  $-SO_2N(R^6)$ -,  $-N(R^6)$ -,  $-CO$ -,  $-CO_2$ ,  $-N(R^6)CO$ -,  $-N(R^6)C(O)O$ -  
 $-N(R^6)CON(R^6)$ -,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)$ -,  $-N(R^6)N(R^6)$ -,  $-C(O)N(R^6)$ -,  $-OC(O)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2O$ -,  $-C(R^6)_2S$ -,  $-C(R^6)_2SO$ -  
 $-C(R^6)_2SO_2$ -,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$ -,  
 $-C(R^6)=NN(R^6)-C(R^6)=N-O$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ - oder  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$ - ist;  
 W  $-C(R^6)_2O$ -,  $-C(R^6)_2S$ -,  $-C(R^6)_2SO$ -,  $-C(R^6)_2SO_2$ -,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)$ -,  $-CO$ -,  $-CO_2$ -,  $-C(R^6)OC(O)$ -  
 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$ -,  $-C(R^6)=NN(R^6)$ -,  $-C(R^6)=N-O$ -,  
 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$ - oder  $-CON(R^6)$ - ist;  
 jedes  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-4}$ -aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–6gliedrigen Heterocyclen- oder Heteroarylring zu bilden;  
 jedes  $R^7$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst um, einen 5–8gliedrigen Heterocyclen- oder Heteroarylring zu bilden;  
 jedes  $R^8$  unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)N(R^6)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CON(R^6)_2$  oder  $-CO_2R^6$  und  
 $R^a$  ausgewählt ist aus Halogenen,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  
 $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphat),  
 $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-OC(=O)N(R^4)_2$  oder ei-  
 ner gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus  $C_{1-6}$  Aliphat,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclenring mit 5–10 Ringatomen.

**[0091]** Verbindungen der Formel V können dargestellt werden, indem  $Z^1$  und  $Z^2$  wie unten gezeigt spezifiziert werden:

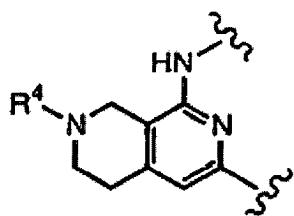


**[0092]** Wenn die  $R^x$ - und  $R^y$ -Gruppen der Formel V zusammengefasst sind, um einen kondensierten Ring zu bilden, zählen zu bevorzugten  $R^x/R^y$ -Ringe ein 5-, 6-, 7- oder 8-gliedriger, ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei besagter  $R^x/R^y$ -Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dieser liefert ein bizyklisches Ringsystem, das einen Pyridinring beinhaltet. Beispiele bevorzugter bizyklischer Ringsysteme der Formel V sind unten gezeigt.

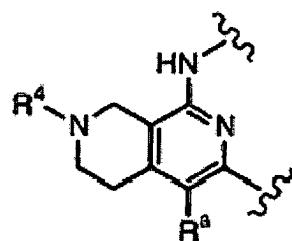




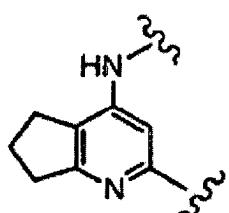
Va-E



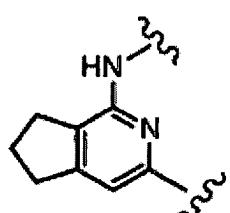
Vb-E



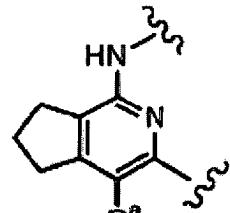
Vc-E



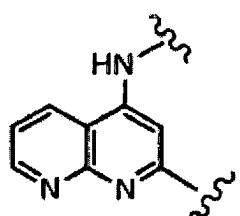
Va-F



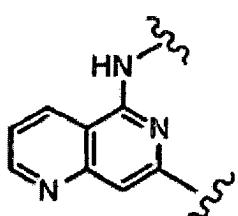
Vb-F



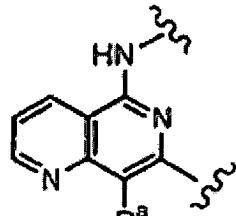
Vc-F



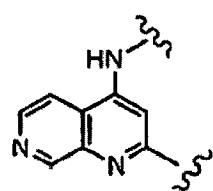
Va-J



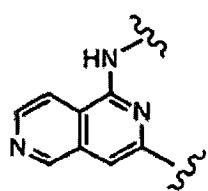
Vb-J



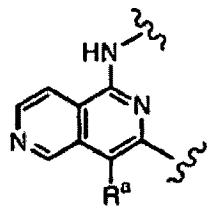
Vc-J



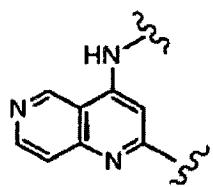
Va-K



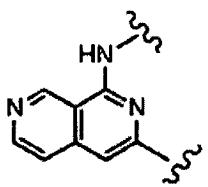
Vb-K



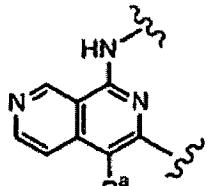
Vc-K



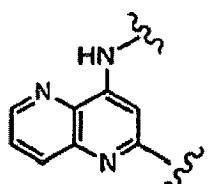
Va-L



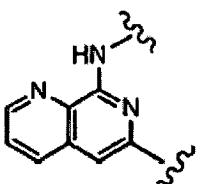
Vb-L



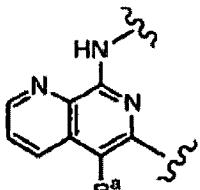
Vc-L



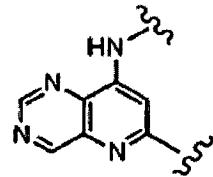
Va-M



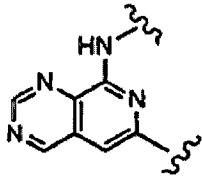
Vb-M



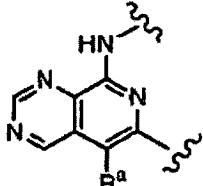
Vc-M



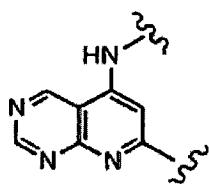
Va-N



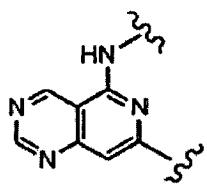
Vb-N



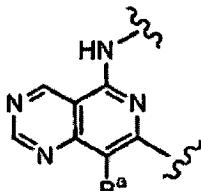
Vc-N



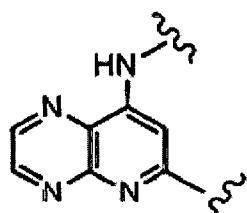
Va-O



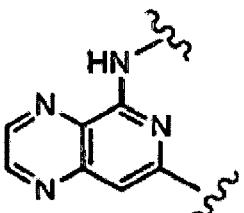
Vb-O



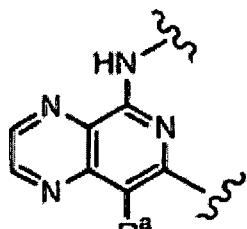
Vc-O



Va-P



Vb-P



Vc-P

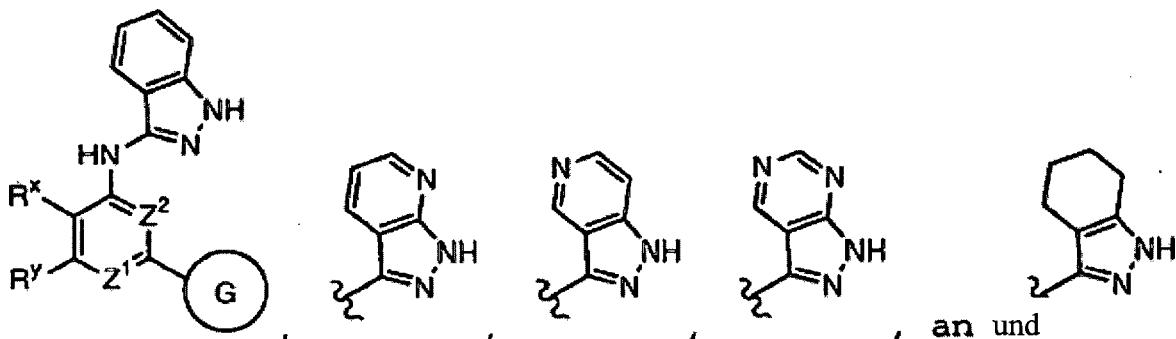
[0093] Mehr bevorzugte bizyklische Ringsysteme der Formel V umfassen Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B,

Vc-B, Va-D, Vb-D, Vc-D, Va-E, Vb-E, Vc-E, Va-J, Vb-J, Vc-J, Va-K, Vb-K, Vc-K, Va-L, Vb-L, Vc-L, Va-M, Vb-M und Vc-M, am meisten bevorzugt Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B und Vc-B.

**[0094]** In den monozyklischen Pyridinringssystemen der Formel V, schließen bevorzugte  $R^x$ -Gruppen Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido oder eine  $C_{1-4}$ -aliphatische Gruppe wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl oder t-Butyl ein. Bevorzugte  $R^y$ -Gruppen beinhalten  $T-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und  $R^3$  ist -R,  $-N(R^4)_2$  oder -OR. Wenn  $R^3$  -R oder -OR ist, dann ein bevorzugtes R eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die ausgewählt ist, aus einem  $C_{1-6}$ -Aliphat, Phenyl- oder einem 5-6-gliedrigen Heteraryl- oder Heterocyclring. Beispiele von bevorzugtem  $R^y$  schließen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Piperidinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkyl- oder Dialkylamin, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wie Phenyl oder mit Halogen- substituiertes Phenyl und Methoxymethyl ein.

**[0095]** In dem bipyklischen Ringsystem der Formel V kann der Ring, der durch die Zusammenfassung von  $R^x$  und  $R^y$  gebildet ist, substituiert oder unsubstituiert sein. Geeignete Substituenten umfassen -R, Halogen, -OR,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$ -Aliphat),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$ , wobei R und  $R^4$  wie oben definiert sind. Bevorzugte  $R^x/R^y$ -Ring-Substituenten schließen -Halogen, -R, -OR, -COR,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-CN$  oder  $N(R^4)_2$  ein, wobei R eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$ -aliphatische Gruppe ist.

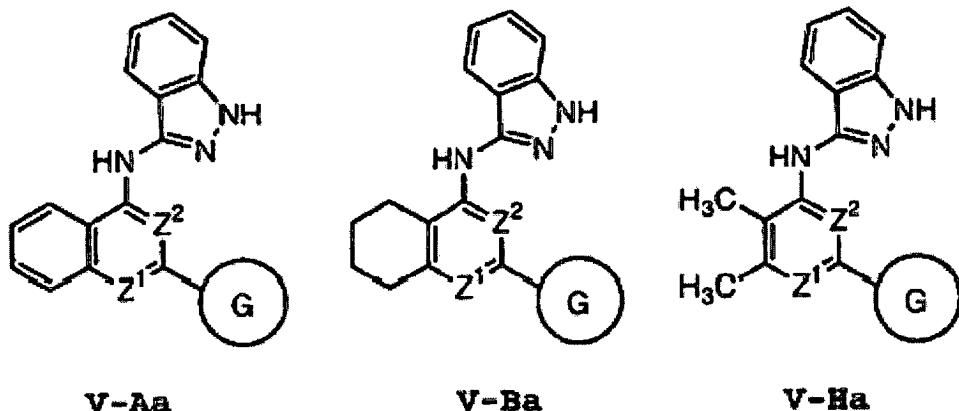
**[0096]** Die  $R^2$ - und  $R^2'$ -Gruppen der Formel V können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu formen, um dadurch einen bipyklischen Ring mit einem Pyrazolring bereitzustellen. Bevorzugte kondensierte Ringe schließen Benzol-, Pyrido-, Pyrimido- und einen teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring ein. Diese werden in den folgenden Formel V-Verbindungen mit einem Pyrazol enthaltenden bipyklischen Ringsystem dargestellt:



**[0097]** Bevorzugte Substituenten am  $R^2/R^2'$ -kondensierten Ring der Formel V umfassen einen oder mehrere der folgenden: -Halogen,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-C_{1-4}$ -Haloalkyl,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-CO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-NHC(O)(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-C(O)NH_2$  und  $-CO(C_{1-4}$ -Alkyl), wobei das ( $C_{1-4}$ -Alkyl) eine gerade, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist. Vorzugsweise ist die ( $C_{1-4}$ -Alkyl)-Gruppe Methyl.

**[0098]** Wenn das Pyrazolringsystem monozyklisch ist, schließen bevorzugte  $R^2$ -Gruppen Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Aliphat, Alkoxy carbonyl, (un)substituiertes Phenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Phenylaminocarbonyl und (N-Heterocyclring)carbonyl ein. Beispiele solcher bevorzugter  $R^2$ -Substituenten umfassen Methyl, Cyclopropyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Phenyl,  $CO_2H$ ,  $CO_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ ,  $CONHCH(CH_3)_2$ ,  $CONHCH_2CH=CH_2$ ,  $CONHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $CONHCH_2Ph$ ,  $CONH$ (Cyclohexyl),  $CON(Et)_2$ ,  $CON(CH_3)CH_2Ph$ ,  $CONH(n-C_3H_7)$ ,  $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ ,  $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CON(n-C_3H_7)_2$ ,  $CO(3-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)$ ,  $CONH(3-Tolyl)$ ,  $CONH(4-Tolyl)$ ,  $CONHCH_3$ ,  $CO(Morpholin-1-yl)$ ,  $CO(4-Methylpiperazin-1-yl)$ ,  $CONHCH_2CH_2OH$ ,  $CONH_2$  und  $CO$  (Piperidin-1-yl). Eine bevorzugte  $R^2$ -Gruppe ist Wasserstoff.

**[0099]** Mehr bevorzugte Ringsysteme der Formel V sind die folgenden, die wie oben beschrieben substituiert sein können, wobei  $R^2$  und  $R^2'$  mit dem Pyrazolring zusammengefasst sind, um einen gegebenenfalls substituierten Indazolring zu bilden; und  $R^x$  und  $R^y$  sind jeweils Methyl, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit dem Pyridinring zusammengefasst, um einen gegebenenfalls Substituenten Chinolin-, Isochinolin-, Tetrahydrochinolin- oder Tetrahydroisochinolinring zu bilden:



**[0100]** Wenn G Ring C ist, dann sind bevorzugte Formel V-Ring-C-Gruppen Phenyl und Pyridinyl. Wenn zwei benachbarte Substituenten am Ring C zusammengefasst sind, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann ist Ring C in einem bizyklischen Ringsystem enthalten. Bevorzugte kondensierte Ringe schließen einen Benzo- oder Pyridoring ein. Solche Ringe sind vorzugsweise an Ortho- und Metapositionen des Rings C kondensiert. Beispiele solcher bevorzugter bizyklischer Ring-C-Systeme umfassen Naphthyl und Isochinoliny. Bevorzugte R<sup>1</sup>-Gruppen umfassen -Halogen, -eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub>-aliphatische Gruppe, Phenyl, -COR<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -OC(O)NH<sub>2</sub> oder NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. Wenn R<sup>1</sup> eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub>-aliphatische Gruppe ist, sind die am meisten bevorzugten wahlweisen Substituenten Halogen. Beispiele von bevorzugten R<sup>1</sup>-Gruppen schließen -CF<sub>3</sub>, -Cl, -F, -CN, -COCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cyclohexyl, t-Butyl, Isopropyl, Cyclopropyl, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -NHCOC<sub>3</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, und -OCF<sub>3</sub> ein.

**[0101]** Bevorzugte R<sup>5</sup>-Substituenten am Ring C, wenn vorhanden, -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, gegebenenfalls eine substituierte C<sub>1-6</sub>-aliphatische Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> und -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R ein. Mehr bevorzugte R<sup>5</sup>-Substituenten umfassen -Cl, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), -N(C<sub>1-4</sub>-Aliphat)<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), C<sub>1-4</sub>-Aliphat und -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Aliphat). Beispiele solcher bevorzugter R<sup>5</sup>-Substituenten umfassen -Cl, F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -OEt, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl und -CO<sub>2</sub>Et.

**[0102]** Wenn G Ring D ist, schließen bevorzugte Formel V-Ring-D-monozyklische Ringe substituierte und unsubstituierte Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl- und Morpholinylringe ein. Wenn zwei benachbarte Substituenten auf Ring D zusammengefasst sind, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann ist das Ring-D-System bizyklisch. Bevorzugte Formel V-Ring-D-bizyklische Ringe umfassen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinoliny, Chinoliny und Naphthyl. Beispiele für mehr bevorzugte bizyklische Ring-D-Systeme umfassen Naphthyl und Isochinoliny.

**[0103]** Bevorzugte Substituenten am Ring D der Formel V umfassen einen oder mehrere der folgenden: Halogen, Oxo, CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -SR, -OR, -C(O)R oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, ausgewählt aus einem 5-6-gliedrigen Heterocyclen einem C<sub>6-10</sub>-Aryl oder einem C<sub>1-6</sub>-Aliphat. Mehr bevorzugte Ring-D-Substituenten schließen -Halogen, -CN, -Oxo, -SR, -OR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, ausgewählt aus einem 5-6-gliedrigen Heterocyclen, C<sub>6-10</sub>-Aryl oder einem C<sub>1-6</sub>-Aliphat ein. Beispiele von Ring-D-Substituenten umfassen -OH, Phenyl, Methyl, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, Pyrrolidinyl, OPh, CF<sub>3</sub>, C=CH, Cl, Br, F, I, NH<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, i-Propyl, tert-Butyl, SEt, OMe, N(Me)<sub>2</sub>, Methylendioxy und Ethylendioxy.

**[0104]** Bevorzugte Formel V-Verbindungen haben eine oder mehrere, vorzugsweise alle der Eigenschaften, die ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus:

a) Ring C ist ein Phenyl- oder Pyridinylring, gegebenenfalls durch -R<sup>5</sup> substituiert, wobei, wenn Ring C und zwei darauf benachbarte Substituenten davon ein bizyklisches System bilden, dann das bizyklische Ring-System aus einem Naphthyl-, Chinoliny oder Isochinolinyring ausgewählt ist und R<sup>1</sup>-Halogen, eine substituierte C<sub>1-6</sub>-aliphatische Gruppe, Phenyl, -COR<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -OC(O)NH<sub>2</sub> oder -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl-, Isochinoliny-, Chinoliny- oder Naphthylring;

b)  $R^x$  ist Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Aliphat und  $R^y$  ist  $T-R^3$ , oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen gegebenenfalls Substituierten 5–7-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–2-Ring-Stickstoffen zu bilden; und

c)  $R^2$  ist Wasserstoff und  $R^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer  $C_{1-6}$ -aliphatischen Gruppe ausgewählt sind, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen Substituenten oder unsubstituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

**[0105]** Mehr bevorzugte Verbindungen der Formel V haben eine oder mehrere, vorzugsweise alle der Eigenschaften, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

a) Ring C ist ein Phenyl- oder Pyridinylring, der gegebenenfalls durch  $-R^5$  substituiert ist, wobei, wenn Ring C und zwei darauf benachbarte Substituenten ein bipyklisches Ringsystem bilden, dann das bipyklische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $R^1$  ist -Halogen, eine  $C_{1-6}$ -haloaliphatische Gruppe, eine  $C_{1-6}$ -aliphatische Gruppe, Phenyl oder -CN ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

b)  $R^x$  ist Wasserstoff oder Methyl und  $R^y$  ist -R,  $N(R^4)_2$  oder -OR, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzolring oder einen 5–7-gliedrigen teilweise ungesättigten Carbocycloring zu formen, wobei besagter Benzo- oder Carbocycloring gegebenenfalls substituiert ist mit -R, -Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

c)  $R^2$  ist Wasserstoff und  $R^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die aus Aryl oder einer  $C_{1-6}$ -aliphatischen Gruppe ausgewählt ist oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen Substituenten oder unSubstituenten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und

d) Ring D ist substituiert durch Oxo oder  $R^5$ , wobei jedes  $R^5$  individuell ausgewählt ist aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, einer gegebenenfalls Substituenten  $C_{1-6}$ -aliphatischen Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R.

**[0106]** Am meisten bevorzugte Verbindungen der Formel V haben eine oder mehrere, vorzugsweise alle der Eigenschaften, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

a) Ring C ist ein Phenyl- oder Pyridinylring, der gegebenenfalls durch  $-R^5$  substituiert ist, wobei, wenn Ring C und zwei darauf benachbarte Substituenten ein bipyklisches Ringsystem bilden, dann das bipyklische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $R^1$  ist -Halogen, eine  $C_{1-4}$ -aliphatische Gruppe, die gegebenenfalls mit Halogen oder -CN substituiert ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

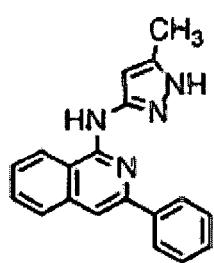
b)  $R^x$  ist Wasserstoff oder Methyl und  $R^y$  ist Methyl, Methoxymethyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Gruppe, die aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Piperidinyl oder Phenyl ausgewählt sind, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzoring oder einen 6-gliedrigen teilweise ungesättigten Carbocycloring zu formen, der gegebenenfalls mit Halogen, CN, Oxo,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, ( $C_{1-6}$  Alkyl) carbonyl ( $C_{1-6}$ -Alkyl)sulfonyl, Mono- oder Dialkylamino, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyloxy oder einem 5–6-gliedrigen Heteroaryl substituiert ist;

c)  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls substituiert ist mit -Halogen, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>1-4</sub>-Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CO(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), wobei das (C<sub>1-4</sub>-Alkyl) eine gerade, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist; und

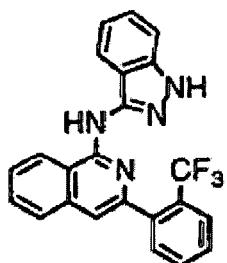
d) Ring D ist substituiert durch Oxo oder  $R^5$ , wobei jedes  $R^5$  unabhängig ausgewählt ist aus -Cl, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), -N(C<sub>1-4</sub>-Aliphat)<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), C<sub>1-4</sub>-Aliphat und -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Aliphat).

**[0107]** Repräsentative Verbindungen der Formel V sind in Tabelle 4 unten dargelegt.

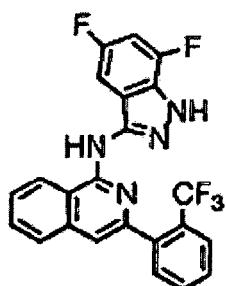
Tabelle 4



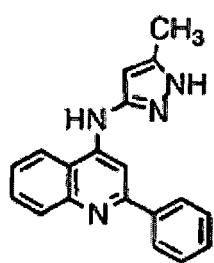
V-1



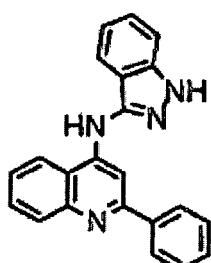
V-2



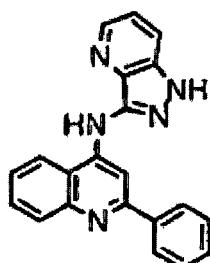
V-3



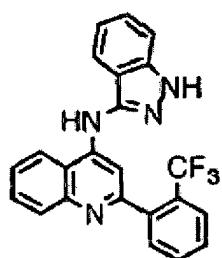
V-4



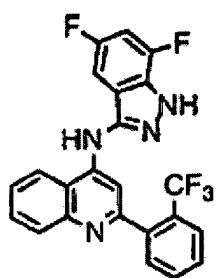
V-5



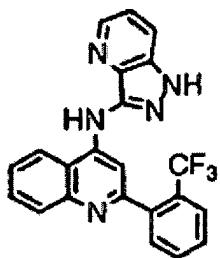
V-6



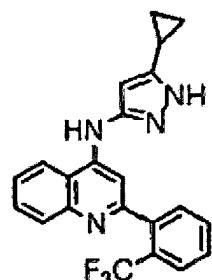
V-7



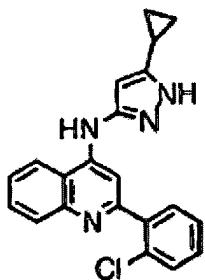
V-8



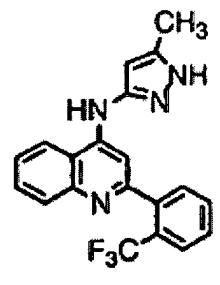
V-9



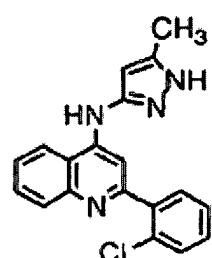
V-10



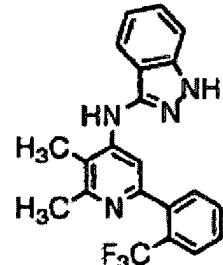
V-11



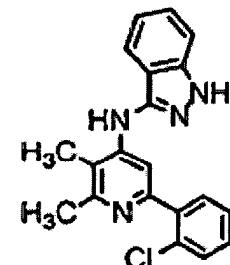
V-12



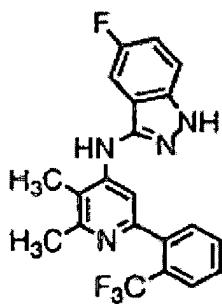
V-13



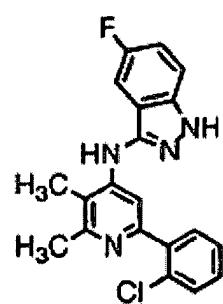
V-14



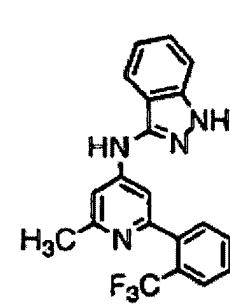
V-15



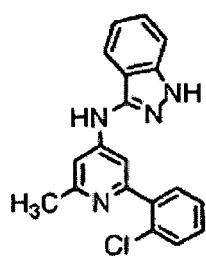
V-16



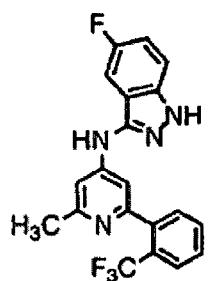
V-17



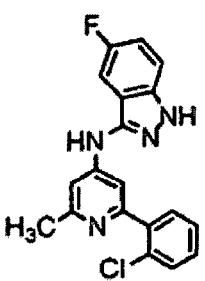
V-18



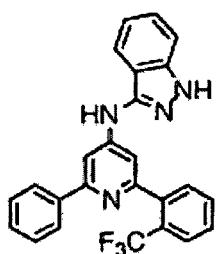
v-19



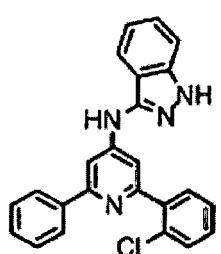
V-20



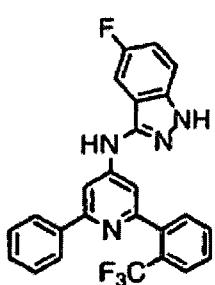
V-21



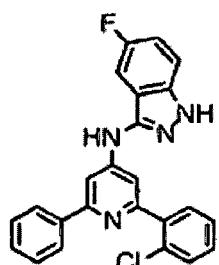
V-22



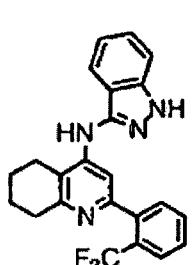
V-23



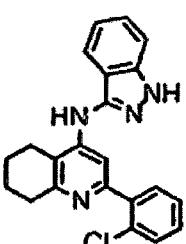
V-24



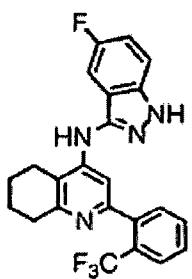
V-25



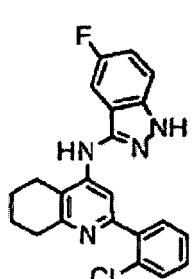
V-26



V-27



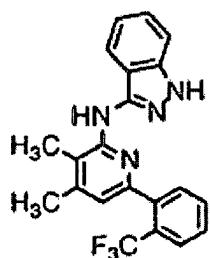
V-28



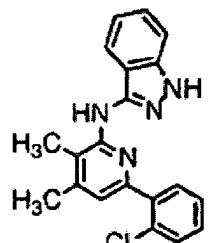
V-29



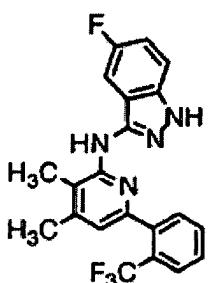
V-30



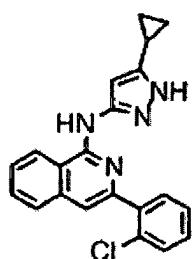
V-31



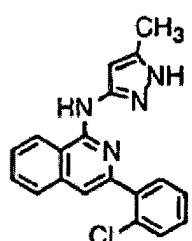
V-32



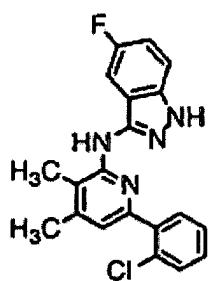
V-33



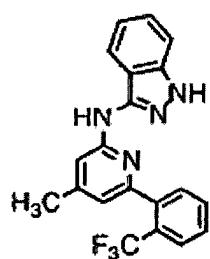
V-34



V-35



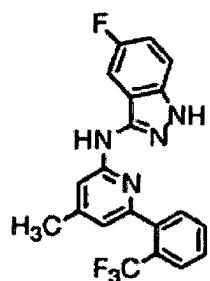
V-36



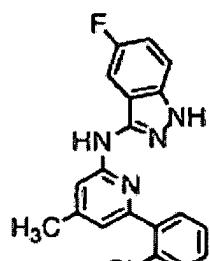
V-37



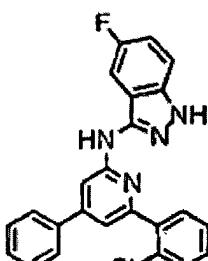
V-38



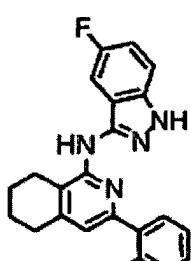
v-39



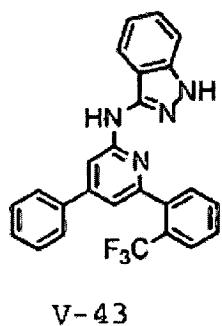
W 40



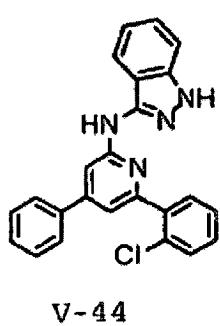
11 61



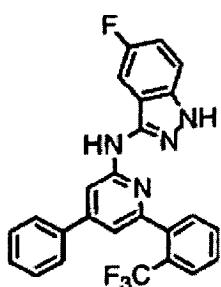
W 13



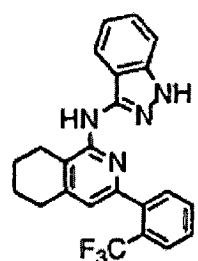
V-43



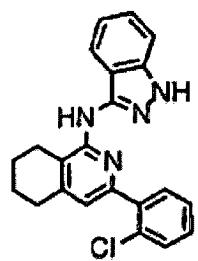
V-44



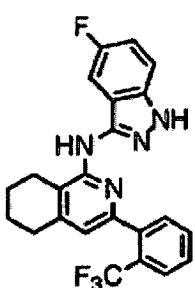
V-45



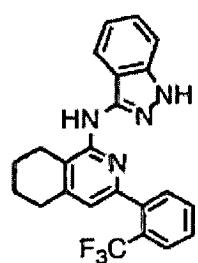
V-46



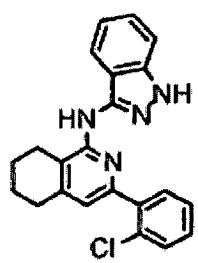
V-47



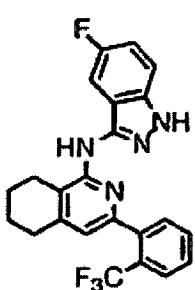
V-48



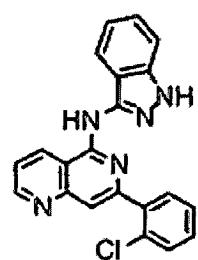
V-49



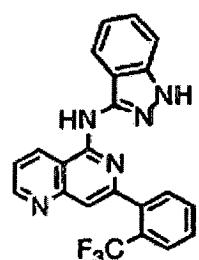
V-50



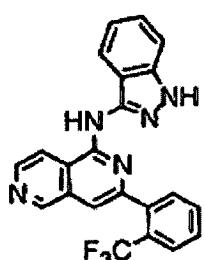
v-51



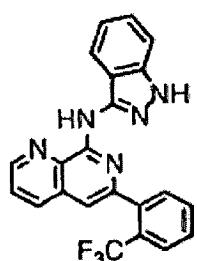
V-52



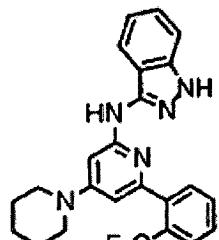
V-53



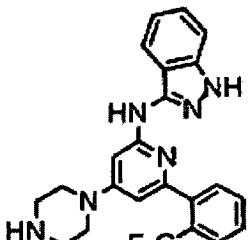
V-54



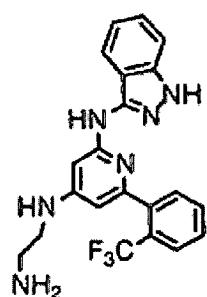
V-55



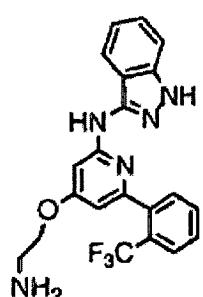
V-56



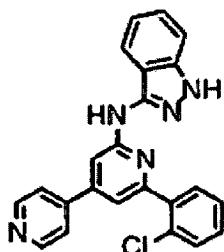
V-57



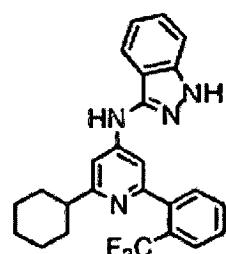
V-58



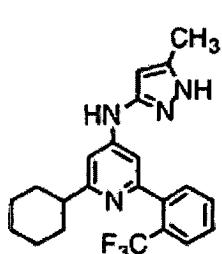
V-59



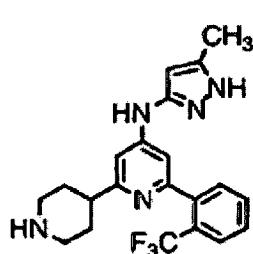
V-60



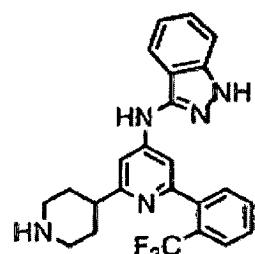
V-61



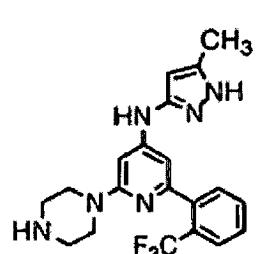
V-62



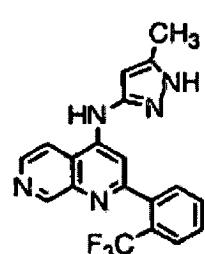
V-63



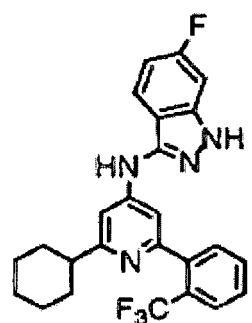
V-64



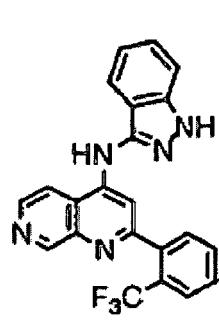
V-65



V-66



V-67



V-68

**[0108]** In einer anderen Ausführungsform bietet diese Erfindung eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel V und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält.

**[0109]** Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel V aufweist, zur Verwendung zum Inhibieren der GSK-3-Aktivität in einem Patienten.

**[0110]** Ein anderer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel V aufweist, zur Verwendung zum Behandeln einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem GSK-3-Inhibitor gelindert wird.

**[0111]** Ein anderer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel V enthält, zur Verwendung beim Verbessern der Glycogensynthese und/oder Senken der Blutzuckerspiegel in einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für diabetische Patienten nützlich.

**[0112]** Ein anderer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel V enthält zur Verwendung zum Inhibieren der Produktion von hyperphosphoryliertem Tau-Protein in einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für das Anhalten oder Verlangsamten des Fortschreitens der Alzheimer-Krankheit nützlich.

**[0113]** Ein anderer Aspekt betrifft sich auf eine Zusammensetzung, die eine Zusammensetzung der Formel V enthält zur Verwendung um Inhibieren der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin in einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für die Behandlung von Schizophrenie nützlich.

**[0114]** Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel V enthält, zur Verwendung zum Inhibieren der Aurora-Aktivität bei einem Patienten.

**[0115]** Ein anderer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel V enthält, zur Verwendung zum Behandeln einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem Aurora-Inhibitor gelindert wird. Dieser Aspekt ist besonders für die Behandlung von Krebs, wie Kolon-, Eierstock- oder Brustkrebs nützlich.

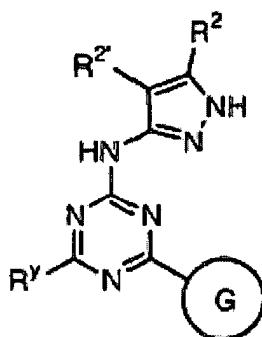
**[0116]** Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel V enthält, zur Verwendung zum Inhibieren der CDK-2-Aktivität bei einem Patienten.

**[0117]** Ein anderer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel V enthält zur Verwendung zum Behandeln einer Krankheit zu behandeln, die durch die Behandlung mit einem CDK-2-Inhibitor gelindert wird. Dieser Aspekt ist besonders nützlich für die Behandlung von Krebs, der Alzheimer-Krankheit, Restenose, Angiogenese, Glomerulonephritis, des Zytomegalievirus, HIV, Herpes, Psoriasis, Atherosklerose, Alopecia, sowie Autoimmuner-Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis.

**[0118]** Eine anderes Verfahren betrifft die Inhibierung der GSK-3-, Aurora- oder CDK-2-Aktivität in einem biologischen Probe, welches Verfahren das in Kontaktbringen der biologischen Probe mit dem GSK-3- oder Aurora-Inhibitor der Formel V oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon Menge aufweist, die wirksam ist GSK-3, Aurora oder CDK-2 zu inhibieren.

**[0119]** Jeder der vorgenannten Aspekte, der sich auf die Inhibierung der GSK-3, Aurora oder CDK-2 oder die Behandlung einer dadurch gelinderten Krankheit bezieht, wird vorzugsweise mit einer bevorzugten Verbindung der Formel V ausgeführt, wie oben beschrieben.

**[0120]** Eine andere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, bezieht sich auf Verbindungen der Formel VI:

**VI**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei genannter Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, wobei jede beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten 5–6 gliedrigen oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert ist;

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bipyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der genannte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann -R<sup>5</sup> ein Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5–6 gliedrigem Heteroarylring, 5–6 gliedrigem Heterocyclring oder einer C<sub>1–6</sub> aliphatischen -Gruppe, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig von Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die C<sub>1–6</sub>-aliphatische Gruppe gegebenenfalls aus Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

R<sup>y</sup> T-R<sup>3</sup> ist;

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1–4</sub>Alkyliden-Kette ist;

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff auf dem besagten kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff besagten Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

R<sup>3</sup> eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, ausgewählt aus C<sub>1–6</sub> Aliphat, C<sub>3–10</sub> Carbocycl, C<sub>6–10</sub> Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen;

jedes Runabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten Gruppe, die aus C<sub>1–6</sub> Aliphat, C<sub>6–10</sub> Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1–6</sub> Aliphat), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt ist oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1–6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- ist;

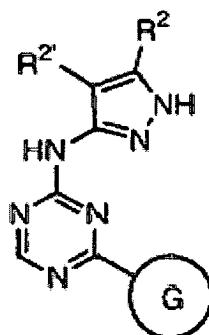
W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O--C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)- ist;

jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind um einen 5-6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5-8 gliedrigen Heterocyclring oder Heteroarylring zu bilden; und

jedes R<sup>8</sup> unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>.

**[0121]** Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel VIa:

**VIa**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei besagter Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, jede beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5-6 gliedrigen Ring mit 0-3 Heteroatome ausgewählt aus Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei der besagte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R<sup>B</sup> substituiert ist;

Ring D ein 5-7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bizyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der besagte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1-4 Ring-Heteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann -R<sup>5</sup> ein Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>1</sup> aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5-6 gliedrigem Heteroarylring, 5-6 gliedrigem Heterocyclring oder einer C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe ausgewählt ist, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig von Halogen, Oxo oder -R<sup>B</sup> ausgewählt sind, wobei die C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

T eine Valenzbindung, oder eine C<sub>1-4</sub> Alkylen-Kette ist;

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>' mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5-8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, zu bilden wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am besagten kondensierten Ring, der durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>' gebildet ist, durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist und jeder substituierbare Stickstoff am besagten Ring, der durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>' gebildet ist durch R<sup>4</sup> substituiert ist; jedes R wird unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub> Aliphat, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroarylring mit 5-10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5-10 Ringatomen ausgewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5-8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes  $R^5$  unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst den besagtem Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>) ist;

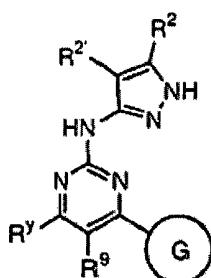
W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>) oder -CON(R<sup>6</sup>)- ist;

jedes  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-4</sub>-aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5-6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes  $R^7$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-6</sub>-aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^7$  am gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5-8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und

jedes  $R^8$  unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-4</sub>-aliphatischen Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>.

**[0122]** Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel VII:

**VII**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei besagter Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, jede beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5-6 gliedrigen Ring zu bilden, der 0-3 Heteroatome besitzt, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der besagte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert ist; Ring D ein 5-7gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10gliedriger bizyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der besagte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1-4 Ringheteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R<sup>5</sup> ein Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5-6 gliedrigem Heteroarylring, 5-6 gliedrigem Heterocyclring oder einer C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

RY ist Wasserstoff oder T-R<sup>3</sup>;

T eine Valenzbindung, Wasserstoff oder eine C<sub>1-4</sub>Alkyliden-Kette ist;

R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind,

wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am besagten kondensierten Ring, gebildet durch  $R^2$  und  $R^2'$ , durch Halogen, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $-V-R^6$  substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am besagten Ring, gebildet durch  $R^2$  und  $R^2'$ , durch  $R^4$  substituiert ist;

$R^3$  aus einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{3-10}$  Carbocyclyl,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocycliring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist; jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten Gruppe, die aus  $C_{1-6}$  Aliphat,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocycliring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

jedes  $R^4$  unabhängig ausgewählt ist aus  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphat),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes  $R^5$  unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphat),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

V  $-O$ -,  $-S$ -,  $-SO$ -,  $-SO_2$ -,  $-N(R^6)SO_2$ -,  $-SO_2N(R^6)$ -,  $-N(R^6)O$ -,  $-CO$ -,  $-CO_2$ -,  $-N(R^6)CO$ -,  $-N(R^6)C(O)O$ -,  $-N(R^6)CON(R^6)$ -,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)$ -,  $-N(R^6)N(R^6)$ -,  $-C(O)N(R^6)$ -,  $-OC(O)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2O$ -,  $-C(R^6)_2S$ -,  $-C(R^6)_2SO$ -,  $-C(R^6)_2SO_2$ -,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$ -,  $-C(R^6)=NN(R^6)$ -,  $-C(R^6)=N-O$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$  oder  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$ - ist;

W  $-C(R^6)_2O$ -,  $-C(R^6)_2S$ -,  $-C(R^6)_2SO$ -,  $-C(R^6)_2SO_2$ -,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)$ -,  $-CO$ -,  $-CO_2$ -,  $-C(R^6)OC(O)$ -,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)$ -,  $-C(R^6)=NN(R^6)$ -,  $-C(R^6)=N-O$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$  oder  $-CON(R^6)$ - ist;

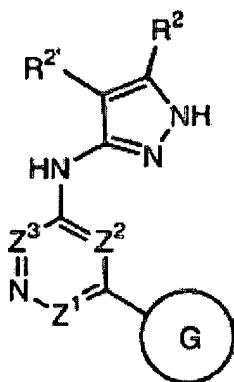
jedes  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls Substituenten  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes  $R^7$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5–8 gliedrigen Heterocycliring oder Heteroarylring zu bilden;

jedes  $R^8$  unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls Substituenten  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)N(R^6)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CON(R^6)_2$  oder  $-CO_2R^6$ ; und

$R^9$  ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphat),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$ .

**[0123]** Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel VIII:



### VIII

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

$Z^1 N$  oder  $CR^9$  ist,  $Z^2 N$  oder  $CH$  ist und  $Z^3 N$  oder  $CR^x$  ist, vorausgesetzt, dass eines von  $Z^1$  und  $Z^3$  Stickstoff ist; G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei besagter Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus  $-R^1$ , jede beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch  $-R^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten auf Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6

gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder  $-R^8$  substituiert ist; Ring D ein 5–7gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bizyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der besagte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Halogen, Oxo oder  $-R^5$  und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann  $-R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;  $R^1$  aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5–6 gliedrigem Heteroarylring, 5–6 gliedrigem Heterocyclring oder einer C<sub>1–6</sub> aliphatischen Gruppe ausgewählt ist, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die C<sub>1–6</sub> aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;  $R^X$  T-R<sup>3</sup> ist;

T eine Valenzbindung, oder eine C<sub>1–4</sub>Alkylen-Kette ist;

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>, durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am besagten Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1–6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten Gruppe, die aus C<sub>1–6</sub> Aliphat, C<sub>6–10</sub> Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1–6</sub> Aliphat), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1–6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O- -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO- -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, Oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, ist;

W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O- -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)- -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, oder -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, ist;

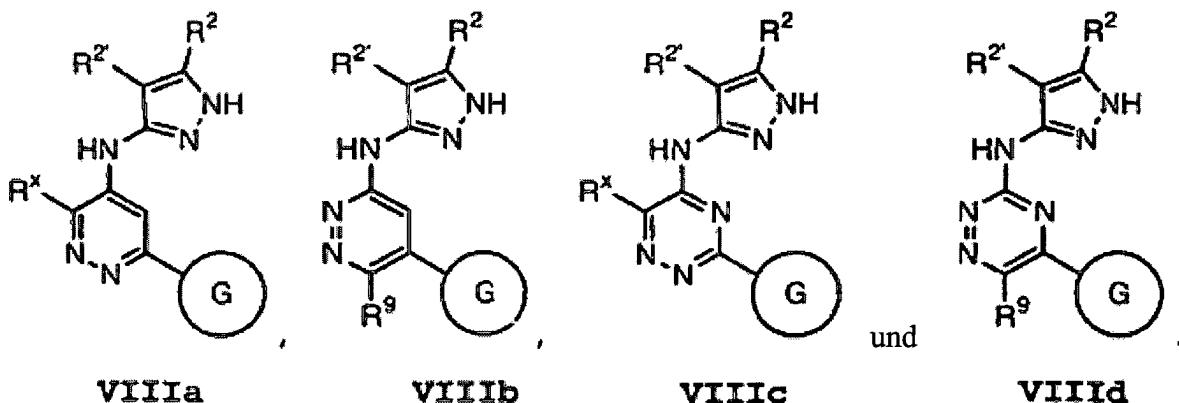
jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1–4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1–6</sub> aliphatischen Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5–8 gliedrigen Heterocyclring oder Heteroarylring zu bilden;

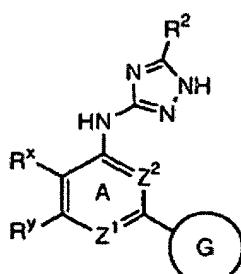
jedes R<sup>8</sup> unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1–4</sub> aliphatischen Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; und

R<sup>9</sup> ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1–6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

**[0124]** Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formeln VIIIa, VIIib, VIIic und VIIId wie unten gezeigt ist:



**[0125]** Oben genannten Formel I-Verbindungen enthalten einen Pyrazolring, der die R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> Substituenten trägt. Bei ihrer Suche nach weiteren Inhibitoren der Proteinkinasen GSK und Aurora haben die Anmelder versucht, den Pyrazolanteil der Formel I durch andere heteroaromatische Ringe zu ersetzen. Einer der effizienteren Pyrazolringersetzungen war ein Triazolring. Inhibitoren, die diesen Triazolring aufweisen, sind ansonsten strukturell ähnlich wie die Verbindungen der Formel I und werden durch die allgemeine Formel IX dargestellt.

**IX**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Z<sup>1</sup> Stickstoff oder CR<sup>9</sup> ist und Z<sup>2</sup> Stickstoff oder CH ist, vorausgesetzt, dass mindestens eines von Z<sup>1</sup> und Z<sup>2</sup> Stickstoff ist;

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei besagten Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, wobei jede beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5-6 gliedrigen Ring zu bilden, der 0-3 Heteroatome besitzt, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert ist; Ring D ein 5-7gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10gliedriger bizyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der besagte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1-4 Ringheteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R<sup>5</sup> Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>1</sup> aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5-6 gliedrigem Heteroarylring, 5-6 gliedrigem Heterocyclring oder einer C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe ausgewählt ist, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig ausgewählt sind aus T-R<sup>3</sup> oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise 5-8 gliedrigen ungesättigten Ring mit 0-3 Ringheteroatomen zu bilden, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am besagten Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1-4</sub>Alkyliden-Kette ist;

$R^2$  -R oder -T-W-R<sup>6</sup> ist;

$R^3$  ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub> Aliphat, C<sub>6-10</sub>Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocycliring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff zusammengeführt sind um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den genannten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- ist;

W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)- ist;

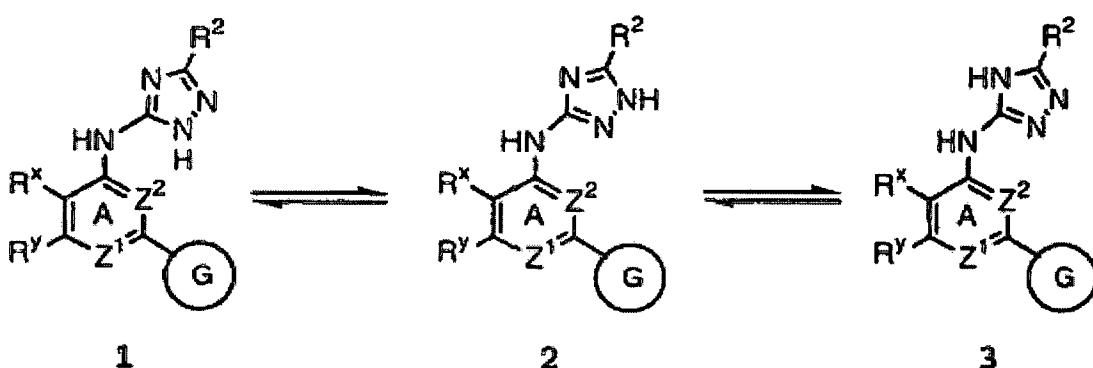
jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5–8 gliedrigen Heterocyclring oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>8</sup> unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-4</sub> a aliphatischen Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; und

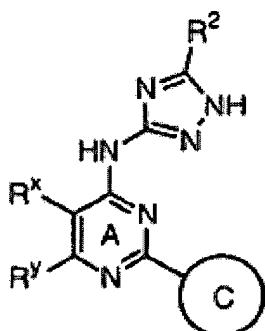
R<sup>9</sup> ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

**[0126]** Verbindungen der Formel IX können auch in alternativen tautomeren Formen existieren, wie in den Tautomeren 1–3 unten gezeigt ist. Wenn nichts anderes angegeben ist, beinhaltet die Darstellung eines dieser Tautomere auch die anderen beiden.



**[0127]** Die R<sup>x</sup>- und R<sup>y</sup>-Gruppen der Formel IX können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, der ein bizyklisches Ringsystem bietet, das Ring A beinhaltet. Bevorzugte R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ringe umfassen einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen ungesättigten oder teilweise gesättigten Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei be-sagter R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ring gegebenenfalls substituiert ist.

**[0128]** Eine Ausführungsform, die besonders zur Behandlung von GSK3-vermittelten Erkrankungen nützlich ist, betrifft Verbindungen von Formel X, wobei Ring A ein Pyrimidinring ist:

**X**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei besagter Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus  $-R^1$ , wobei die beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch  $-R^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5-6 gliedrigen Ring zu bilden, der 0-3 Heteroatome besitzt, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der besagte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder  $-R^8$  substituiert ist;

$R^1$  aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V- $R^6$ , Phenyl, 5-6 gliedrigem Heteroarylring, 5-6 gliedrigem Heterocyclring oder einer C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe ausgewählt ist, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die besagte C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

$R^x$  und  $R^y$  unabhängig ausgewählt sind aus T- $R^3$  oder  $R^x$  und  $R^y$  mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5-8 gliedrigen Ring mit 0-3 Ringheteroatomen zu bilden, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am besagten kondensierten Ring, gebildet durch  $R^x$  und  $R^y$ , durch Oxo oder T- $R^3$  substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am besagten Ring, gebildet durch  $R^x$  und  $R^y$ , durch  $R^4$  substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1-4</sub> Alkyliden-Kette ist;

$R^2$ -R oder -T-W- $R^6$  ist;

$R^3$  ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub> Aliphat, C<sub>6-10</sub>Aryl, einem Heteroarylring mit 5-10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5-10 Ringatomen ausgewählt ist; jedes R<sup>4</sup> unabhängig aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt ist oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)<sup>2</sup>-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O- -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO- -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)- -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- ist;

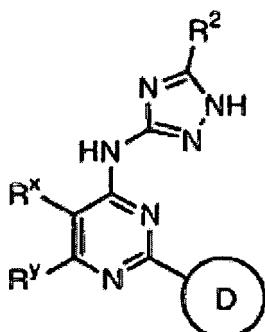
W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O--C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)- -C(R<sup>6</sup>)OC(p)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)- -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)- ist;

jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5-6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes  $R^7$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8 gliedrigen Heterocyclring oder Heteroarylring zu bilden;  
jedes  $R^8$  unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls Substituenten  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)N(R^6)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CON(R^6)_2$  oder  $-CO_2R^6$ .

**[0129]** Verbindungen der Formel X ähneln in ihrer Struktur jenen der Formel II, mit Ausnahme des Austausches des Pyrazolring-Anteils durch einen des Triazolring-Anteil.

**[0130]** Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen von Formel XI:



**XI**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bizyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der besagte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann  $-R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

$R^x$  und  $R^y$  mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten Benzoring oder einen 5–8 gliedrigen Carbocyclring zu bilden, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am besagten kondensierten Ring, gebildet durch  $R^x$  und  $R^y$ , durch Oxo oder  $T-R^3$  substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine  $C_{1-4}$ Alkyliden-Kette ist;

$R^2$  – R oder  $-T-W-R^6$  ist;

$R^3$  ausgewählt ist aus  $-R$ , Halogen-  $=O$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphat),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

jedes  $R$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten Gruppe, die aus  $C_{1-6}$  Aliphat,  $C_{6-10}$ Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

jedes  $R^4$  unabhängig aus  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphat),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt ist oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl oder Heteroarylring zu bilden;

jedes  $R^5$  unabhängig ausgewählt ist aus  $-R$ , Halogen,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphat),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$

$V$   $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO(O)-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  oder  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  ist;

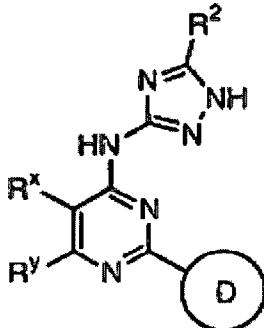
$W$   $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  oder  $-CON(R^6)-$  ist;

jedes  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls Substituenten  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5-8 gliedrigen Heterocyclring oder Heteroarylring zu bilden.

[0131] Verbindungen der Formel XI ähneln in ihrer Struktur jenen der Formel III, mit Ausnahme des Austausches des Pyrazolring-Anteils durch den Triazolring-Anteil. Bevorzugte R<sup>2</sup>-, R<sup>x</sup>-, R<sup>y</sup>- und Ring-D-Gruppen der Formel XI sind oben für die Formel-III-Verbindungen beschrieben.

[0132] Eine andere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen von Formel XII:



## XII

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5-7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bizyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der besagte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1-4 Ringheteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann -R<sup>5</sup> Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig ausgewählt sind aus T-R<sup>3</sup> oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5-8 gliedrigen Ring mit 1-3 Ringheteroatomen zu bilden, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am besagten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch T-R<sup>3</sup> substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am besagten Ring durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1-4</sub>Alkyliden-Kette ist;

R<sup>2</sup>-R oder -T-W-R<sup>6</sup> ist;

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus -R, Halogen, =O, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub> Aliphat, C<sub>6-10</sub>Aryl, einem Heteroarylring mit 5-10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5-10 Ringatomen ausgewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt ist oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- ist;

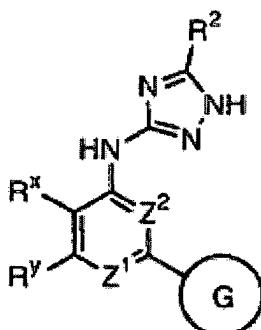
W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)- ist;

jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um

einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1–6</sub> aliphatischen Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8 gliedrigen Heterocyclring oder Heteroarylring zu bilden.

**[0133]** Verbindungen der Formel XII ähneln in ihrer Struktur jenen der Formel IV, mit Ausnahme des Austausches des Pyrazolring-Anteils durch den Triazolring-Anteil. Bevorzugte R<sup>2</sup>-, R<sup>x</sup>-, R<sup>y</sup>- und Ring-D-Gruppen der Formel XII sind oben für die Formel-IV-Verbindungen beschrieben.

**[0134]** Eine andere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel XIII:



### XIII

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Z<sup>1</sup> Stickstoff, CR<sup>a</sup> oder CH ist und Z<sup>2</sup> Stickstoff oder CH ist, vorausgesetzt, dass eines von Z<sup>1</sup> und Z<sup>2</sup> Stickstoff ist;

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei besagter Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, wobei jede beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6 gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der besagte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert ist;

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bipyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der besagte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann -R<sup>5</sup> an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

R<sup>1</sup> aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5–6 gliedrigem Heteroarylring, 5–6 gliedrigem Heterocyclring oder einer C<sub>1–6</sub> aliphatischen Gruppe ausgewählt ist, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die C<sub>1–6</sub> aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig ausgewählt sind aus T-R<sup>3</sup> oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8 gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, ausgewählt aus Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am besagten kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am besagten Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1–4</sub>Alkyliden-Kette ist;

R<sup>2</sup>-R oder -T-W-R<sup>6</sup> ist;

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1–6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub> Aliphat, C<sub>6-10</sub>Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig aus der Gruppe -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt ist oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -NR<sup>4</sup>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den besagten Ring bilden, der an Ring C kondensiert ist;

V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, der -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- ist;

W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- der -CON(R<sup>6</sup>)- ist;

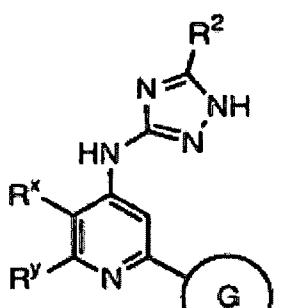
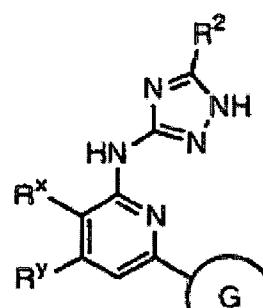
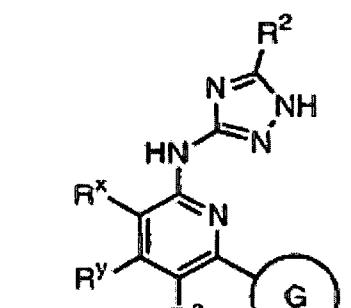
jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Substituenten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8 gliedrigen Heterocyclring oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R<sup>8</sup> unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls Substituenten aliphatischen C<sub>1-4</sub>-Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; und

R<sup>a</sup> ausgewählt ist aus Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder einer gegebenenfalls Substituenten Gruppe, ausgewählt aus C<sub>1-6</sub> Aliphat, C<sub>6-10</sub>Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen.

**[0135]** Verbindungen der Formel XIII können dargestellt werden, indem Z<sup>1</sup> und Z<sup>2</sup> so wie unten gezeigt spezifiziert werden:

**XIIIa****XIIIb****XIIIc**

**[0136]** Verbindungen der Formel XIII ähneln in ihrer Struktur jenen der Formel V, mit Ausnahme des Austausches des Pyrazolring-Anteils durch den Triazolring-Anteil. Bevorzugte R<sup>2</sup>-, R<sup>x</sup>-, R<sup>y</sup>-, R<sup>a</sup>- und Ring-G-Gruppen der Formel XIII sind, wie oben für die Formel-V-Verbindungen beschrieben.

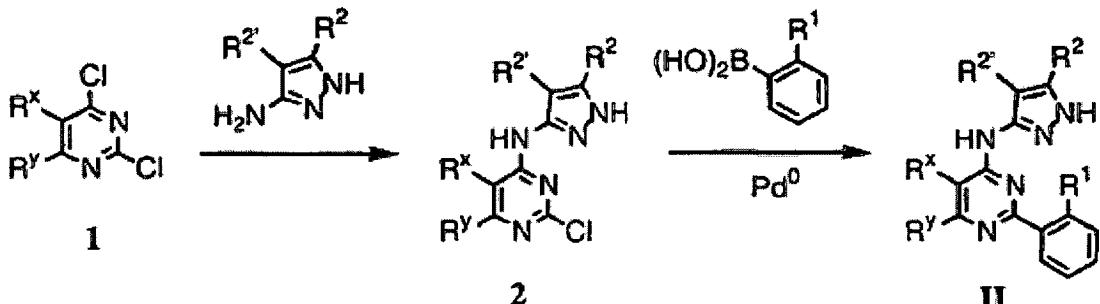
**[0137]** Die Verbindungen dieser Erfindung können hergestellt werden, wie in den Syntheseverfahren unten, durch die hierin beschriebenen Synthesebeispielen und durch die allgemeinen Verfahren, die Fachleuten auf diesem Gebiet bekannt sind, erläutert wird.

#### Allgemeine synthetische Verfahren

**[0138]** Die unten angeführten allgemeinen synthetischen Verfahren stellen eine Reihe von allgemeinen Reaktionswegen bereit, die zur Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwendet wurden. Die

Verfahren A–F unten sind insbesondere zur Herstellung von Verbindungen der Formel II nützlich. In den meisten Fällen ist Ring C als ein Phenylring gezeichnet, der einen Ortho-R<sup>1</sup>-Substituenten trägt. Fachleuten wird jedoch klar sein, dass Verbindungen mit anderen Ring-C-Gruppen auf ähnliche Weise erhalten werden können. Verfahren, die zu den Verfahren A–F analog sind, sind auch zur Herstellung anderer Verbindungen der vorliegenden Erfindung nützlich. Die Verfahren F–I unten sind insbesondere für die Herstellung von Verbindungen der Formeln III oder IV nützlich.

## Verfahren A



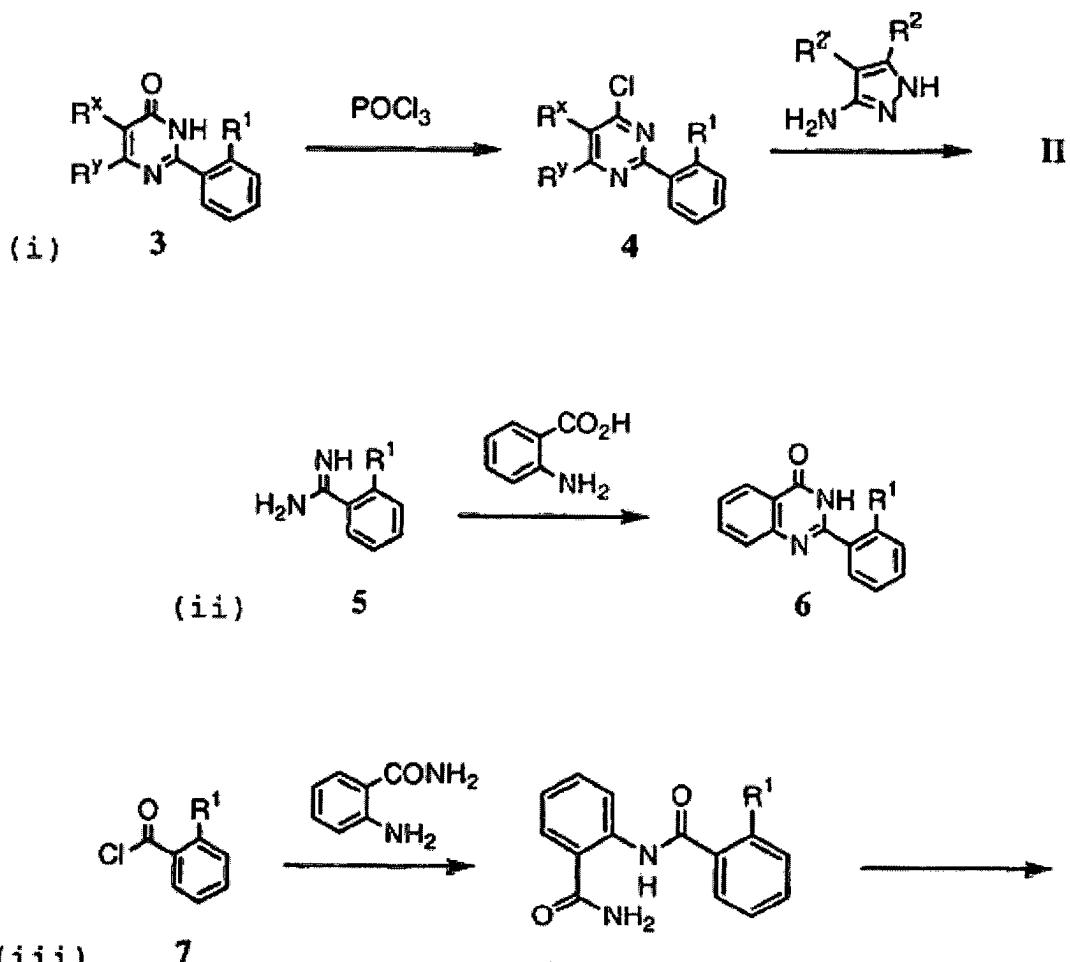
**[0139]** Methode A ist ein allgemeiner Weg zur Herstellung von Verbindungen, worin Ring C ein Aryl- oder Heteroarylring ist. Die Herstellung des Ausgangs-Dichlorpyrimidin 1 kann in einer ähnlichen Weise erreicht werden wie es in Chem. Pharm. Bull., 30, 9, 1982, 3121–3124 beschrieben ist. Das Chlor an Position 4 des Zwischenprodukts 1 kann durch ein Aminopyrazol oder Aminoindazol ersetzt werden, um das Zwischenprodukt 2 bereitzustellen, auf ähnliche Weise wie es in J. Med. Chem., 38, 3547–3557 (1995) beschrieben ist. Ring C wird dann unter Verwendung eines boronischen Esters unter Palladium-Katalyse eingebracht (siehe Tetrahedron, 48, 37, 1992, 8117–8126). Dieses Verfahren wird durch die folgende Vorgehensweise erläutert.

**[0140]** Eine Suspension von 1H-Chinazolin-2,4-dion (10,0 g, 61,7 mmol) in  $\text{POCl}_3$  (60 ml, 644 mmol) und N,N-Dimethylanilin (8 ml, 63,1 mmol) wird unter Rückfluss zwei Stunden erhitzt. Überschüssiges  $\text{POCl}_3$  wird unter Vakuum eingedampft, der Rückstand wird in Eis geschüttet und das Präzipitat wird durch Filtration gesammelt. Das rohe feste 2,4-Dichlorchinazolin-Produkt kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

**[0141]** Einer Lösung von 2,4-Dichlorchinazolin (3,3 g, 16,6 mmol) in wasserfreiem Ethanol (150 mL) wird 5-Methyl-1H-pyrazol-3-ylamin (3,2 g, 32,9 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das resultierende Präzipitat durch Filtration gesammelt, mit Ethanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0142]** Einer Lösung von (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin (50 mg, 0,19 mmol) in DMF (1,0 mL) wird die gewünschte Arylboronsäure (0,38 mmol), 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,96 mmol) und Tri-t-butylphosphin (0,19 mmol) hinzugefügt. Unter Stickstoff wird  $\text{PdCl}_2$  (dppf) (0,011 mmol) in einer Portion hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird dann für fünf bis zehn Stunden lang bei 80°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser (2 mL) geschüttet. Das resultierende Präzipitat wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und durch HPLC gereinigt.

## Verfahren B



**[0143]** Die Verfahren B bis F beschreiben Wege, bei denen das Pyrazolringsystem eingeführt wird, nachdem der Ring C und die Pyrimidinringportion zuerst konstruiert wurden. Ein vielseitiges Zwischenprodukt ist das 4-Chlorpyrimidin 4, welches leicht aus Pyrimidinon 3 erhalten wird, wie in Verfahren B(i) gezeigt ist. Diese Reaktionssequenz ist im Allgemeinen für eine ganze Reihe von Ring-C-Gruppen anwendbar, einschließlich aliphatischen, Aryl, Heteroaryl oder Heterocycl. Siehe J. Med. Chem., 38, 3547–3557 (1995).

**[0144]** Bei Chinazolineringsystemen (wo R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> zusammengefasst sind, um einen Benzoring zu bilden), kann das nützliche Zwischenprodukt 6 durch Kondensieren einer Anthranilsäure oder ihres Derivats mit einem Benzamidin erhalten werden, wie in Verfahren B(ii) gezeigt ist, oder durch Kondensieren eines Benzoylchlorids mit einem Anthranilamid, wie in Verfahren B(iii) gezeigt ist. Viele substituierte Anthranilsäure-, Anthranilamid-, Benzamidin- und Benzoylchlorid-Ausgangsmaterialien können durch bekannte Verfahren erhalten werden. Siehe Aust. J. Chem., 38, 467–474 und J. Med. Chem., 38, 3547–3557 (1995). Das Verfahren B(iii) wird durch folgende Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0145]** Einer Lösung Anthranilamid (33 mmol) in THF und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 70 mL) wird das gewünschte Benzoylchlorid (33 mmol) und Triethylamin (99 mmol) bei Raumtemperatur hinzugefügt. Das Gemisch wird ungefähr 14 Stunden gerührt. Das resultierende Präzipitat wird durch Filtration gesammelt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Das rohe 2-Benzoylaminobenzamid kann direkt für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet werden.

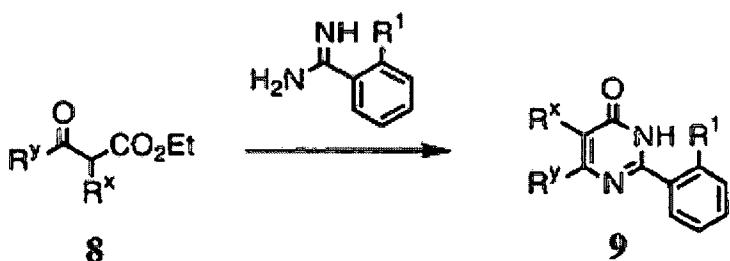
**[0146]** Einer Lösung des oben erwähnten Rohproduktes (13 mmol) in Ethanol (50 mL) wird NaOEt (26 mmol) bei Raumtemperatur hinzugefügt. Das Gemisch wird unter Rückfluss für 48 bis 96 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand unter Verwendung von konzentrierter HCl auf pH 7 neutralisiert. Das Produkt wird danach durch Filtration gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um 2-Phenyl-3H-chinazolin-4-on bereitzustellen, dass ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

**[0147]** Einer Suspension des oben genannten Produktes (12 mmol) in POCl<sub>3</sub> (120 mmol) wird Tri-n-Propyl-

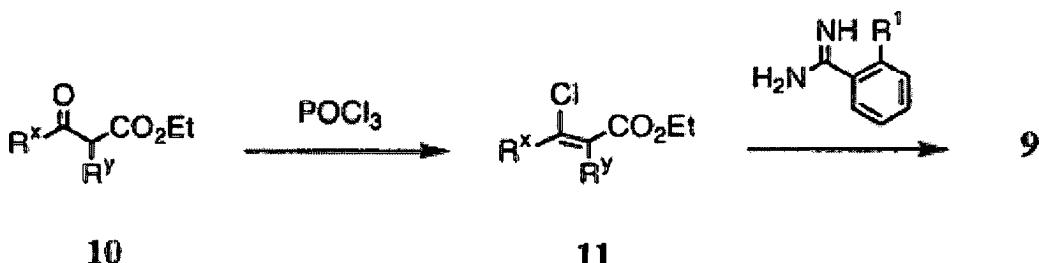
min (24 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wird unter Rückfluss eine Stunde lang erhitzt. Nach Entfernung von überschüssigem  $\text{POCl}_3$  durch Eindampfung wird der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst und mit 1 N NaOH (zweimal) und Wasser (zweimal) gewaschen. Die organische Schicht wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösemittel wird unter Vakuum eingedampft und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Eluieren mit 10% Ethylacetat in Hexanen) gereinigt, um 4-Chlor-2-arylchinazolin zu ergeben.

**[0148]** Einer Lösung von 4-Chlor-2-arylchinazolin (0,16 mmol) in DMF (oder THF, Ethanol) (1 mL) wird das gewünschte Aminopyrazol oder Aminoindazol (0,32 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wird in DMF (oder THF unter Rückfluss) bei 100 bis 110°C 16 Stunden lang erhitzt (oder in Ethanol bei 130–160°C 16 Stunden lang) und danach in Wasser (2 mL) geschüttet. Das Präzipitat wird durch Filtration gesammelt und durch HPLC gereinigt.

## Verfahren C



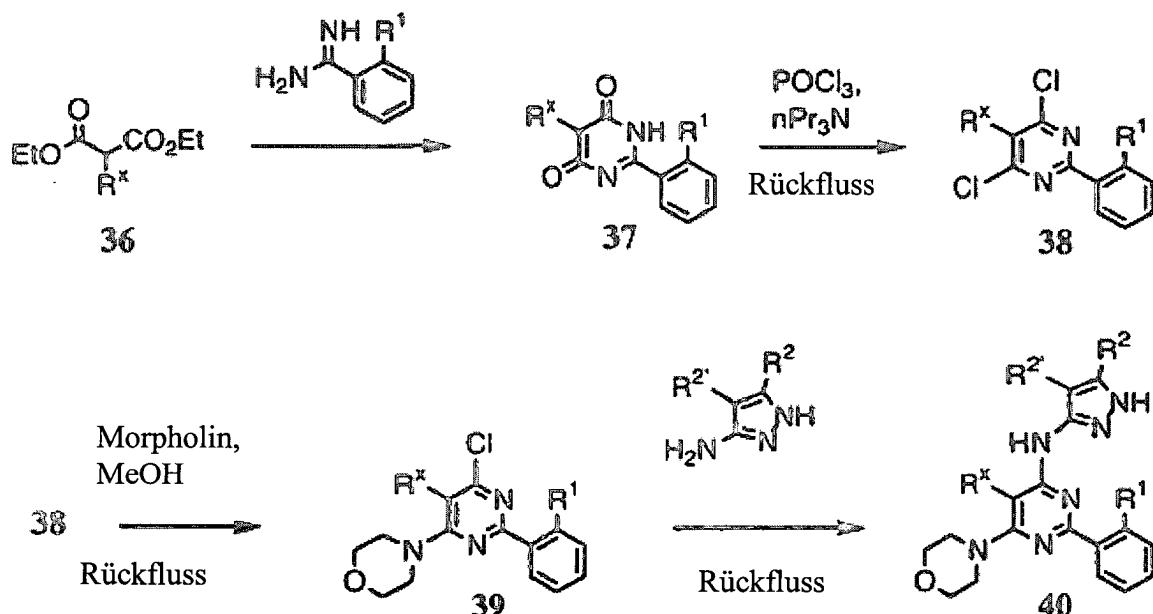
## Verfahren D(i)



**[0149]** Die oben angeführten Verfahren C und D(i) verwenden  $\beta$ -Ketoester 8 bzw. 10 als Pyrimidinonvorläufer. Das Substitutionsmuster der  $\text{R}^x$ - und  $\text{R}^y$ -Gruppen auf dem Pyrimidinonring wird umgekehrt, wenn ein Chlortrontonat 11 (Synth. Comm., (1986), 997–1002), anstatt des entsprechenden  $\beta$ -Ketoesters 10, mit dem gewünschten Benzamidin kondensiert wird. Diese Verfahren werden durch folgende allgemeine Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0150]** Einer Lösung eines  $\beta$ -Ketoesters (5,2 mmol) und Amidiniumchlorid (5,7 mmol) in Ethanol (5 mL) wird Natriummethoxid (7,8 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wird unter Rückfluss sieben bis vierzehn Stunden erhitzt. Nach dem Eindampfen wird der resultierende Rückstand in Wasser aufgelöst, mit konzentrierter HCl auf pH 6 angesäuert und danach filtriert, um ein festes Produkt 2-Aryl-3H-pyrimidin-4-on (Ausbeute 75–87%) zu erhalten, das durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt werden kann, falls dies erforderlich sein sollte. Diesem Pyrimidinon (3,7 mmol) wird  $\text{POCl}_3$  (4 mL) und  $n\text{-Pr}_3\text{N}$  (1,4 mL) hinzugefügt. Die Mischung wird unter Rückfluss eine Stunde lang erhitzt. Nach dem Eindampfen des überschüssigen  $\text{POCl}_3$  wird der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst, mit 1 N NaOH-Lösung (dreimal) und  $\text{NaHCO}_3$  (einmal) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösemittel wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt, bei Eluieren mit 10% Ethylacetat in Hexanen, um 2-Aryl-4-Chlorpyrimidin als einen blassen gelben Sirup zu ergeben. Dieses Rohprodukt kann mit einem 3-Aminopyrazol oder 3-Aminoindazol, wie oben beschrieben, behandelt werden.

## Verfahren D(ii)



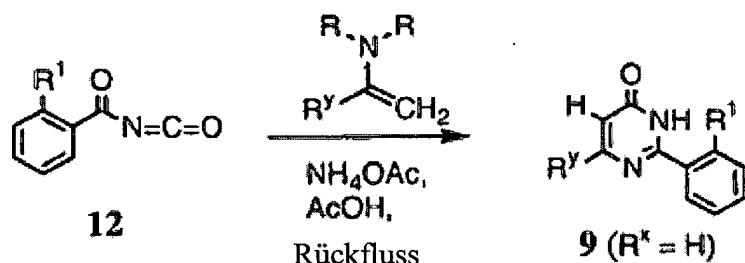
**[0151]** Das Verfahren D(ii) oben zeigt einen allgemeinen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen, wie Verbindung 40, wobei  $R^Y N(R^4)_2$  ist. Siehe II Farmaco, 52 (1), 61–65 (1997). Die Verdrängung der 6-Chlorgruppe wird hier unter Verwendung von Morpholin beispielhaft dargestellt. Dieses Verfahren wird durch folgende Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0152]** Einer Lösung von 2-Methylmalonsäurediethylester (5 mmol) und Natriummethoxid (15 mmol) wird das geeignete Amidinsalz (5 mmol) in Ethanol (10 mL) hinzugefügt und die Reaktion bei Rückfluss zwei bis 24 Stunden erhitzt. Der Rückstand wird in Wasser aufgelöst und mit 2 N HCl angesäuert. Das resultierende Präzipitat wird abfiltriert und durch Flash-Chromatographie (Ausbeute 5–35%) weiter gereinigt, um das Pyrimidindion 37 zu ergeben. Zu 37 (1,6 mmol) wird  $POCl_3$  (32 mmol) und Tri-n-Propylamin (6,4 mmol) hinzugefügt und die Reaktion eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des überschüssigen  $POCl_3$  wird der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst, mit 1 N NaOH basisch gemacht, getrennt und die wässrige Phase zwei weitere Male mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Verbindungen werden getrocknet (Natriumsulfat) und eingedampft. Eine Reinigung durch Flash-Chromatographie stellt das Dichlorpyrimidin (38) als ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 23% Ertrag bereit.

**[0153]** Eine Lösung von 38 (0,33 mmol) in Methanol (5 mL) wird mit einem Amin behandelt, hier unter Verwendung von Morpholine (0,64 mmol) beispielhaft dargestellt, und eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das Monochlorpyrimidin 39 als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 75% bereitzustellen.

**[0154]** Das Monochlorpyrimidin, 39, (0,19 mmol) kann mit einer 3-Aminopyrazol- oder 3-Aminoindazolverbindung in einer Weise behandelt werden, die im Wesentlichen der für Verfahren A und B beschriebenen Weise ähnlich ist.

## Verfahren E

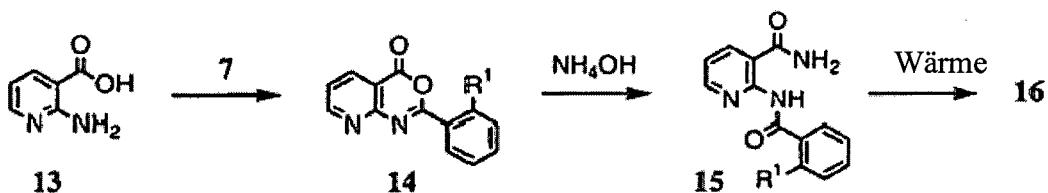


**[0155]** Wie durch Verfahren E dargestellt, kann ein Acylisocyanat 12 mit einem Enamin kondensiert werden, um Pyrimidin 9 zu ergeben (J. Org. Chem. (1993), 58, 414–418; J. Med. Chem. (1992), 35, 1515–1520; J.

Org. Chem., 91967, 32, 313–214). Dieses Verfahren wird durch folgende allgemeine Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0156]** Das Enamin wird gemäß W. White, et al., J. Org. Chem. (1967), 32, 213–214 hergestellt. Das Acylisocyanat wird gemäß G. Bradley, et al., J. Med. Chem. (1992), 35, 1515–1520 hergestellt. Die Kopplungsreaktion folgt danach dem Verfahren von S. Kawamura, et al., J. Org. Chem., (1993), 58, 414–418. Dem Enamin (10 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) bei 0°C wird unter Stickstoff tropfenweise über einen Zeitraum von fünf Minuten eine Lösung von Acylisocyanat (10 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) hinzugefügt. Nach dem Rühren für 0,5 h wird Essigsäure (30 mL) hinzugefügt, gefolgt von Ammoniumacetat (50 mmol). Das Gemisch wird zwei Stunden unter Rückfluss mit kontinuierlicher Entfernung von Tetrahydrofuran gekocht. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur gekühlt und in Wasser (100 mL) geschüttet. Das Präzipitat wird filtriert, mit Wasser und Ether gewaschen und getrocknet, um das 2-Aryl-3H-pyrimidin-4-on zu ergeben.

#### Verfahren F



**[0157]** Das Verfahren F zeigt einen allgemeinen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen, wobei  $R^x$  und  $R^y$  zusammengefasst sind, um einen 5–8 gliedrigen teilweise ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten Ring mit 1–3 Heteroatomen zu bilden. Die Kondensation einer 2-Aminocarbonsäure, wie 2-Aminonikotinsäure 13, und eines Säurechlorids 7 stellt ein Oxazinon 14 bereit. Die Behandlung von 14 mit Ammoniumhydroxid wird das Benzamid 15 bereitstellen, das zu einem 2-(substituiert)-Pyrido[2,3-d][1,3]pyrimidin-4-on 16 zyklisiert werden kann. Dieses Verfahren wird durch folgende Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0158]** 2-(Trifluormethyl)benzoylchlorid (4,2 ml, 29,2 mmol) wird tropfenweise einer Lösung von 2-Aminonikotinsäure (2,04 g, 14,76 mmol) in 20 ml Pyridin hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten lang bei 158°C erhitzt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktion wird in 200 ml Wasser geschüttet, und ein Öl bildet sich, das beim Rühren erstarrt. Der Feststoff wird durch Vakuumfiltration gesammelt und mit Wasser und Diethylether gewaschen. Das Produkt wird getrocknet, um 2-(2-Trifluormethylphenyl)-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (2,56 g, 60% Ausbeute) zu ergeben, das im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

**[0159]** 2-(2-Trifluormethylphenyl)-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (2,51 g) wird in 30% Ammoniumhydroxid (25 ml) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Präzipitat wird filtriert und mit Wasser und Diethylether gespült. Das Präzipitat wird unter Vakuum über Nacht bei 50°C getrocknet, um 2-(2-Trifluormethylbenzoylamino)-nikotinamid (850 mg, 33% Ausbeute) zu ergeben.

**[0160]** 2-(2-Trifluormethylbenzoylamino)-nikotinamid (800 mg, 2,6 mmol) wird in 10 ml Ethanol aufgelöst. Kaliummethoxid (435 mg, 5,2 mmol) wird zur Lösung hinzugefügt, welche erhitzt wird, um 16 Stunden unter Rückfluss gekocht zu werden. Das Reaktionsgemisch wird in *vacuo* eingedampft, um einen gummiartigen Rückstand zu ergeben, der in Wasser aufgelöst und mit 10% Natriumhydrogensulfat auf pH 7 gesäuert wird. Das resultierende Präzipitat wird filtriert und unter Vakuum bei 50°C getrocknet, um 2-(2-Trifluormethylphenyl)-3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-on zu ergeben.

#### Verfahren G

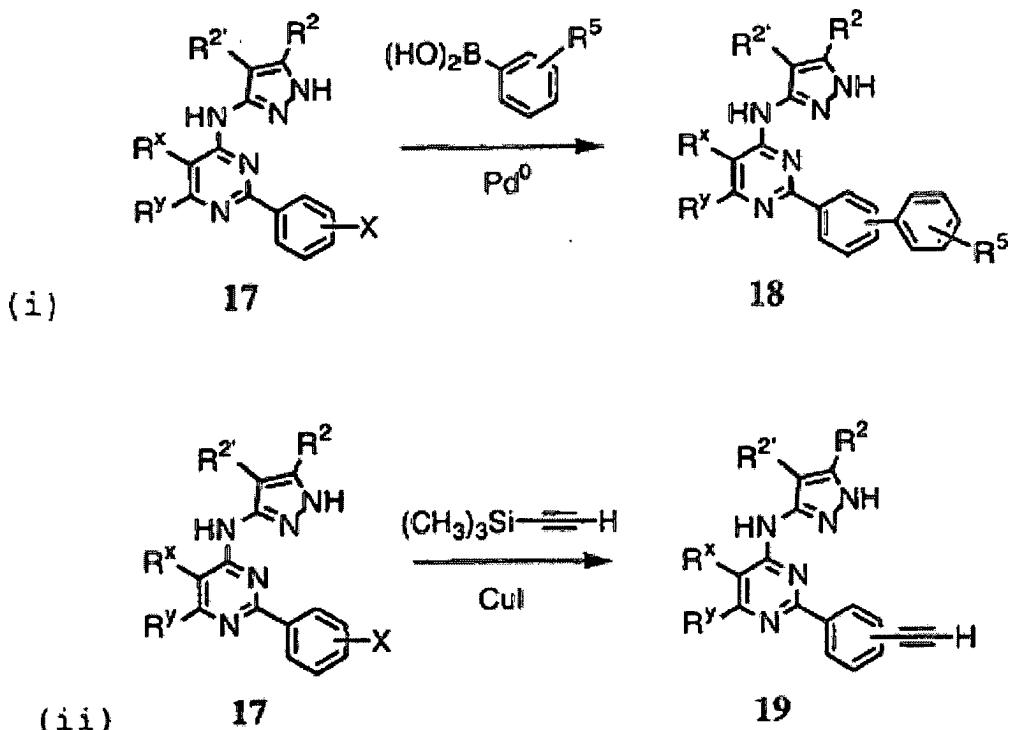
**[0161]** Das Verfahren G ist zu Verfahren B(i) oben analog. Dieses Verfahren wird durch folgende allgemeine Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0162]** 2-(3,4-Dichlorphenyl)-3H-chinazolin-4-on (1 g, 3,43 mmol) wird in Phosphoroxychlorid (4 mL) suspendiert, und das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei 110°C gerührt. Die Lösungsmittel werden danach abgedampft und der Rückstand wird sorgfältig mit einer eiskalten wässrigen gesättigten  $\text{NaHCO}_3$  Lösung behandelt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt und mit Ether gewaschen, um 4-Chlor-2-(3,5-dichlorphenyl)-chinazolin als einen weißen Feststoff (993 mg, 93%) zu ergeben.

**[0163]** 4-Chlor-2-(3,5-dichlorphenyl)-chinazolin (400 mg, 1,29 mmol) in THF (30 mL) wird 3-Amino-5-methyl-pyrazol (396 mg, 2,58 mmol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 65°C erhitzt. Die Lösungsmittel werden danach abgedampft und der Rückstand mit Ethylacetat zerrieben, filtriert und mit einer Mindestmenge an Ethanol gewaschen, um [2-(3,4-Dichlorphenyl)-chinazolin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amin als einen weißen Feststoff (311 mg, 65%) zu ergeben: Schmelzpunkt 274°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2,34 (3H, s), 6,69 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,84 (1H, d), 7,96 (2H, d), 8,39 (1H, dd), 8,60 (1H, d), 8,65 (1H, d), 10,51 (1H, s), 12,30 (1H, s); IR (Feststoff) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370,5 (M + H)<sup>+</sup>.

**[0164]** Das THF-Lösungsmittel, das im vorhergehenden Schritt verwendet wird, kann durch andere organische Lösungsmittel, wie Ethanol, N,N-Dimethylformamid oder Dioxan, ersetzt werden.

#### Verfahren H



**[0165]** Das Verfahren H zeigt Wege, bei denen eine Ring-D-Arylgruppe, die ein Halogen trägt (X ist Br oder I), in andere Verbindungen der Formel III umgewandelt werden kann. Das Verfahren H(i) zeigt eine Phenylboronsäure, die an Ring D koppelt, um eine Verbindung 18 zu ergeben, und Verfahren H(ii) zeigt ein Acetylen-Kopplung, um die Verbindung 19 zu ergeben. Der Substituent X in der Verbindung 17 kann Brom oder Iod sein. Diese Verfahren werden durch folgende Vorgangsweisen veranschaulicht.

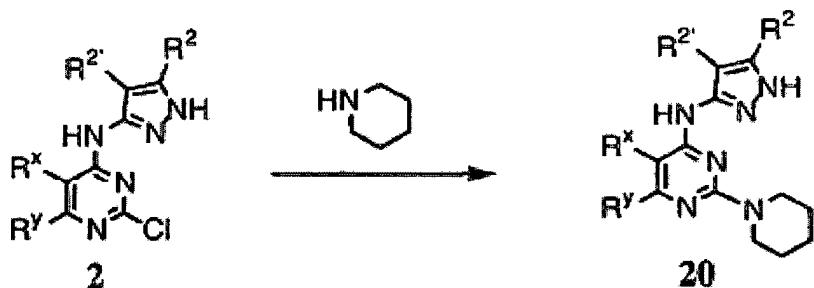
**[0166]** Verfahren H(i): Einem Gemisch von [2-(4-Bromphenyl)-chinazolin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amin (196 mg, 0,51 mmol) und Phenylboronsäure (75 mg, 0,62 mmol) in THF/Wasser (1/1, 4 mL) wird Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (219 mg, 2,06 mmol), Triphenylphosphin (9 mg, 1/15 mol%) und Palladiumacetat (1 mg, 1/135 mol%) hinzugefügt. Das Gemisch wird über Nacht bei 80°C erhitzt, die Lösungsmittel werden abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (Gradient von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH), um (2-Biphenyl-4-yl)chinazolin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amin als einen gelben Feststoff zu ergeben (99 mg, 51%): <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2,37 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,39–7,57 (4H, m), 7,73–7,87 (6H, m), 8,57 (2H, d), 8,67 (1H, d), 10,42 (1H, s), 12,27 (1H, s); MS 378,2 (M + H)<sup>+</sup>.

**[0167]** Verfahren H(ii). Einem Gemisch von [2-(4-Bromphenyl)-chinazolin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amin (114 mg, 0,3 mmol) und Trimethylsilylacetylen (147 mg, 1,5 mmol) in DMF (2 mL) wird CuI (1,1 mg, 1/50 mol%), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,2 mg, 1/50 mol%) und Triethylamin (121 mg, 0,36 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wird über Nacht bei 120°C erhitzt und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat zerrieben und das Präzipitat durch Filtration gesammelt.

**[0168]** Dem obigen Präzipitat, das in THF (3 mL) suspendiert ist, wird Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 1,1 Äquiv.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und das

Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Gradient von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) gereinigt, um [2-(4-Ethynylphenyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin als einen weißen Feststoff (68 mg, 70%) zu erhalten:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2,34 (3H, s), 4,36 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,55 (1H, m), 7,65 (2H, d), 7,84 (2H, m), 8,47 (2H, d), 8,65 (1H, d), 10,43 (1H, s), 12,24 (1H, s); MS 326,1 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

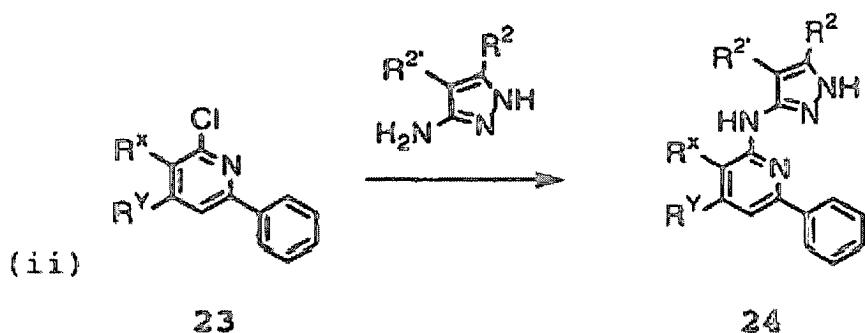
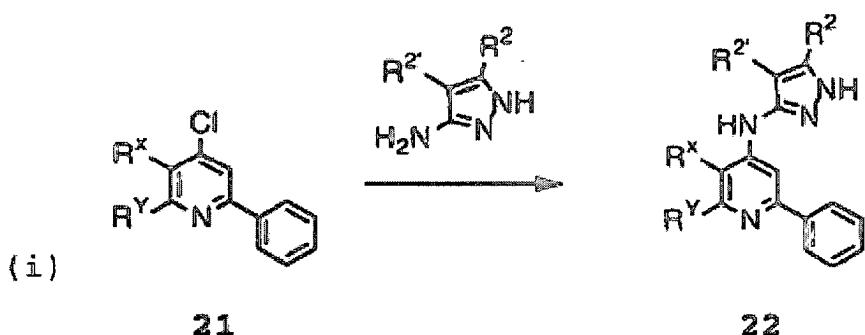
## Verfahren I



[0169] Das Verfahren I oben zeigt einen allgemeinen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen, wobei Ring D ein Heteroaryl- oder Heterocyclring ist, der direkt an die Pyrimidin-2-Position über ein Stickstoffatom angelagert ist. Die Verdrängung der 2-Chlor-Gruppe, beispielhaft hier unter Verwendung von Piperidin dargestellt, kann in einer Weise durchgeführt werden, die jener ähnlich ist, die in J. Med. Chem., 38, 2763–2773 (1995) und J. Chem. Soc., 1766–1771 (1948) beschrieben ist. Dieses Verfahren wird durch folgende Vorgangsweise veranschaulicht.

[0170] Einer Lösung von (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(1H-indazol-3-yl)-amin (1 Äquivalent, 0,1–0,2 mmol) in N,N-Dimethylacetamid (1 ml) wird das gewünschte Amin (3 Äquivalente) hinzugefügt. Das resultierende Gemisch wird sechs Stunden lang bei 100°C gehalten und danach durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt.

## Verfahren J



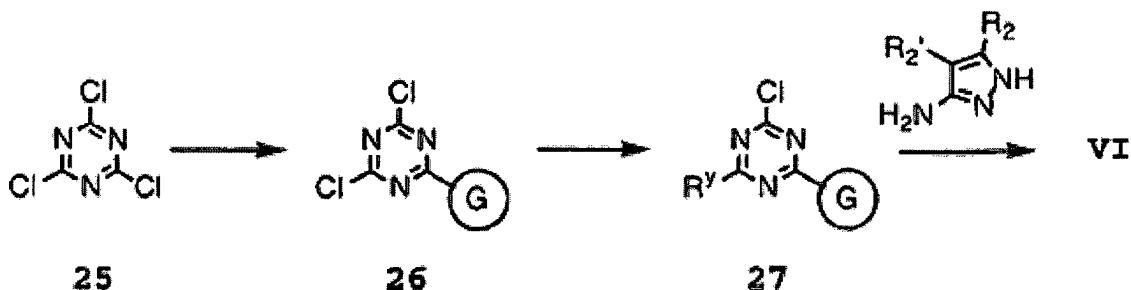
[0171] Das obige Verfahren J zeigt die Herstellung von Verbindungen der Formel V über die Verdrängung einer Chlorgruppe aus einem geeigneten Substituenten Pyridylring. Das Verfahren J(i) ist ein Weg zum Herstellen von Verbindungen der Formel Va (siehe Indian J. Chem. Sect. B, 35, 8, 1996, 871–873). Das Verfahren J(ii) ist ein Weg zum Herstellen von Verbindungen der Formel Vb (siehe Bioorg. Med. Chem. 6, 12, 1998, 2449–2458). Aus Gründen der Einfachheit werden die Chlorpyridine 21 und 23 mit einem Phenylsubstituenten gezeigt, der dem Ring D der Formel V entspricht. Einem Fachmann wird klar sein, dass das Verfahren J auch

zur Herstellung von Verbindungen der Formel V nützlich ist, wobei Ring D Heteroaryl, Heterocycl, Carbocycl oder andere Arylringe sind. Das Verfahren J wird durch folgende Vorgangsweisen veranschaulicht.

**[0172]** Verfahren J(i). (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylchinolin-4-yl)-amin. Zu 4-Chlor-2-phenylchinolin (J. Het. Chem, 20, 1983, 121–128) (0,53 g, 2,21 mmol) in Diphenylether (5 mL) wurden 3-Amino-5-methylpyrazol (0,43 g, 4,42 mmol) hinzugefügt, und das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren bei 200°C erhitzt. Dem gekühlten Gemisch wurde Petroleumether (20 mL) hinzugefügt, und das resultierende Rohpräzipitat wurde filtriert und mit Petroleumether weiter gewaschen. Der rohe Feststoff wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Gradient DCM-MeOH), um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben: Schmelzpunkt 242–244°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2,27 (3H, s), 6,02 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,53–7,40 (2H, br m), 7,67 (1H, m), 7,92 (1H, m), 8,09 (2H, d), 8,48 (2H, m), 9,20 (1H, s), 12,17 (1H, br s); IR (Feststoff) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301,2 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

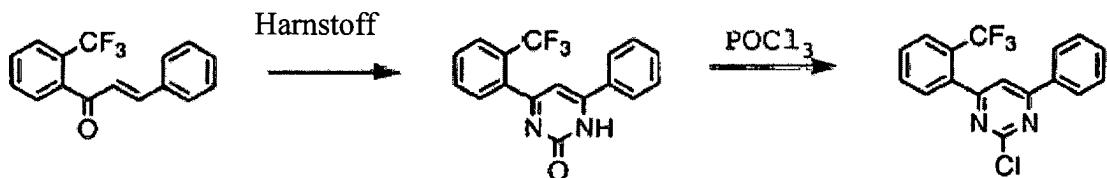
**[0173]** Verfahren J(ii). (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(3-phenylisochinolin-1-yl)-amin. Zu 1-Chlor-3-phenylisochinolin (J. Het. Chem, 20, 1983, 121–128) (0,33 g, 1,37 mmol) in trockenem DMF (5 mL) wurde 3-Amino-5-methylpyrazol (0,27 g, 2,74 mmol) und Kaliumkarbonat (0,57 g, 4,13 mmol) hinzugefügt, und das Gemisch wurde sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt und der Großteil von DMF abgedampft. Der Rückstand wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, und die kombinierten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Gradient DCM-MeOH) gereinigt, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu ergeben;  $^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta$  2,23 (3H, s), 5,61 (1H, s), 7,41 (1H, m), 7,52 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,81 (1H, m), 8,07 (1H, d), 8,19 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,54 (1H, d); MS 301,2 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Verfahren K



**[0174]** Das Verfahren K zeigt einen Weg für die Herstellung von Verbindungen der Formel VI. Ein vielseitiges Ausgangsmaterial ist 2,4,6-Trichlor-[1,3,5]triazin 25, bei dem die Chlorsubstituenten sequentiell verdrängt werden können. Die Verdrängung von einem der Chlore durch ein Aryl-Grignard-Reagenz oder einer Arylboronsäure wird in der PCT Patentanmeldung WO 01/25220 und Helv. Chim. Acta, 33, 1365 (1950) beschrieben. Das Verdrängen von einem der Chlore durch einen Heteroarylring wird in WO 01/25220; J. Het. Chem., 11, 417 (1974); und Tetrahedron 31, 1879 (1975) beschrieben. Diese Reaktionen stellen ein 2,4-Dichlor-(6-substituiert)[1,3,5]triazin 26 bereit, welches ein nützliches Zwischenprodukt für die Herstellung von Verbindungen der Formel VI ist. Alternativ dazu kann das Zwischenprodukt 26 durch Konstruieren des Triazinrings mittels bekannter Verfahren erhalten werden. Siehe US-Patentschrift 2,832,779; und US-Patentschrift 2,691020 zusammen mit J. Am. Chem. Soc. 60, 1656 (1938). Im Gegenzug kann eines der Chlore von 26 wie oben beschrieben verdrängt werden, um 2-Chlor-(4,6-disubstituiert)[1,3,5]triazin 27 zu ergeben. Die Behandlung von 27 mit einem geeigneten Aminopyrazol stellt die gewünschte Verbindung von Formel VI bereit.

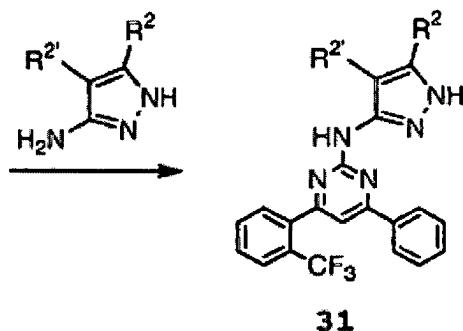
## Verfahren L



28

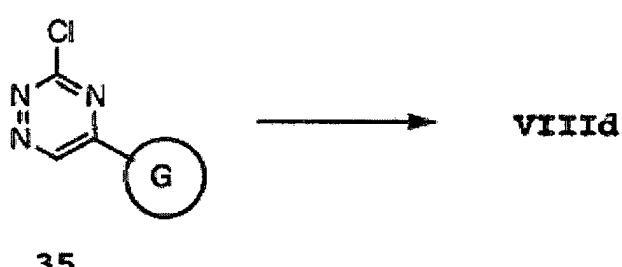
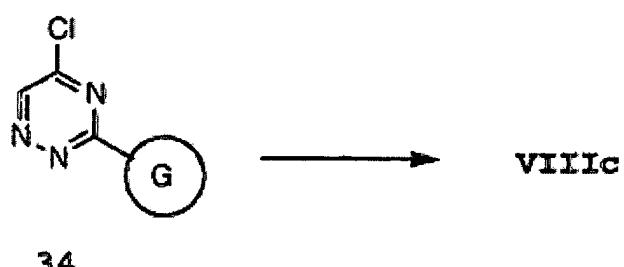
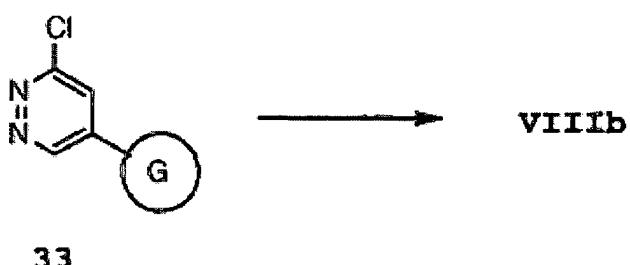
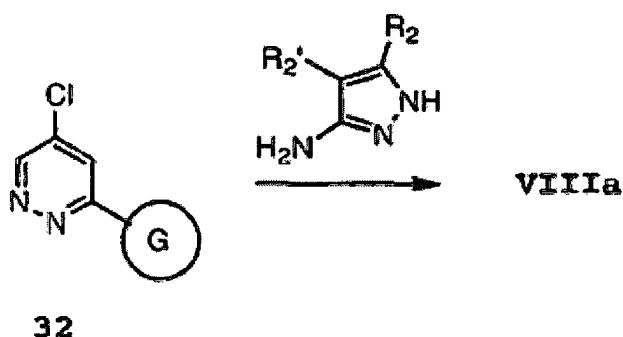
29

30



**[0175]** Das Verfahren L zeigt einen Weg zum Herstellen von Verbindungen der Formel VII. Zu Darstellungs- zwecken wird Trifluormethylchalcon 28 als Ausgangsmaterial verwendet. Fachleuten wird jedoch klar sein, dass andere Ringe anstatt Trifluormethylphenyl- und Phenylringe der Verbindung 28 verwendet werden können. Substituierte Chalcone können mittels bekannter Verfahren hergestellt werden, so wie zum Beispiel in Indian J. Chemistry, 32B, 449 (1993) beschrieben ist. Die Kondensation von Chalcon mit Harnstoff stellt das Pyrimidinon 29 bereit, welches mit  $\text{POCl}_3$  behandelt werden kann, um das Chlorpyrimidin 30 zu ergeben. Siehe J. Chem. Eng. Data, 30 (4) 512 (1985) und Egypt. J. Chem., 37 (3), 283 (1994). In einem alternativen Ansatz zu Verbindung 30 wird einer der Arylringe, der an das Pyrimidin gebunden ist, durch Verdrängung der 4-Chloro-Gruppe von 2,4-Dichlor-(6-aryl)-pyrimidin durch eine Arylboronsäure unter Verwendung eines Palladiumkatalysators, wie etwa  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  in der Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat eingeführt, wie in Bioorg. Med. Lett., 9(7), 1057 (1999) beschrieben. Die Verdrängung des Chlors der Verbindung 30 durch ein geeignetes Aminopyrazol stellt Verbindungen der vorliegenden Erfindung bereit, wie 31. Der letzte Schritt dieses Verfahrens wird durch folgende Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0176]** [4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin. Einer Lösung von 2-Chlor-4-(4-methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin (zubereitet unter Anwendung eines Verfahrens, das jenem ähnlich ist, welches in Eur. J. Med. Chem., 26 (7) 729 (1991) berichtet ist) (222 mg, 1,05 mmol) in BuOH (5 mL) wurde 3-Amino-5-methyl-2H-pyrazol (305 mg, 3,15 mmol) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde dann über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in einem Gemisch Ethanol/Wasser (1/3, 4 mL) aufgelöst. Kaliumcarbonat (57 mg, 0,41 mmol) wurde hinzugefügt und das Gemisch zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Suspension wurde filtriert, mit Wasser zweimal gewaschen und mit Ether zweimal gespült, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (143 mg, 50%): Schmelzpunkt 193–195°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0,91 (3H, d), 1,04 (2H, m); 1,67 (3H, m); 2,16 (3H, s), 2,83 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,19 (2H, m), 7,87 (1H, d), 8,80 (1H, br s), 11,71 (1H, s); IR (Feststoff) 1627, 1579, 1541, 1498, 1417, 1388, 1322, 1246; MS 273,3 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

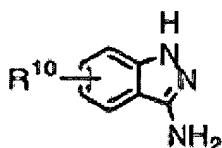


**[0177]** Das Verfahren M stellt Wege für das Gewinnen von Verbindungen der Formel VIII bereit. Eine allgemeine Vorgangsweise für das Verdrängen des Chlors von einem 4-Chlor-6-substituiert-Pyridazin, 32, mit einem in geeigneter Weise substituierten Pyrazol, um VIIIA bereitzustellen, wird in J. Het. Chem., 20, 1473 (1983) beschrieben. Analoge Reaktionen können wie folgt ausgeführt werden: (a) mit 3-Chlor-5-substituiert-Pyridazin, 33, um VIIIB bereitzustellen, wird in J. Med. Chem., 41 (3), 311 (1998) beschrieben; (b) mit 5-Chlor-3-substituiert-[1,2,4]triazin, 34, um VIIIC liefern, wird in Heterocycles, 26 (12), 3259 (1987) beschrieben; und (c) mit 3-Chlor-5-substituiert-[1,2,4]triazin, 35, um VIIID bereitzustellen, wird in Pol. J. Chem., 57, 7, (1983); Indian J. Chem. Sect. B, 26, 496 (1987); und Agric. Biol. Chem., 54 (12), 3367 (1990) beschrieben. Eine

alternative Vorgangsweise zum Erhalten von Verbindungen der Formel VIIc wird in Indian J. Chem. Sect. B, 29 (5), 435 (1990) beschrieben.

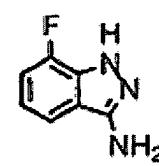
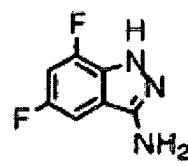
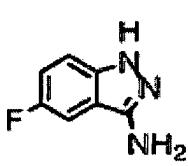
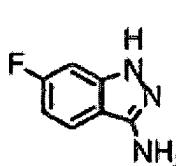
**[0178]** Verbindungen der Formel IX werden durch Verfahren hergestellt, die im Wesentlichen jenen ähnlich sind, die oben für die pyrazolhaltigen Verbindungen der Formel I beschrieben wurden. Die Verfahren A–J können verwendet werden, um die triazolhaltigen Verbindungen der Formel IX durch Ersetzen der Aminopyrazolverbindung mit einer Aminotriazolverbindung herzustellen. Solche Verfahren werden spezifisch durch die unten angeführten synthetischen Beispiele 415–422 beispielhaft dargestellt. Das Aminotriazol-Zwischenprodukt kann durch Verfahren erhalten werden, die in J. Org. Chem. USSR, 27, 952–957 (1991) beschrieben werden.

**[0179]** Bestimmte synthetische Zwischenprodukte, die nützlich sind für die Herstellung der Proteinkinaseinhibitoren dieser Erfindung, sind neu. Dementsprechend bezieht sich ein anderer Aspekt dieser Erfindung auf eine 3-Aminoindazol-Verbindung der Formel A:



**A**

wobei  $R^{10}$  einer bis drei Substituenten ist, die jeweils unabhängig ausgewählt sind, aus Fluor, Brom,  $\text{C}_{1-6}$ -Haloalkyl, Nitro oder 1-Pyrrolyl. Beispiele solcher Verbindungen umfassen die folgenden:

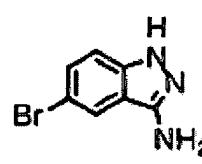
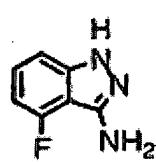
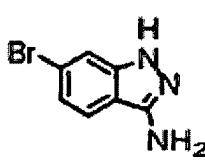
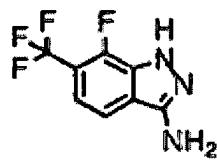


**A1**

**A2**

**A3**

**A4**

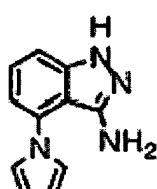
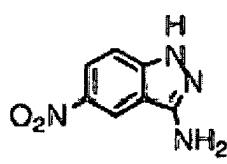


**A5**

**A6**

**A7**

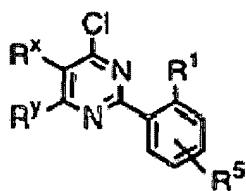
**A8**



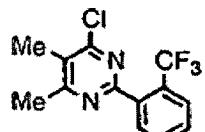
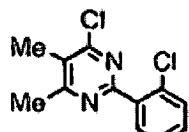
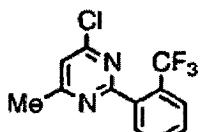
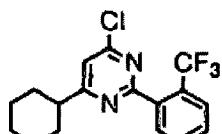
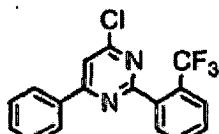
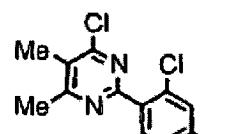
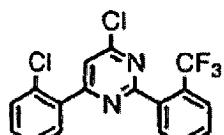
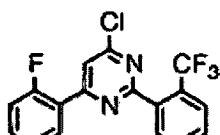
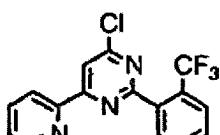
**A9**

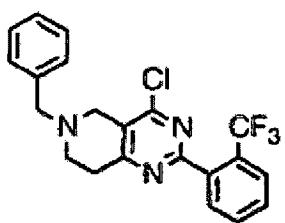
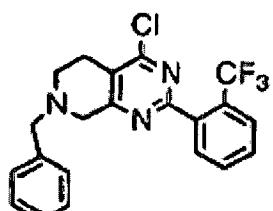
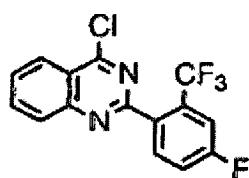
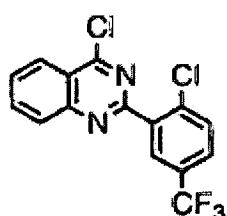
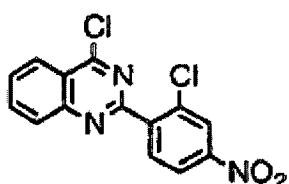
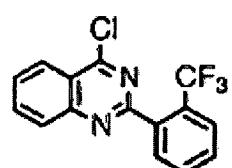
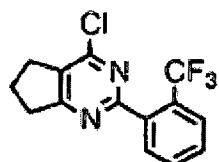
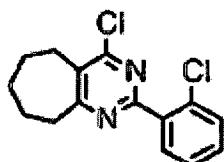
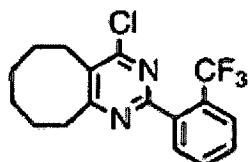
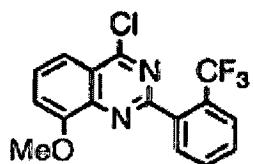
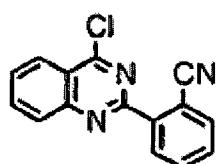
**A10**

**[0180]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine 4-Chlorpyrimidin-Verbindung der Formel B:

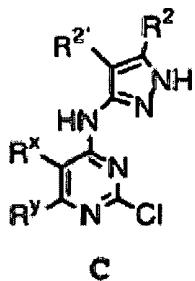
**B**

wobei R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> wie oben definiert sind; R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus Cl, F, CF<sub>3</sub>, CN oder NO<sub>2</sub>; und ist einer bia drei Substituenten, die jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, Cl, F, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> oder CN; unter der Voraussetzung, dass R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup> nicht gleichzeitig Cl sind. Beispiele von Verbindungen der Formel B sind unten gezeigt:

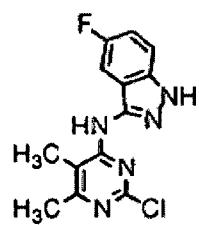
**B1****B2****B3****B4****B5****B6****B7****B8****B9**

**B10****B11****B12****B13****B14****B15****B16****B17****B18****B19****B20**

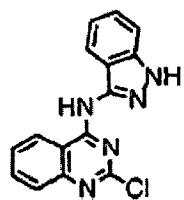
[0181] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft Verbindungen der Formel C:

**C**

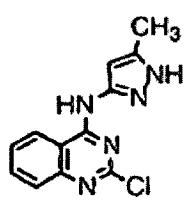
wobei  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^2$  und  $R^2'$  wie oben definiert sind. Beispiele von Verbindungen der Formel C sind unten dargestellt:



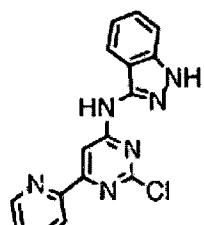
C1



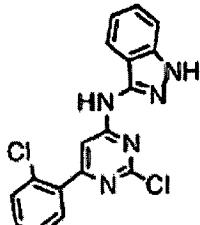
C2



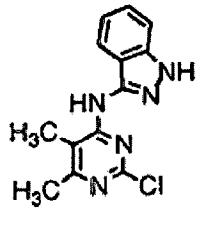
C3



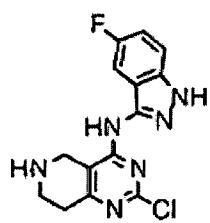
C4



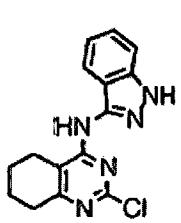
C5



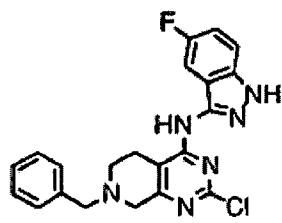
C6



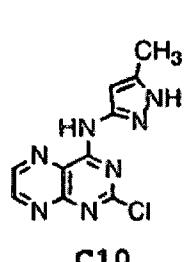
C7



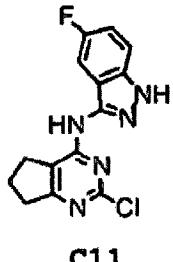
C8



C9



C10



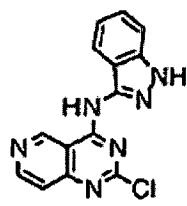
C11



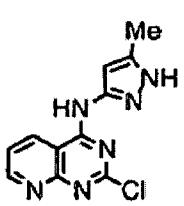
C12



C13

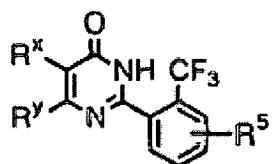


C14

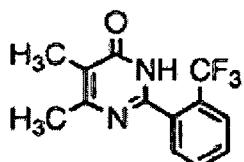
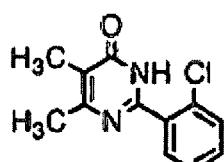
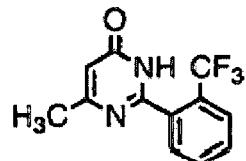
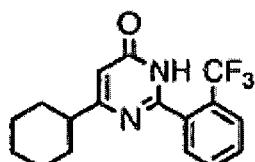
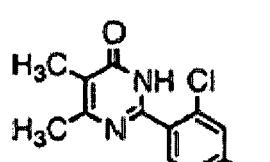
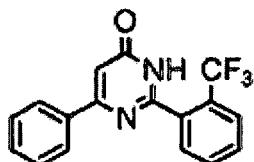
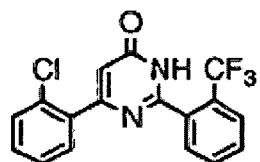
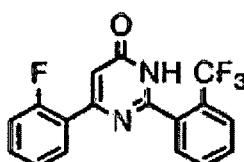
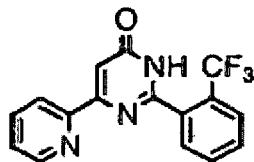
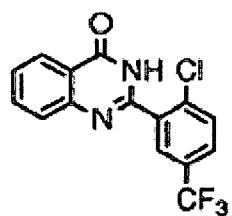
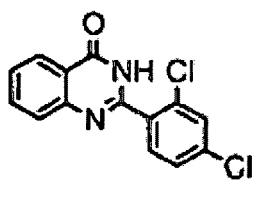
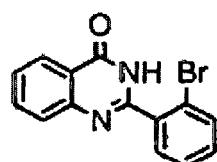


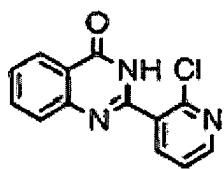
C15

[0182] Ein nochweiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft Verbindungen der Formel D:

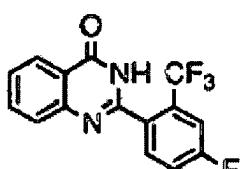
**D**

wobei R<sup>5</sup>, R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> wie oben definiert sind. Beispiele der Formel-D-Verbindungen und andere nützliche Pyrimidinon-Zwischenprodukte sind unten dargestellt:

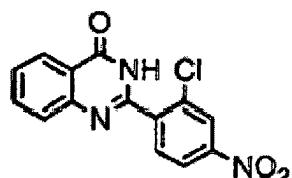
**D1****D2****D3****D4****D5****D6****D7****D8****D9****D10****D11****D12**



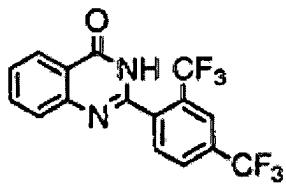
D13



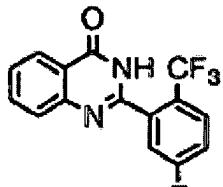
D14



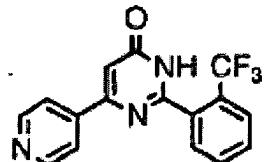
D15



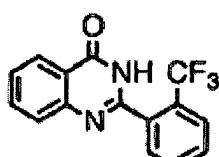
D16



D17



D18



D20

**[0183]** Um die hierin beschriebene Erfindung besser zu verstehen, werden die folgenden Beispiele angegeben. Es sollte verstanden werden, dass diese Beispiele nur beispielhaften Charakter haben und nicht dahin auszulegen sind, dass sie diese Erfindung in irgendeinerweise einschränken.

#### SYNTHETISCHE BEISPIELE

**[0184]** Die folgenden HPLC-Verfahren wurden bei der Analyse der Verbindungen verwendet, wie in den synthetischen Beispielen spezifiziert ist. So wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „R<sub>t</sub>“ auf die Retentionszeit, die für die Verbindung unter Verwendung des festgelegten HPLC-Verfahrens beobachtet wurde.

##### HPLC-Verfahren A:

Säule: C 18,3 um, 2,1 × 50 mm, „Lighting“ von Jones Chromatography.

Gradient: 100% Wasser (enthaltend 1% Acetonitril, 0,1% TFA) auf 100% Acetonitril (enthaltend 0,1% TFA) über einen Zeitraum von 4 Minuten, Halten bei 100% Acetonitril über einen Zeitraum von 1,4 Minuten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtaufzeit 7,0 Minuten. Flussrate: 0,8 mL/Min.

##### HPLC-Verfahren B:

Säule: C18,5 um, 4,6 × 150 mm, „Dynamax“ von Rainin.

Gradient: 100% Wasser (enthaltend 1% Acetonitril, 0,1% TFA) auf 100% Acetonitril (enthaltend 0,1% TFA) über einen Zeitraum von 20 Minuten, Halten bei 100% Acetonitril über einen Zeitraum von 7 Minuten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtaufzeit 31,5 Minuten. Flussrate: 1,0 mL/Min.

##### HPLC-Verfahren C:

Säule: Cyano, 5 um, 4,6 × 150 mm, „Microsorb“ von Varian.

Gradient: 99% Wasser (0,1% TFA), 1% Acetonitril (enthaltend 0,1% TFA) auf 50% Wasser (0,1% TFA), 50% Acetonitril (enthaltend 0,1% TFA) über einen Zeitraum von 20 Minuten, Halten über einen Zeitraum von 8,0 Minuten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtaufzeit 30 Minuten. Flussrate: 1,0 mL/Min.

## HPLC-Verfahren D:

Säule: Waters (YMC) ODS-AQ 2,0 × 50 mm, S5, 120A.

Gradient: 90% Wasser (0,2% Ameisensäure), 10% Acetonitril (enthaltend 0,1% Ameisensäure) auf 10% Wasser (0,1% Ameisensäure), 90% Acetonitril (enthaltend 0,1% Ameisensäure) über einen Zeitraum von 5,0 Minuten, Halten über einen Zeitraum von 0,8 Minuten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtaufzeit 7,0 Minuten. Flussrate: 1,0 mL/Minute.

## HPLC-Verfahren E:

Säule: 50 × 2,0 mm Hypersil C18 BDS; 5 µm

Gradient: Eluierung 100% Wasser (0,1% TFA), auf 5% Wasser (0,1% TFA), 95% Acetonitril (enthaltend 0,1% TFA) über einen Zeitraum von 2,1 Minuten, Rückkehr zu Anfangsbedingungen nach 2,3 Minuten. Flussrate: 1 mL/Minute.

**[0185]** Beispiel 406: (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylisochinolin-1-yl)-amin (V-1): Einer Lösung aus 1-Chlor-3-Phenylisochinolin (J. Het. Chem., 20, 1983, 121–128) (0,33 g, 1,37 mmol) in DMF (wasserfrei, 5 ml) wurde 3-Amino-5-methylpyrazol (0,27 g, 2,74 mmol) und Kaliumkarbonat (0,57 g, 4,13 mmol) hinzugefügt und das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss für 6 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann gekühlt und das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die kombinierten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und in *vacuo* konzentriert. Das rohe Produkt wurde durch Flash-Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , DCM-MeOH-Gradient) gereinigt, um V-1 als farbloses Öl zu ergeben;  $^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta$  2,23 (3H, s), 5,61 (1H, s), 7,41 (1H, m), 7,52 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,81 (1H, m), 8,07 (1H, d), 8,19 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,54 (1H, d); MS 301,2 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

**[0186]** Beispiel 407 (1H-Indazol-3-yl)-[3-(2-trifluormethylphenyl)-isochinolin-1-yl]-amin (V-2): Eine Lösung von 1-Chlor-3-(2-trifluormethylphenyl)-isochinolin (100 mg, 0,326 mmol) und 1H-Indazol-3-ylamin (86 mg, 0,651 mmol) in Ethanol (3 ml) wurde bei 160°C erhitzt und das Lösungsmittel wurde mit einem Stickstoffstrom eingedampft. Das restliche Öl wurde dann für 18 Stunden bei 160°C unter Stickstoff erhitzt. Das geschmolzene Resultat wurde in 5% Methanol:Dichlormethan (50 ml) gelöst, mit gesättigtem wässrigem Natriumbikarbonat (1 × 25 ml) gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung mit Silicagel-Chromatographie (25% bis 50% Hexan:Ethylacetat) ergab V-2 als gelben Feststoff (35 mg, 27%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,78 (br s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,9–7,85 (m, 1H), 7,78–7,72 (m, 1H), 7,70–7,68 (m, 1H), 7,65–7,62 (m, 1H), 7,60–7,55 (m, 1H), 7,52–7,45 (m, 3H), 7,41–7,38 (m, 1H), 7,28–7,25 (m 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95–6,92 (m, 1H), 5,76 (s, 1H); LC-MS (ES+) m/e = 405,18 ( $\text{M} + \text{H}$ ); HPLC-Verfahren D  $R_t$  2,74 min.

**[0187]** Beispiel 408 (5,7-Difluor-1H-indazol-3-yl)-[3-(2-Trifluormethylphenyl)-isochinolin-1-yl]-amin (V-3): Hergestellt aus 5,7-Difluor-1H-indazol-3-ylamin um Verbindung V-3 als ein gelber Feststoff zu ergeben (90 mg, 63%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  13,25 (s, 1H), 9,92 (br s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,81–7,49 (m, 6H), 7,26–7,2 (m, 2H), 7,12–7,10 (m, 1H); LC-MS (ES+) m/e = 441,16 ( $\text{M} + \text{H}$ ); HPLC-Verfahren D,  $R_t$  3,58 min.

**[0188]** Beispiel 409 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylchinolin-4-yl)-amin (V-4): Einer Lösung von 4-Chlor-2-phenylchinolin (J. Het. Chem., 20, 1983, 121–128) (0,53 g, 2,21 mmol) in Diphenylether (5 ml) wurde 3-Amino-5-methylpyrazol (0,43 g, 4,42 mmol) hinzugefügt und das resultierende Gemisch wurde über Nacht unter Rühren bei 200°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, dann wurde Petroleumether (20 ml) hinzugefügt und das resultierende Präzipitat wurde durch Filtration isoliert. Der rohe Feststoff wurde durch Flash-Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , DCM-MeOH-Gradient) gereinigt, um V-4 als weißen Feststoff zu ergeben: Schmelzpunkt 242–244°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2,27 (3H, s), 6,02 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,53–7,40 (2H, br m), 7,67 (1H, m), 7,92 (1H, m), 8,09 (2H, d), 8,48 (2H, m), 9,20 (1H, s), 12,17 (1H, br s); IR (fest) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301,2 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

**[0189]** Beispiel 410 (1H-Indazol-3-yl)-(2-phenylchinolin-4-yl)-amin (V-5):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12,78 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04–7,98 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,78–7,75 (m, 1H), 7,60–7,40 (m, 6H), 7,15–7,10 (m, 1H). LC-MS (ES+) m/e = 337,11 ( $\text{M} + \text{H}$ ); HPLC-Verfahren D,  $R_t$  2,10 min.

**[0190]** Beispiel 411 (2-Phenylchinolin-4-yl)-(1H-pyrazol[4,3-b]-pyridin-3-yl)-aqmin (V-6):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  13,6 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H) ppm. MS (ES+): m/e = 338,11 ( $\text{M} + \text{H}$ ); HPLC-Verfahren A, HPLC-Verfahren D,  $R_t$  2,91 min.

**[0191]** Beispiel 412 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(2-trifluormethylphenyl)-chinolin-4-yl]-amin (V-7):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12,68 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,7 (d, 1H), 7,95–7,89 (m, 2H), 7,83–7,70 (m, 3H), 7,68–7,62 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,55–7,52 (m, 1H), 7,49–7,45 (m, 1H), 7,40–7,37 (m, 1H), 7,12–7,09 (m, 1H); LC-MS (ES+): m/e = 405,15 (M + H); HPLC-Verfahren D,  $R_t$  2,25 min.

**[0192]** Beispiel 413 (5,7-Difluor-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluormethylphenyl)-chinolin-4-yl]-amin (V-8):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  13,31 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,70–8,67 (m, 1H), 7,96–7,92 (m, 1H), 7,85–7,66 (m, 7H), 7,63–7,60 (m, 1H), 7,42–7,40 (m, 1H). LC-MS (ES+): m/e = 441,18 (M + H); HPLC-Verfahren D,  $R_t$  2,39 min.

**[0193]** Beispiel 414 [2-(2-Trifluormethylphenyl)-chinolin-4-yl]-[1H-pyrazolo[4,3-b]-pyridin-3-yl]-amin (V-9):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  13,6 (s, 1H), 11,6 (s, br, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,97 (m, 2H), 7,86 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e = 406,20 (M + H); HPLC-Verfahren A,  $R_t$  2,91 min.

#### BIOLOGISCHES TESTVERFAHREN

**[0194]** Die Aktivität der Verbindungen als Proteinkinase-Inhibitoren kann in vitro, in vivo oder in einer Zelllinie untersucht werden. In-Vitro-Tests schließen Tests ein, welche die Hemmung entweder der Phosphorylierungsaktivität oder der ATPase-Aktivität der aktivierte Proteinkinase bestimmen. Alternative In-Vitro-Tests wiederum quantifizieren die Fähigkeit des Inhibitors, an die Proteinkinase zu binden. Die Inhibitor-Bindung kann durch radioaktive Markierung des Inhibitors vor dem Binden, durch Isolieren des Inhibitor/Proteinkinase-Komplexes und Bestimmen der Menge an gebundener radioaktiver Markierung gemessen werden. Im Gegenzug kann die Inhibitor-Bindung durch ein Kompetitionsexperiment bestimmt werden, bei dem neue Inhibitoren mit der Proteinkinase, die an bekannte Radioliganden gebunden ist, inkubiert werden.

#### BIOLOGISCHES TESTVERFAHREN BEISPIEL 1

##### $K_i$ -BESTIMMUNG FÜR DIE HEMMUNG VON GSK-3

**[0195]** Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit, GSK-3 $\beta$  (AA 1-420)-Aktivität zu hemmen, unter Verwendung eines standardmäßigen gekoppelten Enzymsystems (Fox et al., (1998) Protein Sci. 7, 2249) überprüft. Reaktionen wurden in einer Lösung ausgeführt, die 100 mM HEPES (pH-Wert 7,5), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM NaCl, 300  $\mu$ M NADH, 1 mM DTT und 1,5% DMSO enthält. Die Endsubstratkonzentrationen bei dem Test waren 20  $\mu$ M ATP (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) und 300  $\mu$ M Peptid (HSSPHQS(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Reaktionen wurden bei 30°C und 20 nM GSK-3 $\beta$  ausgeführt. Die Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300  $\mu$ M NADH, 30  $\mu$ g/ml Pyruvatkinase und 10  $\mu$ g/ml Lactatdehydrogenase.

**[0196]** Eine Test-Stammpufferlösung wurde hergestellt, die alle oben angeführten Reagenzien, mit Ausnahme von ATP, und der Testverbindung, die von Interesse war, enthält. Die Test-Stammpufferlösung (175  $\mu$ l) wurde in einer 96-Kammer-Platte mit 5  $\mu$ l der Testverbindung von Interesse bei Endkonzentrationen von 0,002  $\mu$ M bis 30  $\mu$ M zehn Minuten lang bei 30°C inkubiert. Typischerweise wurde eine 12-Punkt-Titration durch Herstellen serieller Reihenverdünnungen (von 10 mM Verbindungsstammlösung) mit DMSO der Testverbindungen in Tochterplatten durchgeführt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 20  $\mu$ l ATP (Endkonzentration 20  $\mu$ M) initiiert. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden unter Verwendung eines Molecular Devices Spectramax Plattenlesers (Sunnyvale, CA) über einen Zeitraum von 10 Minuten bei 30°C erhalten. Die  $K_i$ -Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

**[0197]** Bei folgender Verbindung wurde ein  $K_i$ -Wert von weniger als 0,1  $\mu$ M für GSK-3 gezeigt: Verbindung V-3.

**[0198]** Bei folgender Verbindung wurden  $K_i$ -Werte zwischen 0,1 und 1,0  $\mu$ M für GSK-3 gezeigt: Verbindung V-2, V-7.

**[0199]** Bei folgender Verbindung wurden  $K_i$ -Werte zwischen 1,0 und 20  $\mu$ M für GSK-3 gezeigt: Verbindung V-4, V-8.

## BIOLOGISCHES TESTVERFAHREN BEISPIEL 2

K<sub>i</sub>-BESTIMMUNG FÜR DIE HEMMUNG VON AURORA-2

**[0200]** Verbindungen wurden auf folgende Weise auf ihre Fähigkeit, Aurora-2 zu hemmen, unter Verwendung eines standardmäßigen gekoppelten Enzymtests (Fox et al., (1998) Protein Sci 7, 2249) überprüft.

**[0201]** Einer Test-Stammpufferlösung, die 0,1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvakinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 40 mM ATP und 800 µM Peptid (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthielt, wurde eine DMSO-Lösung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung auf eine Endkonzentration von 30 µM hinzugefügt. Das resultierende Gemisch wurde 10 Minuten bei 30°C inkubiert. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 µL Aurora-2-Stammlösung initiiert, um eine Endkonzentration von 70 nM in dem Test zu erhalten. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden durch Überwachen des Absorptionsvermögens bei 340 nm über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) erhalten. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

**[0202]** Bei folgender Verbindung wurde ein K<sub>i</sub>-Wert zwischen 0,1 und 1,0 µM für Aurora-2 gezeigt: Verbindung V-4.

**[0203]** Bei folgender Verbindung wurde ein K<sub>i</sub>-Wert zwischen 1,0 und 20 µM für Aurora-2 gezeigt: Verbindung V-2

## BIOLOGISCHES TESTVERFAHREN BEISPIEL 3

## CDK-2-INHIBITIONSTEST

**[0204]** Verbindungen wurden auf folgende Weise auf ihre Fähigkeit, CDK-2 zu hemmen, unter Verwendung eines standardmäßigen gekoppelten Enzymtests (Fox et al., (1998) Protein Sci 7, 2249) überprüft.

**[0205]** Einer Test-Stammpufferlösung, die 0,1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvakinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 100 mM ATP und 100 µM Peptid (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthält, wurde eine DMSO-Lösung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung auf eine Endkonzentration von 30 µM hinzugefügt. Das resultierende Gemisch wurde 10 Minuten bei 30°C inkubiert.

**[0206]** Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 µL CDK-2/Cyclin-A-Stammlösung initiiert, um eine Endkonzentration von 25 nM in dem Test zu erhalten. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden durch Überwachen des Absorptionsvermögens bei 340 nm über einen Zeitraum von 5 Minuten Lesezeit bei 30°C unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) erhalten. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

## BIOLOGISCHES TESTVERFAHREN BEISPIEL 4

## ERK-INHIBITIONSTEST

**[0207]** Verbindungen wurden auf die Hemmung von ERK2 durch einen spektrophotometrischen gekoppelten Enzymtest (Fox et al., (1998) Protein Sci 7, 2249) überprüft. Bei diesem Test wurde eine fixe Konzentration an aktiviertem ERK2 (10 nM) mit verschiedenen Konzentrationen der Verbindung in DMSO (2,5%) über einen Zeitraum von 10 Minuten bei 30°C in 0,1 M HEPES-Puffer, pH-Wert 7,5, welche 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200 µM NADH, 150 µg/mL Pyruvakinase, 50 µg/mL Lactatdehydrogenase und 200 µM Erkтиde-Peptid enthält, inkubiert. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 65 µM ATP initiiert. Die Rate der Absorptionsvermögensabnahme bei 340 nM wurde überwacht. Der IC<sub>50</sub>-Wert wurde aus den Ratendaten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration evaluiert.

## BIOLOGISCHES TESTVERFAHREN BEISPIEL 5

## AKT-INHIBITIONSTEST

**[0208]** Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit, AKT zu hemmen, unter Verwendung eines standardmäßigen

gekoppelten Enzymtests (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249) überprüft. Tests wurden in einem Gemisch aus 100 mM HEPES 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM NaCl, 1 mM DTT und 1,5% DMSO durchgeführt. Die Endsubstratkonzentrationen in dem Test waren 170  $\mu$ M ATP (Sigma Chemicals) und 200  $\mu$ M Peptid (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Die Tests wurden bei 30°C und 45 nM AKT durchgeführt. Die Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300  $\mu$ M NADH, 30  $\mu$ g/ml Pyruvakinase und 10  $\mu$ g/ml Lactatdehydrogenase.

**[0209]** Eine Test-Stammpufferlösung wurde hergestellt, welche alle oben angeführten Reagenzien, mit Ausnahme von AKT, DTT und der Testverbindung von Interesse enthält. 56  $\mu$ l der Stammlösung wurde in einer 384-Kammer-Platte angeordnet, gefolgt von der Zugabe von 1  $\mu$ l einer 2 mM DMSO Stammlösung, die die Testverbindung enthält (Endverbindungskonzentration 30  $\mu$ M). Die Platte wurde bei 30°C ungefähr 10 Minuten lang vorinkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 10  $\mu$ l Enzym (Endkonzentration 45 nM) und 1 mM DTT initiiert. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C erhalten. Verbindungen, die eine mehr als 50%-ige Hemmung gegenüber den Standard-Kammern aufweisen, welche das Testgemisch und DMSO ohne Testverbindung enthielten, wurden titriert, um die IC<sub>50</sub>-Werte zu bestimmen.

## BIOLOGISCHES TESTVERFAHREN BEISPIEL 6

### SCR-INHIBITIONSTEST

**[0210]** Die Verbindungen wurden als Inhibitoren von menschlicher Src-Kinase unter Verwendung eines auf Radioaktivität basierenden Tests oder eines spektrophotometrischen Tests evaluiert.

#### Scr-Inhibierung A: Auf Radioaktivität basierender Test

**[0211]** Die Verbindungen wurden als Inhibitoren einer rekombinanten humanen Src-Kinase voller Länge (von Upstate Biotechnology, Kat. Nr. 14-117) exprimiert und gereinigt von Baculoviruszellen getestet. Die Src-Kinase-Aktivität wurde durch Folgen des Einbaus von <sup>33</sup>P aus ATP in Tyrosin eines zufälligen poly-Glu-Tyr-Polymeresubstrats der Zusammensetzung Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, Kat. Nr. P-0275) überwacht. Die Folgenden waren die Endkonzentrationen der Testkomponenten: 0,05 M HEPES, pH-Wert 7,6, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 0,25 mg/ml BSA, 10  $\mu$ M ATP (1–2  $\mu$ Ci <sup>33</sup>P-ATP pro Reaktion), 5 mg/ml poly-Glu-Tyr und 1–2 Einheiten rekombinanter humaner Src-Kinase. In einem typischen Testverfahren wurden alle Reaktionskomponenten, mit Ausnahme von ATP, vorgemischt und in die Testplatten-Kammern aliquotiert. Die Inhibitoren, in DMSO gelöst, wurden zu den Kammern hinzugefügt, um eine DMSO Endkonzentration von 2,5% zu ergeben. Die Testplatte wurde 10 Minuten bei 30°C inkubiert, bevor die Reaktion mit <sup>33</sup>P-ATP initiiert wurde. Nach einer 20 Minuten langen Reaktion wurden die Reaktionen mit 150  $\mu$ l 10% Trichloressigsäure (TCA) abgeschreckt, die 20 mM Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> enthält. Die abgeschreckten Proben wurden dann in eine 96-Kammer-Filterplatte (Whatman, UNI-Filter GF/F Glas Fiber Filter, Kat. Nr. 7700-3310) übertragen, die auf einem Filterplatten Vakuumverteiler installiert ist. Die Filterplatten wurden viermal mit 10% TCA, die 20 mM Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> enthält, und viermal mit Ethanol gewaschen. 200  $\mu$ l Szintillationsflüssigkeit wurden danach zu jeder Kammer hinzugefügt. Die Platten wurden versiegelt, und die mit den Filtern assoziierte Radioaktivitätsmenge, wurde auf einem TopCount-Szintillationszähler quantifiziert. Die aufgenommene Radioaktivität wurde als eine Funktion der Inhibitorkonzentration graphisch dargestellt. Die Daten wurden an ein kompetitives Inhibitionskinetikmodell angepasst, um den K<sub>i</sub> für die Verbindung zu erhalten.

#### Scr-Inhibitionstest B: spectrophotometrischer Test

**[0212]** Aus ATP durch die humane rekombinante Src-Kinase-katalysierte Phosphorylierung von poly-Glu-Tyr-Substrat erzeugtes ADP wurde unter Verwendung eines gekoppelten Enzymtests quantifiziert (Fox et al., (1998) Protein Sci 7, 2249). In diesem Test wird ein NADH-Molekül zu NAD für jedes ADP-Molekül, das in der Kinasereaktion produziert wird, oxidiert. Das Verschwinden von NADH kann leicht bei 340 nm verfolgt werden.

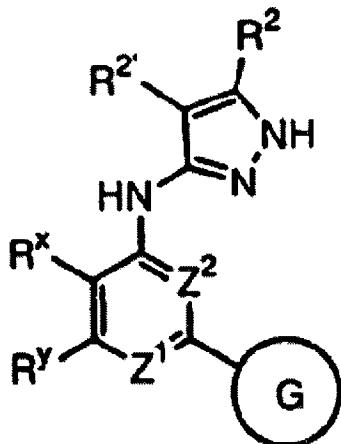
**[0213]** Die Folgenden waren die Endkonzentrationen der Testkomponenten: 0,025 M HEPES, pH-Wert 7,6, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 0,25 mg/ml poly-Glu-Tyr und 25 nM rekombinante humane Src-Kinase. Die Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200  $\mu$ M NADH, 30  $\mu$ g/ml Pyruvakinase und 10  $\mu$ g/ml Lactatdehydrogenase.

**[0214]** In einem typischen Test wurden alle Reaktionskomponenten, mit Ausnahme von ATP, vorgemischt und in aliquoten Anteilen in die Testplatten-Kammern verteilt. Die in DMSO aufgelösten Inhibitoren wurden zu den

Kammern hinzugefügt, um eine DMSO-Endkonzentration von 2,5% zu ergeben. Die Testplatte wurde 10 Minuten bei 30°C inkubiert, bevor die Reaktion mit 100  $\mu$ M ATP initiiert wurde. Die Absorptionsvermögensänderung bei 340 nm mit der Zeit, die Reaktionsgeschwindigkeit, wurde auf einem Molecular Devices Plattenleser überwacht. Die Geschwindigkeitsdaten als Funktion der Inhibitorkonzentration wurden an ein kompetitives Inhibitionsskinetikmodell angepasst, um den  $K_i$ -Wert für die Verbindung zu erhalten.

### Patentansprüche

1. Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst, und Verbindung der Formel V:



V

oder pharmazeutisch annehmbares Salz aufweist, wobei:

$Z^1$  N, CR<sup>5</sup> oder CH ist und  $Z^2$  N oder CH ist, vorausgesetzt, dass nur eines von  $Z^1$  und  $Z^2$  Stickstoff ist; G ist Ring C oder Ring D;

Ring C aus einem Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl oder 1,2,4-Triazinyl-Ring ausgewählt ist, wobei dieser Ring C ein oder zwei Orthosubstituenten aufweist, die unabhängig voneinander aus -R<sup>1</sup> ausgewählt sind, jede Nichtorthokohlenstoffposition an Ring C gegebenenfalls und unabhängig durch -R<sup>5</sup> substituiert ist, und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise gesättigten, 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome aufweist, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei dieser kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei dieser Heteroaryl- oder Heterocyclyl-Ring 1–4-Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an einem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroaryl-Ring ist, -R<sup>5</sup> Wasserstoff an jeder Ortho-kohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5–6-gliedrigem Heteroaryl-Ring, 5–6-gliedrigem Heterocyclyl-Ring oder aliphatischer C<sub>1–6</sub>-Gruppe, wobei diese Phenyl-, Heteroaryl und Heterocyclyl-Ringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu 3 Gruppen, die unabhängig voneinander aus Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, substituiert ist, wobei diese aliphatischen C<sub>1–6</sub>-Gruppe, die gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um diesen an Ring C ankondensierten Ring zu bilden;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig aus T-R<sup>3</sup> ausgewählt sind, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise gesättigten, 5–8-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff an diesem kondensierten, durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten Ring durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff an diesem durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten Ring durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1–4</sub>-Alkylidenkette ist;

R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> unabhängig voneinander aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> ausgewählt sind, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen ungesättigten oder teilweise gesättigten Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome aufweist, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aus-

gewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff an diesem kondensierten, durch  $R^2$  und  $R^2'$  gebildeten Ring durch Halo, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff an diesem durch  $R^2$  und  $R^2'$  gebildeten Ring durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus -R, -Halo-OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub>-Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus aliphatischer C<sub>1-6</sub>-Gruppe, C<sub>6-10</sub>-Aryl, einem Heteroaryl-Ring, der 5-10 Ringatome aufweist, oder einem Heterocycl-Ring, der 5-10 Ringatome aufweist, ausgewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub>-Aliphat), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt ist, oder zwei R<sup>4</sup> an dem gleichen Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5-8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist -R, -Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub>-Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>; oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um diesen an Ring C ankondensierten Ring zu bilden;

V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- ist;

W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)- ist;

jedes R<sup>6</sup> unabhängig aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-4</sub>-Gruppe ausgewählt ist, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen an dem gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5-6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

jedes R<sup>7</sup> unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, oder zwei R<sup>7</sup> auf dem gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5-8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

jedes R<sup>8</sup> unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; und

R<sup>a</sup> ausgewählt ist aus, -Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub>-Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die aus aliphatischer C<sub>1-6</sub>-Gruppe, C<sub>6-10</sub>-Aryl, einem Heteroaryl-Ring, der 5-10 Ringatome aufweist, oder einem Heterocycl-Ring, der 5-10 Ringatome aufweist, ausgewählt ist;

wobei Aryl- Heteroaryl-, Heterocycl-, Carbocycl- und Alkyldien-Ketten-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei diese Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

(a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring-System aus einem Naphtyl-, Quinolinyl- oder Isoquinolinyl-Ring ausgewählt ist, und R<sup>1</sup> ist -Halo, eine optimal substituierte aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, Phenyl, -COR<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -OC(O)NH<sub>2</sub> oder -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-Isoindonyl-, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl-, Isoquinolinyl-, Quinolinyl- oder Naphtyl-Ring ausgewählt ist;

(b) R<sup>x</sup> ist Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Aliphat und R<sup>y</sup> ist T-R<sup>3</sup>, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten 5-7-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise gesättigten Ring, der 0-2 Ringstickstoffe aufweist, zu bilden; und

(c) R<sup>2</sup> ist Wasserstoff und R<sup>2</sup> ist Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>' sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocyclizing zu bilden.

## 3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei

(a) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring-System aus einem Naphtyl-, Quinolinyl- oder Isoquinolinyl-Ring ausgewählt ist, und R<sup>1</sup> ist -Halo, eine gegebenenfalls substituierte aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, Phenyl, -COR<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -OC(O)NH<sub>2</sub> oder -NSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-Isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl-, Isoquinolinyl-, Quinolinyl- oder Naphtyl-Ring ausgewählt ist;

(b) R<sup>x</sup> Wasserstoff oder aliphatische C<sub>1-4</sub>-Gruppe ist und R<sup>y</sup> T-R<sup>3</sup> ist, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen gegebenenfalls substituierten 5-7-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring, der 0-2 Ringstickstoffe aufweist, zu bilden; und

(c) R<sup>2</sup> Wasserstoff ist und R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe ist, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

## 4. Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei diese Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

(a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring-System ein Naphtyl-Ring ist, und R<sup>1</sup> ist -Halo, eine haloaliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, eine aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, Phenyl oder -CN; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-Isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl, Isoquinolinyl, Quinolinyl oder Naphtyl ausgewählt ist;

(b) R<sup>x</sup> ist Wasserstoff oder Methyl und R<sup>y</sup> ist -R, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder -OR, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen 5-7-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls substituiert ist durch -R, -Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub>-Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

(c) R<sup>2</sup> ist Wasserstoff und R<sup>2</sup> ist Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe, die aus Aryl oder einer aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und

(d) Ring D ist substituiert durch Oxo oder R<sup>5</sup>, wobei jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, gegebenenfalls substituierter aliphatischer C<sub>1-6</sub>-Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, und -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R,

## 5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, wobei

(a) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring-System ein Naphtyl-Ring ist, und R<sup>1</sup> ist -Halo, eine haloaliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, eine aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, Phenyl oder -CN; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-Isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl, Isoquinolinyl, Quinolinyl oder Naphtyl ausgewählt ist;

(b) R<sup>x</sup> Wasserstoff oder Methyl ist und R<sup>y</sup> -R, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder -OR ist, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen gegebenenfalls substituierten 5-7-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocycloing zu bilden, der gegebenenfalls substituiert ist durch -R, -Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub>-Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

(c) R<sup>2</sup> Wasserstoff ist und R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe ist, die aus Aryl oder einer aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise gesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und

(d) Ring D durch Oxo- oder R<sup>5</sup>-Gruppen substituiert ist, wobei jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, gegebenenfalls substituierter aliphatischer C<sub>1-6</sub>-Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, und -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R,

6. Zusammensetzung nach Anspruch 4, wobei diese Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

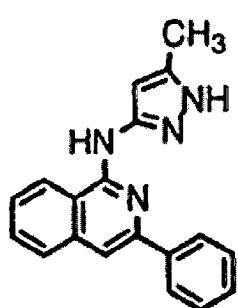
- (a)  $R^x$  ist Wasserstoff oder Methyl und  $R^y$  ist Methyl, Methoxymethyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Gruppe, die aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Piperidinyl oder Phenyl ausgewählt ist, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen 6-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls durch Halo, CN, Oxo,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Carbonyl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Sulfonyl, Mono- oder Dialkylamino, Mono- oder Diaminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyloxy, oder 5-6-gliedrigen Heteroaryl substituiert ist;
- (b) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring- system ein Naphtyl-Ring ist, und  $R^1$  ist -Halo, eine aliphatische  $C_{1-4}$ -Gruppe, die gegebenenfalls durch Halogen oder -CN substituiert ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl, Isoquinolinyl, Quinolinyl oder Naphtyl ausgewählt ist;
- (c)  $R^2$  und  $R^{2'}$  sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls durch -Halo, - $N(R^4)_2$ , - $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Haloalkyl, - $NO_2$ , - $O(C_{1-4}$ -Alkyl), - $CO_2(C_{1-4}$ -Alkyl), -CN, - $SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl), - $SO_2NH_2$ , - $OC(O)NH_2$ , - $NH_2SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $NHC(O)(C_{1-4}$ -Alkyl), - $C(O)NH_2$  oder - $CO(C_{1-4}$ -Alkyl) substituiert ist, wobei das ( $C_{1-4}$ -Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und
- (d) Ring D ist substituiert durch Oxo oder  $R^5$ , wobei jedes  $R^5$  unabhängig ausgewählt ist aus -Cl, -F, -CN, - $CF_3$ , - $NH_2$ , - $NH(C_{1-4}$ -Aliphat), - $N(C_{1-4}$ -Aliphat) $_2$ , - $O(C_{1-4}$ -Aliphat),  $C_{1-4}$ -Aliphat und - $CO_2(C_{1-4}$ -Aliphat).

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei

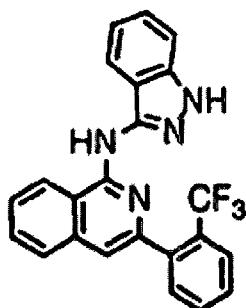
- (a)  $R^x$  Wasserstoff oder Methyl ist und  $R^y$  Methyl, Methoxy Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Piperidinyl oder Phenyl ausgewählt ist, oder  $R^x$  und  $R^y$  mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen 6-gliedrigen ungesättigten oder teilweise gesättigten Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls durch Halo, CN, Oxo,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Carbonyl, ( $C_{1-6}$ -Alkyl)Sulfonyl, Mono- oder Dialkylamino, Mono- oder Diaminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyloxy, oder 5-6-gliedrigen Heteroaryl substituiert ist;
- (b) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring- system ein Naphtyl-Ring ist, und  $R^1$  ist -Halo, eine aliphatische  $C_{1-4}$ -Gruppe, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder -CN; oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl, Isoquinolinyl, Quinolinyl oder Naphtyl ausgewählt ist;
- (c)  $R^2$  und  $R^{2'}$  mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls durch -Halo, - $N(R^4)_2$ , - $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Haloalkyl, - $NO_2$ , - $O(C_{1-4}$ -Alkyl), - $CO_2(C_{1-4}$ -Alkyl), -CN, - $SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl), - $SO_2NH_2$ , - $OC(O)NH_2$ , - $NH_2SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $NHC(O)(C_{1-4}$ -Alkyl), - $C(O)NH_2$  oder - $CO(C_{1-4}$ -Alkyl) substituiert ist, wobei das ( $C_{1-4}$ -Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und
- (d) Ring D durch Oxo oder  $R^5$  substituiert ist, wobei jedes  $R^5$  unabhängig ausgewählt ist aus -Cl, -F, -CN, - $CF_3$ , - $NH_2$ , - $NH(C_{1-4}$ -Aliphat), - $N(C_{1-4}$ -Aliphat) $_2$ , - $O(C_{1-4}$ -Aliphat),  $C_{1-4}$ -Aliphat und - $CO_2(C_{1-4}$ -Aliphat).

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, wobei diese Verbindung aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist:

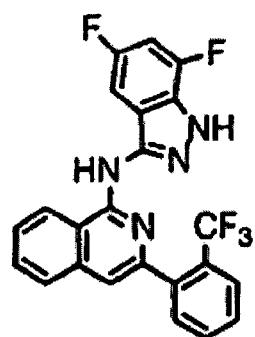
Tabelle 4



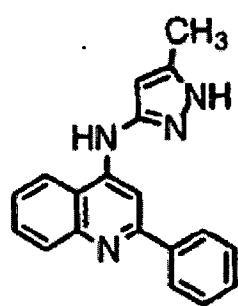
V-1



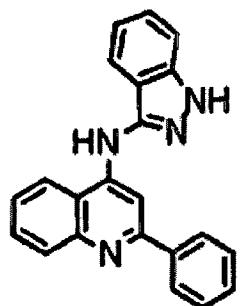
V-2



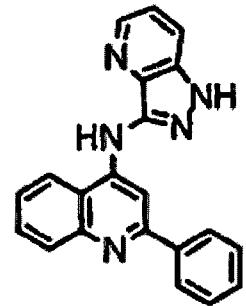
V-3



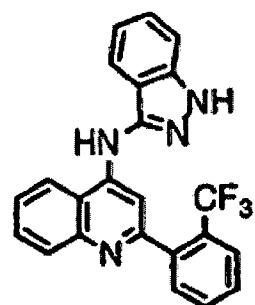
V-4



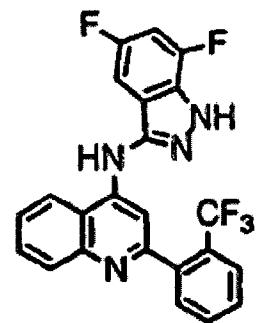
V-5



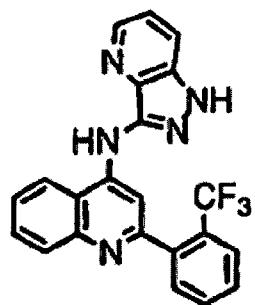
V-6



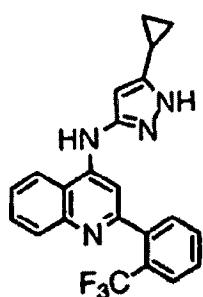
V-7



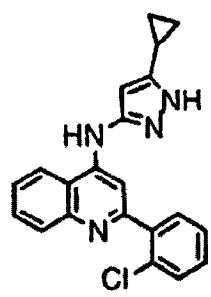
V-8



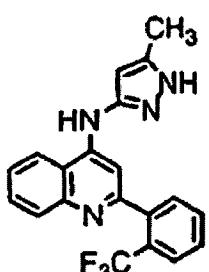
V-9



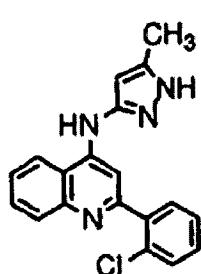
V-10



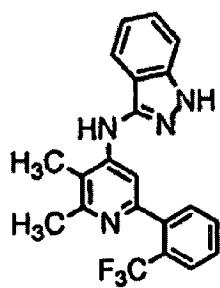
V-11



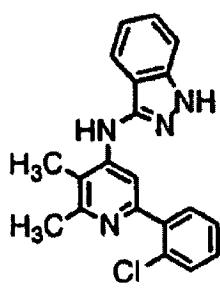
V-12



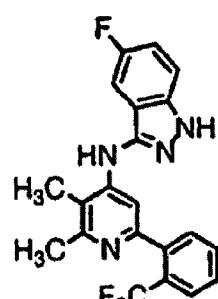
V-13



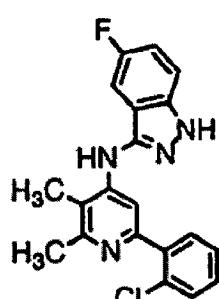
V-14



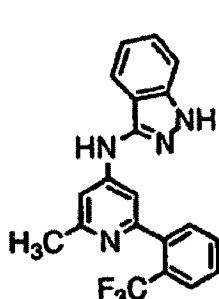
V-15



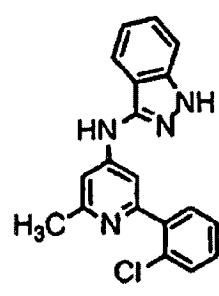
V-16



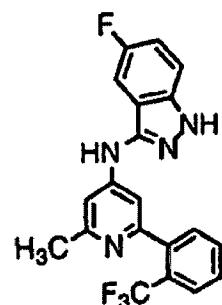
V-17



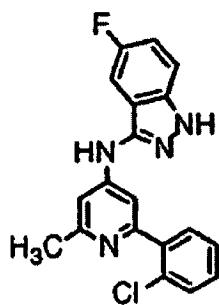
V-18



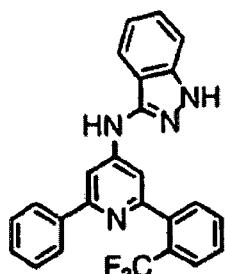
V-19



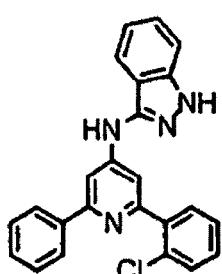
V-20



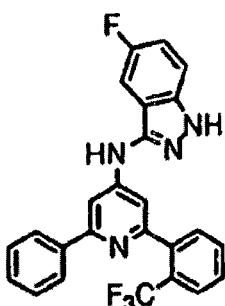
V-21



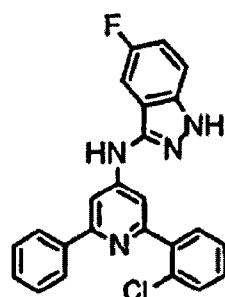
V-22



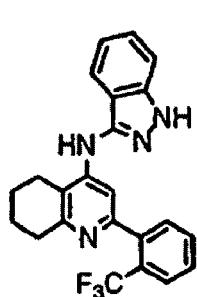
V-23



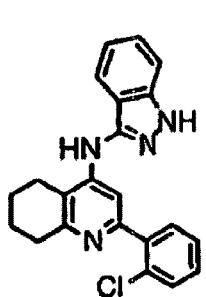
V-24



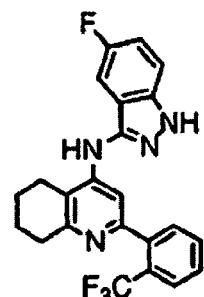
V-25



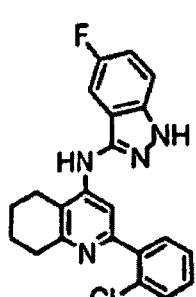
V-26



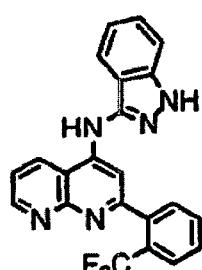
V-27



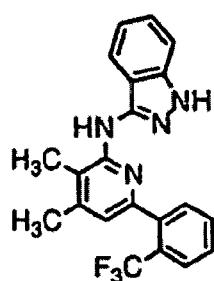
V-28



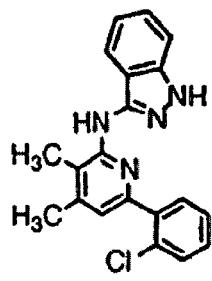
V-29



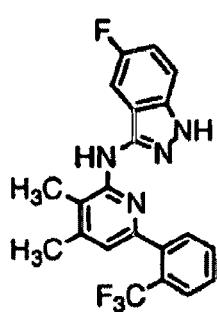
V-30



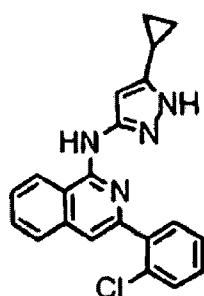
V-31



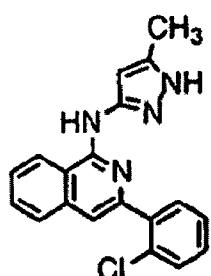
V-32



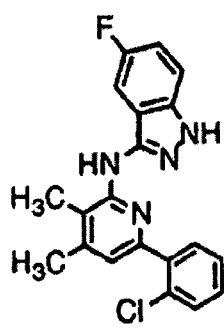
V-33



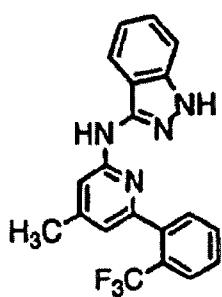
V-34



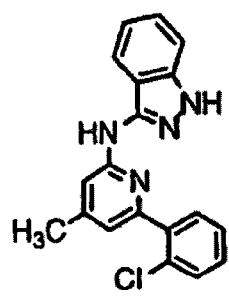
V-35



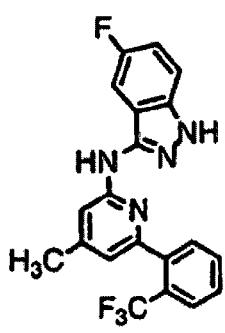
V-36



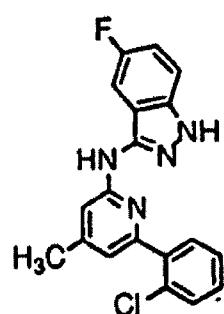
V-37



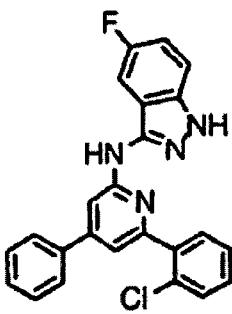
V-38



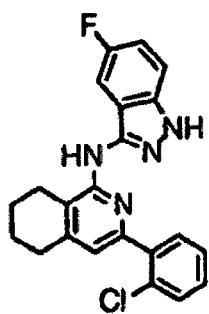
V-39



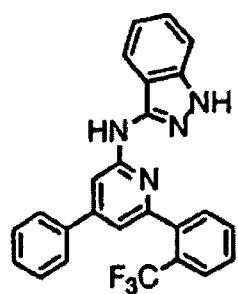
V-40



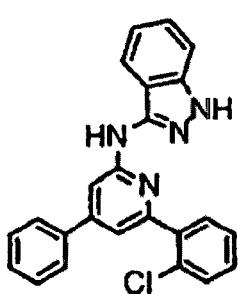
V-41



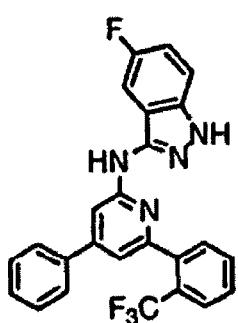
V-42



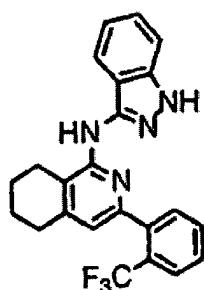
V-43



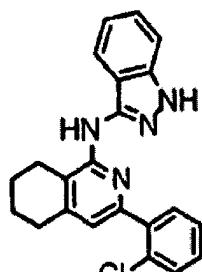
V-44



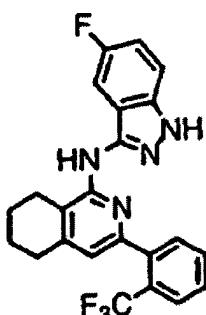
V-45



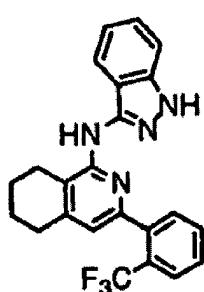
V-46



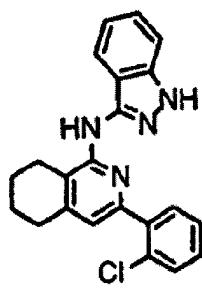
V-47



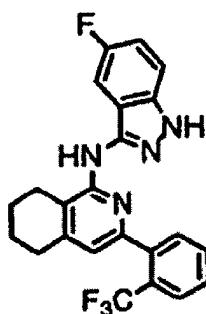
V-48



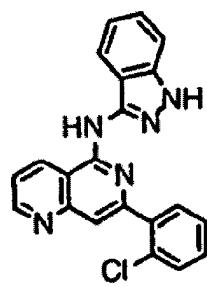
V-49



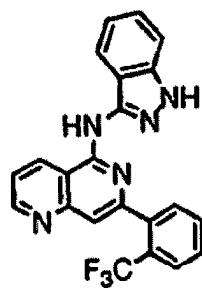
V-50



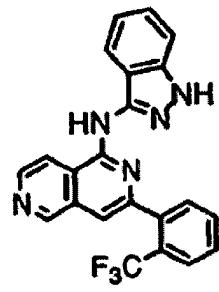
V-51



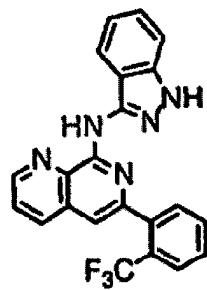
V-52



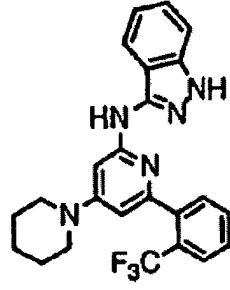
V-53



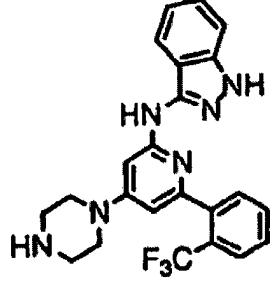
V-54



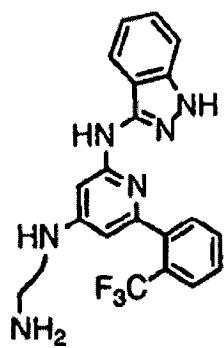
V-55



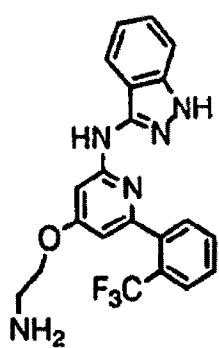
V-56



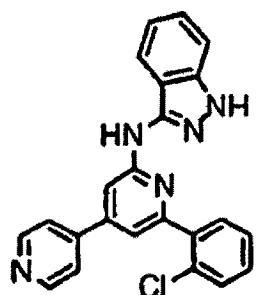
V-57



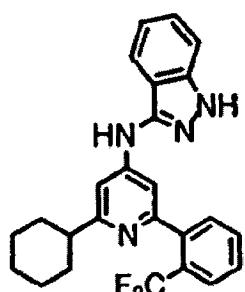
V-58



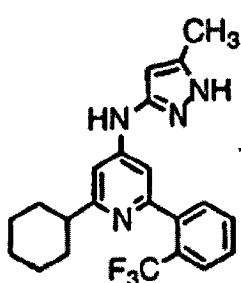
V-59



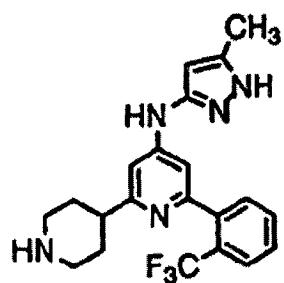
V-60



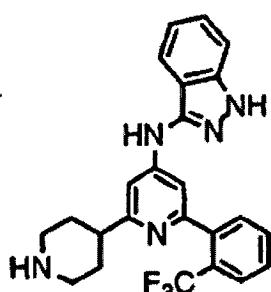
V-61



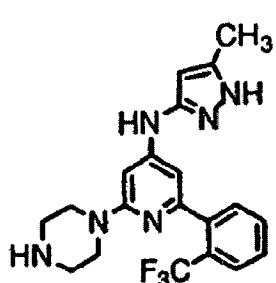
V-62



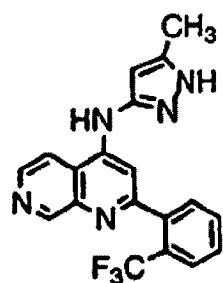
V-63



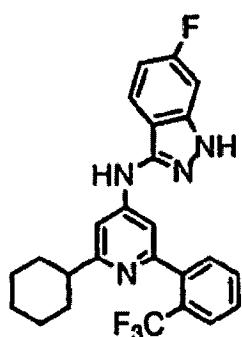
V-64



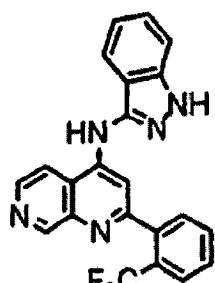
V-65



V-66



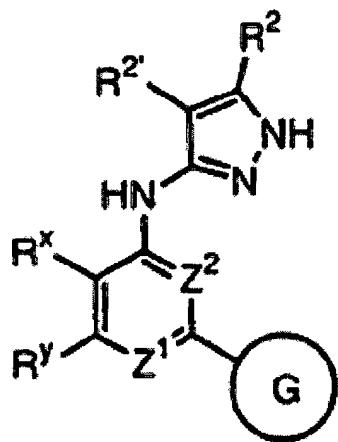
V-67



V-68

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–8, die zusätzlich einen zweiten therapeutischen Wirkstoff enthält.

10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung beim Hemmen von GSK-3- oder Aurora-Aktivität in einem Patienten.
11. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 10, wobei diese Verbindung oder Zusammensetzung GSK-3-Aktivität hemmt.
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung beim Behandeln einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem GSK-3-Inhibitor gelindert wird.
13. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 12, die zusätzlich einen zweiten therapeutischen Wirkstoff enthält.
14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung beim Behandeln von Diabetes, Alzheimerkrankheit oder Schizophrenie.
15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung beim Verstärken von Glykogensynthese in einem Patienten.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung beim Senken des Glycoseblutspiegels in einem Patienten.
17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung beim Hemmen der Produktion von hyperphosphoryliertem Tau-Protein in einem Patienten.
18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung beim Hemmen der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin in einem Patienten.
19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung beim Behandeln einer Krankheit, die durch Behandlung mit einem Aurora-Inhibitor gelindert wird.
20. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 19, die zusätzlich einen zweiten therapeutischen Wirkstoff enthält.
21. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung beim Behandeln von Krebs.
22. Verbindung der Formel V:



V

oder pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei:

$Z^1$  N, CR<sup>a</sup> oder CH ist und  $Z^2$  N oder CH ist, vorausgesetzt, dass eines von  $Z^1$  und  $Z^2$  Stickstoff ist; G ist Ring C oder Ring D;  
Ring C aus einem Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl oder 1,2,4-Triazinyl-Ring ausgewählt ist, wobei dieser Ring C ein oder zwei Orthosubstituenten aufweist, die unabhängig voneinander aus -R<sup>1</sup> ausgewählt sind, jede Nichtorthokohlenstoffposition an Ring C gegebenenfalls und unabhängig durch -R<sup>5</sup> substituiert ist, und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Ato-

men zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise gesättigten, 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome aufweist, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei dieser kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert ist; Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei dieser Heteroaryl- oder Heterocyclyl-Ring, der 1–4-Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroaryl-Ring ist, -R<sup>5</sup> Wasserstoff auf jeder Ortho-kohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5–6-gliedrigem Heteroaryl-Ring, 5–6-gliedrigem Heterocyclyl-Ring oder aliphatischer C<sub>1–6</sub>-Gruppe, wobei diese Phenyl-, Heteroaryl und Heterocyclyl-Ringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu 3 Gruppen, die unabhängig aus Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, substituiert ist, wobei diese aliphatische C<sub>1–6</sub>-Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder R<sup>1</sup> und ein benachbartem Substituent mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um diesen an Ring C ankondensierten Ring zu bilden;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig ausgewählt sind aus T-R<sup>3</sup>, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–8-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome aufweist, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff an diesem kondensierten, durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten Ring durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff an diesem durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten Ring durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1–4</sub>-Alkylidenkette ist;

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff an diesem kondensierten, durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten Ring durch Halo, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder V-R<sup>6</sup> substituiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff an diesem durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten Ring durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus -R, -Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(gegebenenfalls substituiertes C<sub>1–6</sub>-Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus aliphatischer C<sub>1–6</sub>-Gruppe, C<sub>6–10</sub>-Aryl, einem Heteroaryl-Ring, der 5–10 Ringatome aufweist, oder einem Heterocyclyl-Ring, der 5–10 Ringatome aufweist, ausgewählt ist;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1–6</sub>-Aliphat), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt ist, oder zwei R<sup>4</sup> auf dem gleichen Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -R, -Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(gegebenenfalls substituiertes C<sub>1–6</sub>-Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>; oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um diesen an Ring C ankondensierten Ring zu bilden;

V -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>- oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>- ist;

W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>- oder -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>- ist;

jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1–4</sub>-Gruppe oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen an dem gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–6-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1–6</sub>-Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>, die auf dem gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

jedes R<sup>8</sup> unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1–4</sub>-Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>- oder -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; und

R<sup>a</sup> ausgewählt ist aus -Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1–6</sub>-Aliphat),

-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub>-Aliphat, C<sub>6-10</sub>-Aryl, einem Heteroaryl-Ring, der 5-10 Ringatome aufweist, oder einem Heterocycl-Ring, der 5-10 Ringatome aufweist, ausgewählt ist; vorausgesetzt, dass, wenn Z<sup>2</sup> Stickstoff ist und G aus Imidazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Oxazol-2-yl Tetrazol-5-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-5-yl, (1,2,4-Oxadiazol)-5-yl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder 4,5-Dihydro-Oxazol-2-yl ausgewählt ist, mindestens eine von R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> von Wasserstoff, aliphatische C<sub>1-4</sub>-Gruppe oder C<sub>1-4</sub>-Haloalkyl verschieden ist oder mindestens eine von R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> und R<sup>2</sup> von Halo, C<sub>1-4</sub>-Aliphat, C<sub>1-4</sub>-Haloalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CN oder NO<sub>2</sub> verschieden ist.

23. Verbindung nach Anspruch 22, wobei diese Verbindung eine oder mehrere Merkmale aufweist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

- (a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring-System aus einem Naphtyl-, Quinolinyl- oder Isoquinolinyl-Ring ausgewählt ist, und R<sup>1</sup> ist -Halo, eine gegebenenfalls substituierte aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, Phenyl-, -COR<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -OC(O)NH<sub>2</sub> oder -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-Isoindonyl-, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl-, Isoquinolinyl-, Quinolinyl- oder Naphtyl-Ring ausgewählt ist;
- (b) R<sup>x</sup> ist Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Aliphat und R<sup>y</sup> ist T-R<sup>3</sup>, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten 5-7-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring, der 0-2 Ringstickstoffe aufweist, zu bilden; und
- (c) R<sup>2</sup> ist Wasserstoff und R<sup>2</sup> ist Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten, 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

24. Zusammensetzung nach Anspruch 23, wobei

- (a) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring-System aus einem Naphtyl-, Quinolinyl- oder Isoquinolinyl-Ring ausgewählt ist, und R<sup>1</sup>-Halo, eine gegebenenfalls substituierte aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, Phenyl, -COR<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -OC(O)NH<sub>2</sub> oder -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> ist, oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-Isoindoly-, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl-, Isoquinolinyl-, Quinolinyl- oder Naphtyl-Ring ausgewählt ist;
- (b) R<sup>x</sup> Wasserstoff oder aliphatische C<sub>1-4</sub>-Gruppe ist und R<sup>y</sup> T-R<sup>3</sup> ist, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen gegebenenfalls substituierten 5-7-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise gesättigten Ring, der 0-2 Ringstickstoffe aufweist, zu bilden; und
- (c) R<sup>2</sup> Wasserstoff ist und R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe ist, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten, 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

25. Zusammensetzung nach Anspruch 23, wobei diese Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

- (a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring-System ein Naphtyl-Ring ist, und R<sup>1</sup> ist -Halo, eine halolaliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, eine aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, Phenyl oder -CN; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-Isoindoly-, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl-, Isoquinolinyl, Quinolinyl oder Naphtyl ausgewählt ist;
- (b) R<sup>x</sup> ist Wasserstoff oder Methyl und R<sup>y</sup> ist -R, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder -OR, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten 5-7-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der gegebenenfalls substituiert ist mit -R, -Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub>-Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;
- (c) R<sup>2</sup> ist Wasserstoff und R<sup>2</sup> ist Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe, die aus Aryl oder einer aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden

Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und

(d) Ring D ist substituiert durch Oxo oder R<sup>5</sup>, wobei jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, gegebenenfalls substituierter aliphatischer C<sub>1-6</sub>-Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, und -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R,

26. Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei

(a) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring- system ein Naphtyl-Ring ist, und R<sup>1</sup> ist -Halo, eine haloaliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, eine aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe, Phenyl oder -CN; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-Isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl, Isoquinolinyl, Quinolinyl oder Naphtyl ausgewählt ist;

(b) R<sup>x</sup> Wasserstoff oder Methyl ist und R<sup>y</sup> -R, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder -OR ist, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen gegebenenfalls substituierten 5-7-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der gegebenenfalls substituiert ist mit -R, -Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub>-Aliphat), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

(c) R<sup>2</sup> Wasserstoff ist und R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe ist, die aus Aryl oder einer aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise gesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und

(d) Ring D durch Oxo oder R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, gegebenenfalls substituierter aliphatischer C<sub>1-6</sub>-Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, und -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R,

27. Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei diese Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

(a) R<sup>x</sup> ist Wasserstoff oder Methyl und R<sup>y</sup> ist Methyl, Methoxymethyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Gruppe, die aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Piperidinyl oder Phenyl ausgewählt ist, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen 6-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls durch Halo- CN, Oxo, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Carbonyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Sulfonyl, Mono- oder Dialkylamino, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyloxy, oder 5-6-gliedrigen Heteroaryl substituiert ist;

(b) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring- system ein Naphtyl-Ring ist, und R<sup>1</sup> ist -Halo, eine aliphatische C<sub>1-4</sub>-Gruppe, die gegebenenfalls durch Halo oder -CN substituiert ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl, Isoquinolinyl, Quinolinyl oder Naphtyl ausgewählt ist;

(c) R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls durch -Halo, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), NHC(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CO(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) substituiert ist, wobei das (C<sub>1-4</sub>-Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und

(d) Ring D ist substituiert durch Oxo oder R<sup>5</sup>, wobei jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -Cl, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), -N(C<sub>1-4</sub>-Aliphat)<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), C<sub>1-4</sub>-Aliphat und -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Aliphat).

28. Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei

(a) R<sup>x</sup> Wasserstoff oder Methyl ist und R<sup>y</sup> Methyl, Methoxymethyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Piperidinyl oder Phenyl ausgewählt ist, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen 6-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls durch Halo Oxo-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Carbonyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)Sulfonyl, Mono- oder Dialkylamino, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyloxy, oder 5-6-gliedrigen Heteroaryl substituiert ist;

(b) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ring- system ein Naphtyl-Ring ist, und R<sup>1</sup> ist -Halo, eine aliphatische C<sub>1-4</sub>-Gruppe, die gegebenenfalls mit Halogen

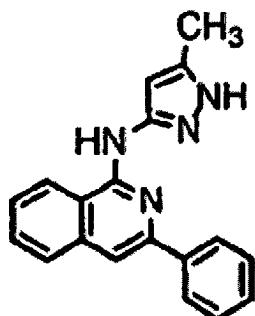
oder -CN substituiert ist; oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl, Pyridinyl, Peridinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morphinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinyl, Isoquinolinyl, Quinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

(c) R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls mit -Halo, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), NHC(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CO(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) substituiert ist, wobei die (C<sub>1-4</sub>-Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und

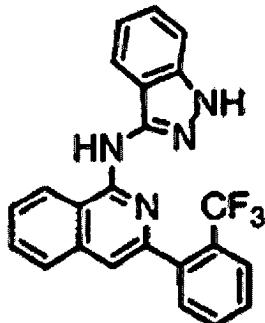
(d) Ring D durch Oxo oder R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus -Cl, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), -N(C<sub>1-4</sub>-Aliphat)<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), C<sub>1-4</sub>-Aliphat und -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Aliphat).

29. Verbindung nach Anspruch 28, wobei diese Verbindung aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist:

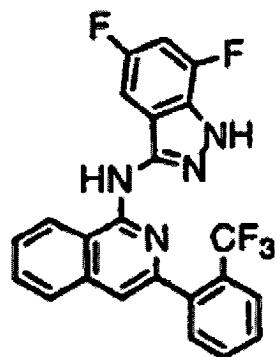
Tabelle 4



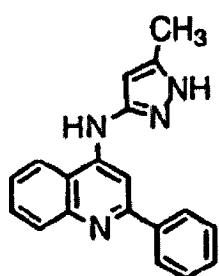
V-1



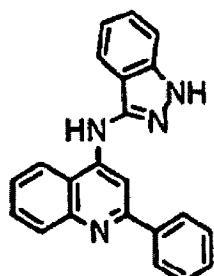
V-2



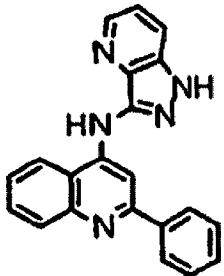
V-3



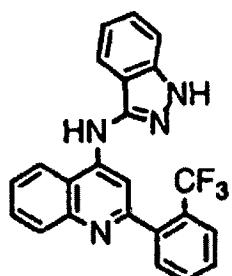
V-4



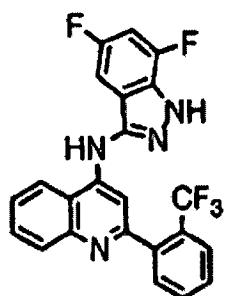
V-5



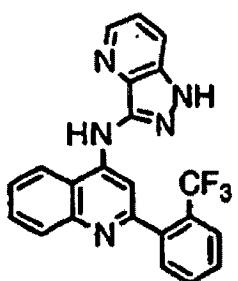
V-6



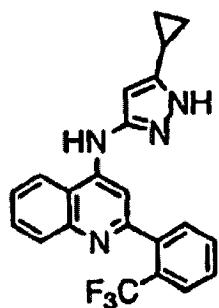
V-7



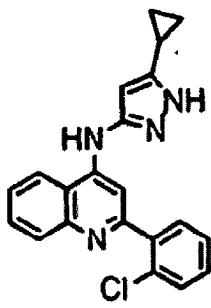
V-8



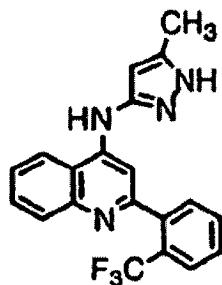
V-9



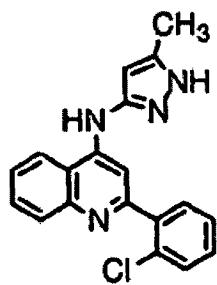
V-10



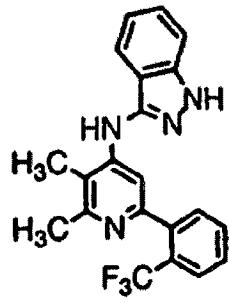
V-11



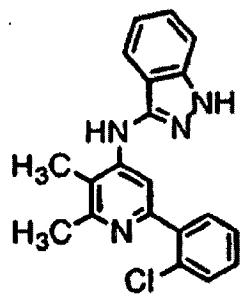
V-12



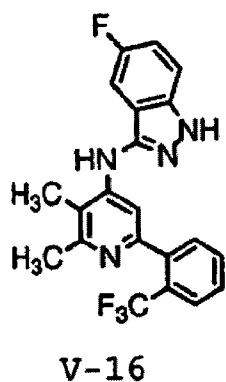
V-13



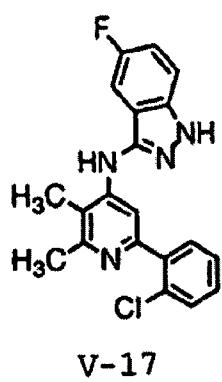
V-14



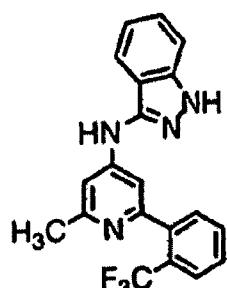
V-15



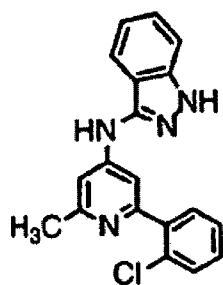
V-16



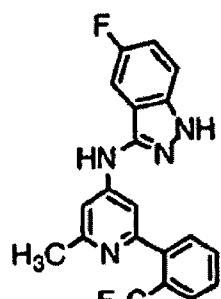
V-17



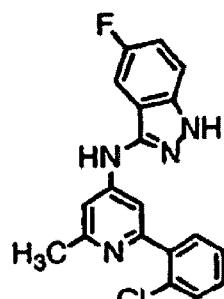
V-18



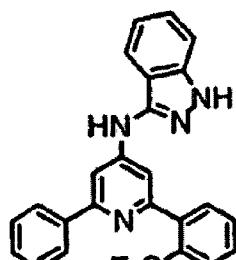
V-19



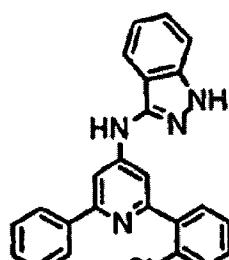
V-20



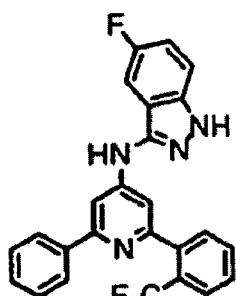
V-21



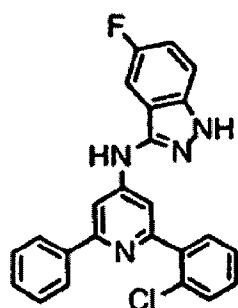
V-22



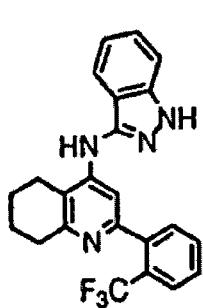
V-23



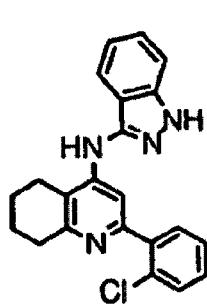
V-24



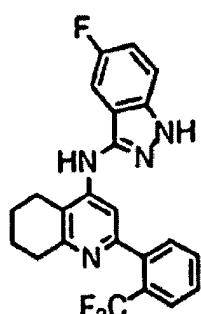
V-25



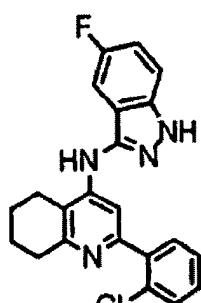
V-26



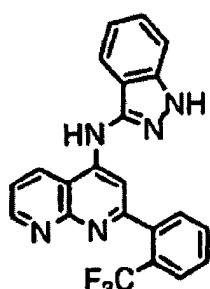
V-27



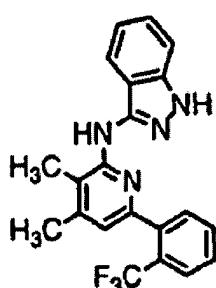
V-28



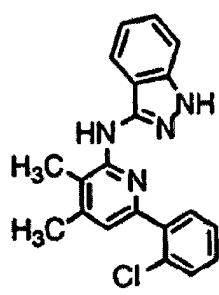
V-29



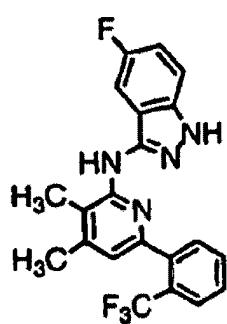
V-30



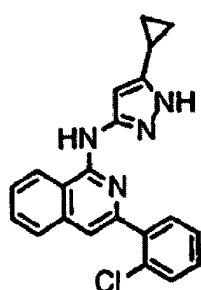
V-31



V-32



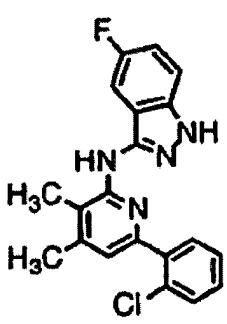
V-33



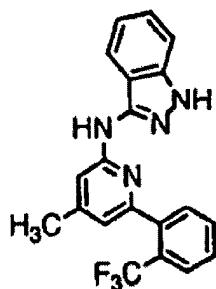
V-34



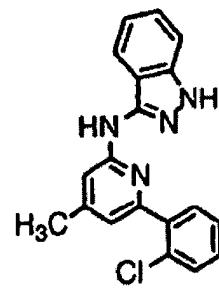
V-35



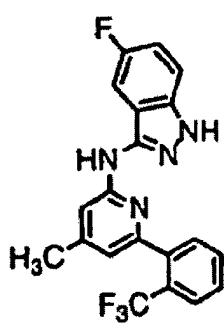
V-36



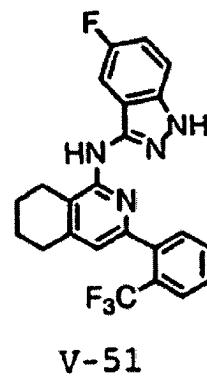
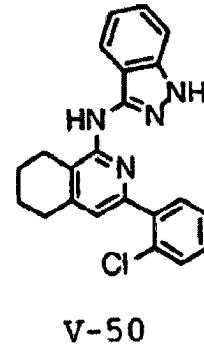
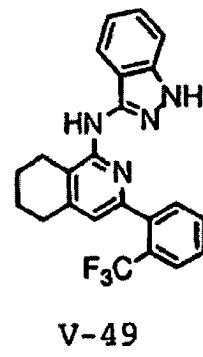
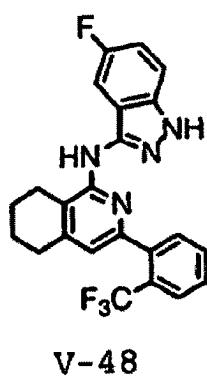
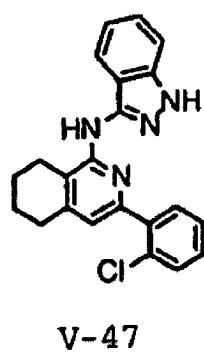
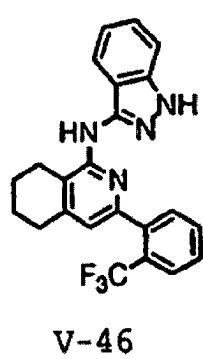
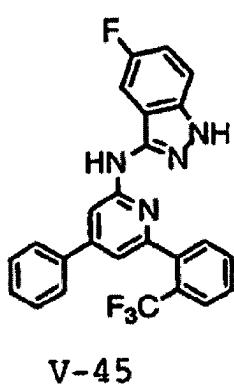
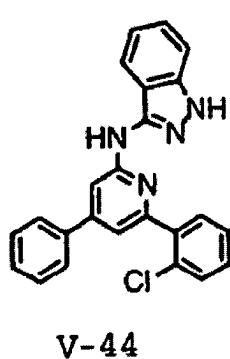
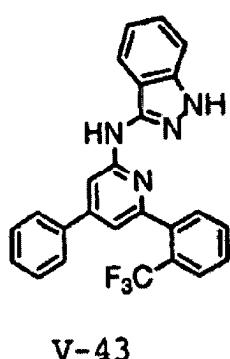
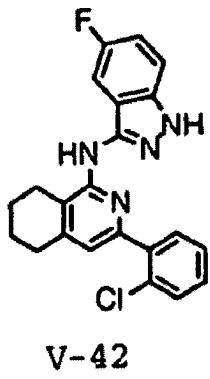
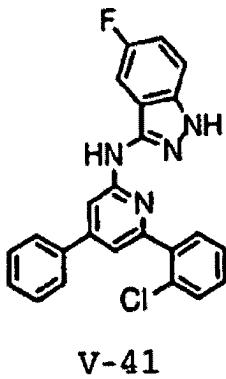
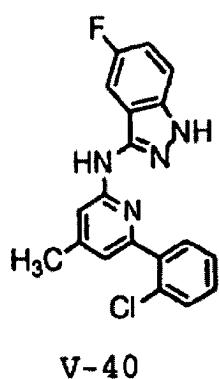
V-37

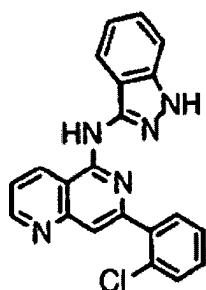


V-38

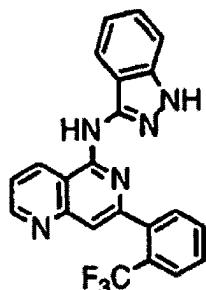


V-39

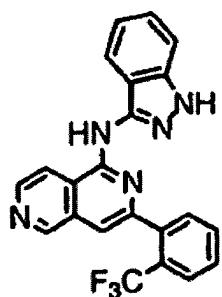




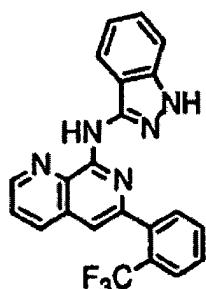
V-52



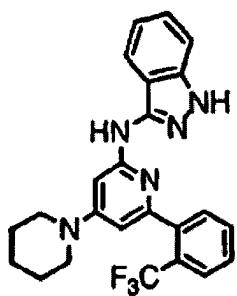
V-53



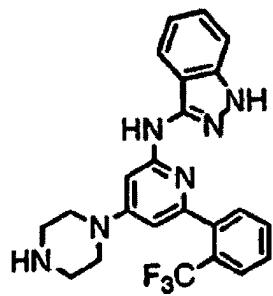
V-54



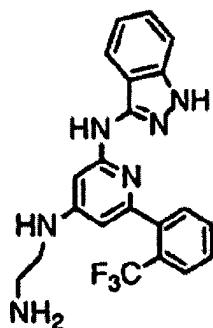
V-55



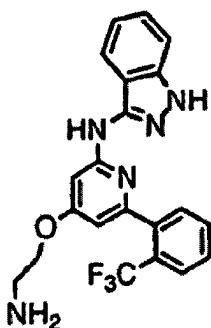
V-56



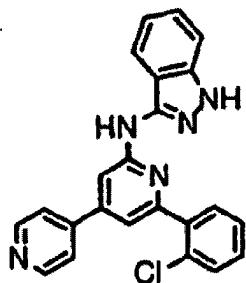
V-57



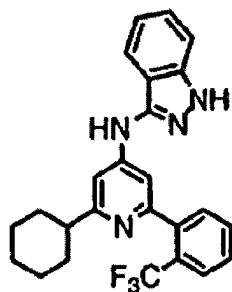
V-58



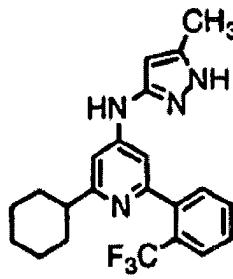
V-59



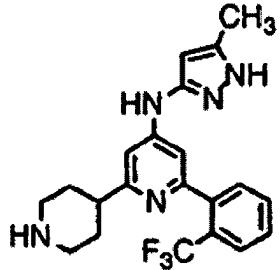
V-60



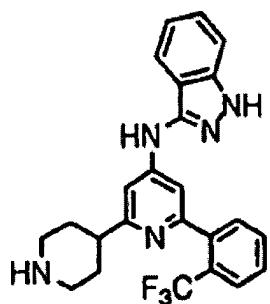
V-61



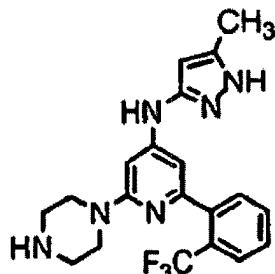
V-62



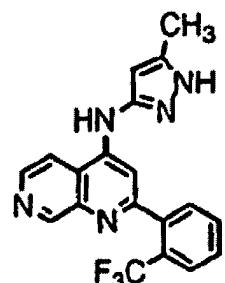
V-63



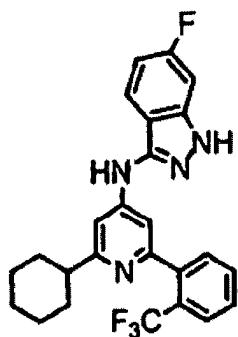
V-64



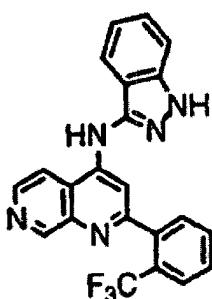
V-65



V-66



V-67



V-68

Es folgt kein Blatt Zeichnungen