



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 322745

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

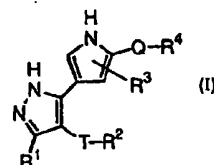
C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20014837	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.02.05 PCT/US01/03911
(22)	Inng.dag	2001.10.04	(85)	Videreføringsdag	2001.10.04
(24)	Løpcedag	2001.02.05	(30)	Prioritet	2000.02.05, US, 180506 2000.03.24, US, 191956 2000.10.24, US, 242935
(41)	Alm.tilgj	2001.12.04			
(45)	Meddelt	2006.12.04			
(73)	Innehaver	Vertex Pharmaceuticals Inc, 130 Waverly Street, MA02139-4242 CAMBRIDGE, US Guy W Bemis, 256 Appleton Street, MA01574 ARLINGTON, US Jeremy Green, 21 Greystone Court, MA01803 BURLINGTON, US Jingrong Cao, 45 Madison Avenue, MA02165 NEWTON, US Michael Hale, 42 Sunset Road, MA01730 BEDFORD, US Christopher Baker, 33 Curve Street, Bedford, MA 01730, US Francois Maltais, 289 Highland Avenue, 301, Somerville, MA 02144, US Janetka James, , Beverly, MA, US Michael Mullican, Needham, MA, US Xiaoling Xie, Cambridge, MA, US Judith Straub, Cambridge, MA, US Qing Tang, 2377 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02140, US Robert Mashal, 95 Prince Street, West Newton, MA 02165, US			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Pyrazolforbindelser, sammensetninger inneholdende dem og deres anvendelser, samt fremgangsmåte for å hemme proteinkinaseaktivitet.			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 98/52941 A			
(57)	Sammendrag	Beskrevet her er forbindelser som er nyttige som proteinkinaseinhibitorer hvilket har formelen: (I) hvor R ¹⁻⁴ , Q og T er beskrevet i beskrivelsen. Forbindelsene er nyttige for behandling av sykdomstilstander i pattedyr, som lindres av en proteinkinaseinhibitor, spesielt sykdommer slik som cancer, inflammatoriske forstyrrelser, restenose og kardiovaskulær sykdom.			



Oppfinnelsens felt

Foreliggende oppfinnelse er i feltet for medisinsk kjemi og vedrører pyrazolforbindelser som er proteinkinaseinhibitorer, spesielt inhibitorer av ERK, sammensetninger inneholdende slike forbindelser og deres anvendelse. Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte ved hemming av proteinkinaseaktivitet i en *in vivo* biologiprøve. Videre vedrører oppfinnelsen en implanterbar anordning belagt med en sammensetning ifølge oppfinnelsen. Forbindelsene er nyttige for å behandle cancer og andre sykdomstilstander som lindres med proteinkinaseinhibitorer.

Oppfinnelsens bakgrunn

Pattedyrs mitogen-aktiverte protein (MAP)1-kinaser er serin/treoninkinaser som medierer intracellulære signaltransduksjonsveier (Cobb og Goldsmith, 1995, J Biol. Chem., 279, 14843; Davis, 1995, Mol. Reprod. Dev. 42, 459). Medlemmer av MAP-kinasefamilien deler sekvensiell likhet og bevarte strukturelle domener, og inkluderer ERK (ekstracellulær signalregulert kinase), JNK (Jun N-terminal kinase) og p38-kinasene. JNK'er og p38-kinaser aktiveres i respons på de proinflammatoriske cytokiner TNF-alfa og interlevkin-1, og ved cellulært stress slik som varmesjokk, hyperosmolaritet, ultraviolett stråling, lipopolysakkarider og inhibitorer av proteinsyntese (Derijard et al., 1994, Cell 76, 1025; Han et al., 1994, Science 265, 808; Raingeaud et al., 1995, J Biol. Chem. 270, 7420; Shapiro og Dinarello, 1995, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 12230). I kontrast aktiveres ERK'er av mitogener og vekstfaktorer (Bokemeyer et al., 1996, Kidney Int. 49, 1187).

ERK2 er en vidt fordelt proteinkinase som oppnår maksimal aktivering når både Thr183 og Tyr185 fosforyleres av oppstrøms MAP-kinasen kinase, MEK1 (Anderson et al., 1990, Nature 343, 651; Crews et al., 1992, Science 258, 478). Ved aktivering fosforylerer ERK2 mange regulatoriske proteiner,

inklusive proteinkinasene Rsk90 (Bjorbaek et al., 1995, J. Biol. Chem. 270, 18848) og MAPKAP2 (Rouse et al., 1994, Cell 78, 1027), og transkripsjonsfaktorer slik som ATF2 (Raingeaud et al., 1996, Mol. Cell Biol. 16, 1247), Elk-1
 5 (Raingeaud et al., 1996), c-Fos (Chen et al., 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10952) og c-Myc (Oliver et al., 1995, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 210, 162). ERK2 er også en nedstrøms mål for de Ras/Raf avhengige veier (Moodie et al., 1993, Science 260, 1658) og kan hjelpe med å overføre
 10 signalene fra disse potensielt onkogene proteiner. ERK2 har blitt vist å spille en rolle i den negative vekstkontroll av brystcancerceller (Frey og Mulder, 1997, Cancer Res. 57, 628) og hyperekspresjon av ERK2 i mannbrystcancer har blitt rapportert (Sivaraman et al., 1997, J Clin. Invest. 99,
 15 1478). Aktivert ERK2 har også blitt implisert i proliferasjonen av endotelin-stimulerte luftveis glattmuskelceller, som antyder en rolle for denne kinase i astma (Whelchel et al., 1997, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16, 589).

JNK-familien av (MAP)1-kinaser har blitt implisert å ha en
 20 rolle i mediering av cellulær respons for mange forskjellige forstyrrelser inklusive cancer (Oncogene 1996, 13, 135-42), hepatiske forstyrrelser (Hepatology 1998, 28, 1022-30), kardiovaskulær sykdom (Circ. Res. 1998, 83, 167-78; Circulation 1998, 97:1731-7; J. Biol. Chem. 1997, 272, 28050-6; Circ. Res. 1996, 79, 162-73; Circ. Res. 1996, 78,
 25 947-53; J. Clin. Invest. 1996, 97, 508-14) og immunologiske forstyrrelser (J. Immunol. 1999, 162, 3176-87; Eur. J. Immunol. 1998, 28, 3867-77; J. Exp. Med. 1997, 186, 941-53; Eur. J. Immunol. 1996, 26, 989-94, blant andre).

30 Aurora2 er en serin/treoninproteinkinase som har blitt implisert i humancancer, slik som kolon, bryst og andre faste tumorer. Denne kinase er antatt å være involvert i proteinfosforyleringstilfeller som regulerer cellecyklusen. Spesielt kan aurora2 spille en rolle i kontrollen av den presise
 35 segregasjon av kromosomer under mitose. Misregulering av cellecyklusen kan føre til cellulær proliferasjon og andre

abnormaliteter. I humane koloncancervev, har aurora2 proteinet blitt funnet å være overuttrykket. Se 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.

Glykogensyntasekinase-3 (GSK-3) er en serin/treoninproteinkinase omfattende α - og β -isoformer som hver er kodet av distinkte gener [Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000); Kim og Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dve., 10, 508-514 (2000)]. GSK-3 har blitt implisert i forskjellige sykdommer inklusive diabetes, Alzheimers sykdom, CNS-forstyrrelser slik som manisk depressive forstyrrelser og neurodegenerative sykdommer, og kardiomyocete hypertrofi [WO 99/65897; WO 00/38675; og Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. Disse sykdommer kan være forårsaket av, eller resulterer i, den abnormale virkning av visse celledesignal-veier hvor GSK-3 spiller en rolle.

KDR er en tyrosinkinasereseptor som også binder VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor) (Neufeld et al., 1999, FASEB J., 13, 9). Bindingen av VEGF til KDR-reseptoren fører til angiogenese, som er fremveksten av kapillærer fra pre-eksisterende blodkar. Høye nivåer av VEGF finnes i forskjellige cancerer som forårsaker tumorangiogenese og til later hurtig vekst av cancerceller. Derfor er suppresjon av VEGF-aktivitet en måte å hemme tumorvekst på, og det har blitt vist at dette kan oppnås ved å hemme KDR-reseptor-tyrosinkinase.

AKT, også kjent som proteinkinase B, er en serin/treoninkinase som spiller en sentral rolle i fremming av overlevelsen av et bredt område av celletyper [Khwaja, A., Nature, s. 33-34 (1990)]. Det har blitt vist av Zang, et al, at humane ovarialcancerceller viser hevde nivåer av AKT-1 og AKT-2. Hemming av AKT induserer apoptose av disse humane ovarialcancerceller som demonstrerer at AKT kan være viktig mål for ovarialcancerbehandling [Zhang, Q. Y., et al, Onco-

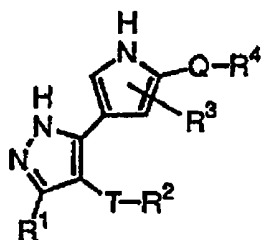
gene, 19 (2000)] og andre proliferative forstyrrelser. AKT-veien har også blitt implisert i motoneuronal overlevelse og nerveregenerasjon [Kazuhiko, N., et al, The Journal of Neuroscience, 20 (2000)].

5 Det er et høyt umøtt medisinsk behov for å utvikle protein-kinaseinhibitorer, spesielt ERK-inhibitorer, som er nyttig i behandling av de forskjellige tilstander assosiert med ERK-aktivering, spesielt med tanke på de for tiden til-
gjengelige, relativt inadekvate behandlingsvalg for majori-
10 teten av disse tilstander.

Følgelig er det fremdeles et stort behov for å utvikle po-
tente inhibitorer av proteinkinase, inklusive ERK-inhi-
bitorer, som er nyttige i behandling av forskjellige til-
stander assosiert med proteinkinaseaktivering.

15 Beskrivelse av oppfinnelsen

Det har nå blitt funnet at forbindelser av denne oppfin-
nelse og sammensetninger derav er effektive som protein-
kinaseinhibitorer, spesielt som ERK-inhibitorer. Disse for-
bindelser har den generelle formel I:



I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R¹ er hydrogen;

T-R² er en eventuelt substituert arylgruppe;

R³ er hydrogen;

30 Q er valgt fra -C(=O)-, -CO₂-, -C(=O)NR⁸-, -C(=O)N(R)O- el-
ler -C(=O)N(R)N(R⁸)-;

hver R er uavhengig valgt fra hydrogen eller en eventuelt

- substituert alkylgruppe med ett til seks karboner;
 R^4 er valgt fra $-R^8$, $-R^5$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$ eller $-NR^5(CH_2)_yN(R^5)_2$;
 hver R^5 er uavhengig valgt fra R^6 , R^7 , $-(CH_2)_yCH(R^6)(R^7)$,
 5 $-(CH_2)_yR^6$, $-(CH_2)_yCH(R^6)_2$, $-(CH_2)_yCH(R^7)_2$ eller $-(CH_2)_yR^7$;
 y er 0-6;
 hver R^6 er en eventuelt substituert gruppe uavhengig valgt fra en alkyl-, aryl-, aralkyl-, aralkoksy-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heteroarylalkoksy-, heterocyklyl-, heterocyklylalkyl- eller heterocyklylalkoksygruppe;
 10 hver R^7 er uavhengig valgt fra en eventuelt substituert alkyl-, hydroksyalkyl-, alkoksyalkyl-, aryloksyalkyl- eller alkoksykarbonylgruppe;
 hver R^8 er uavhengig valgt fra R, eller to R^8 på det samme
 15 nitrogen tatt sammen med nitrogenet danner eventuelt en fire- til åtteleddet, mettet eller umettet heterocyklisk ring som har ett til tre heteroatomer valgt fra nitrogen eller oksygen;
 hvert substituerbare ringnitrogen er eventuelt substituert
 20 med R, NR_2 , $C(=O)R$, CO_2 (eventuelt substituert C_1-C_6 -alkyl), SO_2 (eventuelt substituert C_1-C_6 -alkyl), $C(=O)NR_2$ og SO_2NR_2 ;
 forutsatt at QR^4 er forskjellig fra $C(=O)N(CH_3)_2$ når R^1 og R^3 hver er hydrogen og når TR^2 er en usubstituert fenylring bundet til 4-stillingen på pyrazolringen, hvori
 25 hver arylgruppe inneholder fra 6 til 14 karboner, og den ene eller de flere eventuelle substituenten på det umettede karbonatom i en arylgruppe er valgt fra halogen, $-R'$, $-OR'$, metylendioksy, etylendioksy, $-NO_2$, $-N(R')_2$, $-NR'C(=O)R'$ eller $-CO_2R'$; hvori hver R' er uavhengig valgt fra hydrogen
 30 eller en alkylgruppe,
 hver heteroarylgruppe er, uavhengig, valgt fra pyridinyl, furanyl, dihydrobenzofuranyl, tetrahydroisokinyl, tiadiazolyl, imidazolyl, pyrazinyl eller dihydrobenzodioksinyll;
 hver heterocyklylgruppe er, uavhengig, valgt fra morfolinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl eller piperidinyl;
 35 hver alkylgruppe er, individuelt, et lineært eller forgrenet hydrokarbon inneholdende fra 1 til 12 karboner, hvori

én eller flere eventuelle substituenten på det mettede karbon i en alkylgruppe eller i en ikke-aromatisk heterocyklisk ring inkluderer de listet over for det umettede karbon på arylgruppen samt =O og eventuelt substituert fenyl; og

den ene eller de flere eventuelle substituentene på en alkylidenkjede er som beskrevet over for en alkylgruppe.

Som anvendt her, skal de følgende definisjoner gjelde med mindre annet er indikert. Likeledes er kombinasjoner av substituenten eller variable tillatt bare hvis slike kombinasjoner resulterer i stabile forbindelser.

Begrepet "alkyl" og "alkoksy" anvendt alene eller som del av en større enhet refererer til både rettede og forgrenede kjeder inneholdende ett til tolv karbonatomer. Begrepet "halogen" betyr F, Cl, Br eller I. Begrepet "heteroatom" betyr N, O eller S og skal inkludere enhver oksidert form av nitrogen og svovel, og den kvaterniserte form av ethvert basisk nitrogen.

Begrepet "aryl", som anvendt alene eller som del av en større enhet som i "aralkyl", refererer til aromatiske ringgrupper med seks til fjorten ledd, slik som fenyl, benzyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 1-antracyl og 2-antracyl.

Det vil bli verdsatt av fagmannen at visse forbindelser av oppfinnelsen kan eksistere i tautomere former, alle slike tautomere former av forbindelsene er innenfor rammet av oppfinnelsen.

Med mindre annet er fastlagt, er strukturene beskrevet heri også ment å inkludere alle stereokjemiske former av strukturen; dvs., R- og S-konfigurasjonene for hvert asymmetrisk senter. Derfor er enkle stereokjemiske isomerer samt enantiomere og diastereomere blandinger av de foreliggende forbindelser innenfor rammet av oppfinnelsen. Med mindre annet er fastlagt, er strukturer beskrevet heri også ment å ink-

ludere forbindelser som bare er forskjellige i nærværet av
ett eller flere isotopisk anrikede atomer. For eksempel er
forbindelser med de presenterte strukturer med unntak av
erstatningen av et hydrogen med et deuterium eller tritium,
5 eller erstatningen av et karbon med ett ^{13}C - eller ^{14}C -
anriket karbon innenfor rammet av denne oppfinnelse.

En utførelse av denne oppfinnelse vedrører forbindelser med
formel II:



II

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , T, og Q er som definert over.

En foretrukket utførelse av denne oppfinnelse vedrører for-
15 bindelser med formel:



II-A

hvor T, R^2 og R^4 er som beskrevet over og R^1 og R^3 hver er
hydrogen.

Foretrukne forbindelser inkluderer de som har ett eller
25 flere, og mest foretrukket alle, de følgende trekk: (a) Q
er $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$ eller $-\text{CONH}-$; (b) $\text{T}-\text{R}^2$ er en eventuelt sub-
stituert arylring, mer foretrukket en eventuelt substituert
fenyling; (c) R^4 er valgt fra R^5 , $-\text{NHR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHCHR}^5\text{R}^6$ eller $-\text{NHCH}_2\text{R}^5$ eller (d) R^5 er en eventuelt substi-
30 tuert gruppe valgt fra aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaa-

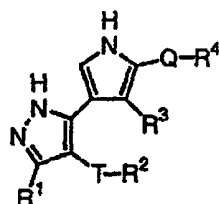
rylalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkylgruppe, $(\text{CH}_2)_y\text{R}^6$, $(\text{CH}_2)_y\text{R}^7$, eller $(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, hvori hver av Y, alkryl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, R^6 og R^7 er som definert over.

- 5 Eksempler på substitusjoner av R^2 -fenylgruppen inkluderer halo, nitro, alkoksy og amino.

Når R^4 er R^5 , inkluderer eksempler på foretrukne R^5 -grupper pyrrolidin-1-yl, morfolin-1-yl, piperidin-1-yl og piperazin-1-yl hvori hver gruppe eventuelt er substituert. Når R^4
 10 er $-\text{NHR}^5$ eller $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, inkluderer foretrukne R^5 -grupper ytterligere $(\text{CH}_2)_y\text{R}^6$, $(\text{CH}_2)_y\text{R}^7$ og $(\text{CH}_2)_y\text{CH}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$. Eksempler på foretrukne R^6 og R^7 inkluderer tetrahydrofuran-2-yl, cykloheksyl, fenyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ og isopropyl, hvori hver gruppe eventuelt er substituert.

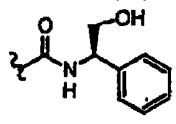
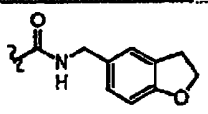
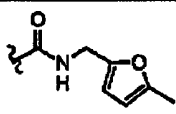
- 15 Eksempelvise strukturer med formel II, hvori R^1 og R^3 hver er H, er angitt i tabell 1 under.

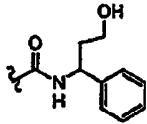
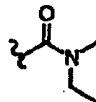
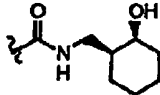
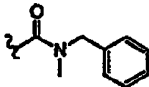
Tabell 1. Forbindelser II

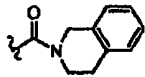
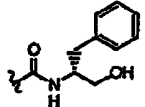
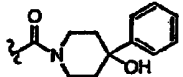
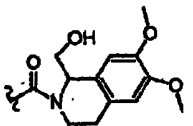
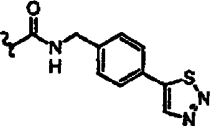


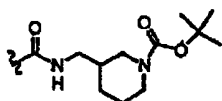
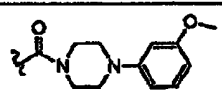
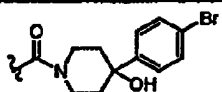
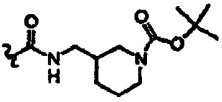
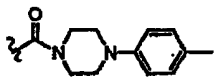
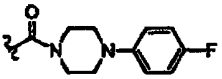
II

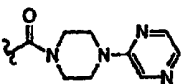
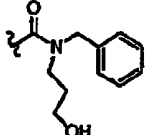
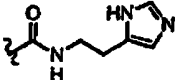
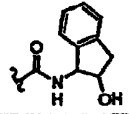
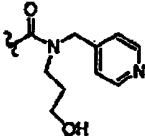
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-1	fenyl	CON(Me) ₂
II-2	fenyl	CO ₂ Et
II-3	3-NO ₂ - fenyl	CONHNH ₂
II-4	fenyl	CO(pyrrolidin-1-yl)
II-5	fenyl	CONHCH ₂ (Ph)
II-6	3-NO ₂ - fenyl	CO ₂ Et
II-7	4-Cl- fenyl	CO ₂ Et
II-8	4-OMe- fenyl	CO ₂ Et
II-9	3-NH ₂ - fenyl	CO ₂ Et
II-10	3-OMe- fenyl	CO ₂ Et
II-11	4-F- fenyl	CO ₂ Et
II-12	4-NO ₂ - fenyl	CO ₂ Et
II-13	3-Cl- fenyl	CO ₂ Et
II-14	3-F- fenyl	CO ₂ Et
II-15	fenyl	CO ₂ H
II-16	4-NH ₂ - fenyl	CO ₂ Et
II-17	fenyl	CONHCH ₂ CH ₂ N(Me) ₂
II-18	fenyl	CONHCH ₂ (pyridin-3-yl)
II-19	fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-20	fenyl	CONH(isopropyl)
II-21	fenyl	CO(4-Me-piperazin-1-yl)
II-22	fenyl	CONHCH ₂ (furan-2-yl)
II-23	3-OMe- fenyl	CONMe ₂
II-24	3-OMe- fenyl	CO(pyrrolidin-1-yl)
II-25	3-OMe- fenyl	CONHCH ₂ CH ₂ N(Me) ₂
II-26	3-OMe- fenyl	CONHCH ₂ (pyridin-3-yl)
II-27	3-OMe- fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-28	3-OMe- fenyl	CONH(isopropyl)
II-29	3-OMe- fenyl	CO(4-Me-piperazin-1-yl)

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-30	3-OMe- phenyl	CONHCH ₂ (furan-2-yl)
II-31	4-NH ₂ - phenyl	CO ₂ Et
II-32	H	CONMe ₂
II-33	H	CO(pyrrolidin-1-yl)
II-34	3-(AcNH)- phenyl	CO ₂ Et
II-35	4-(AcNH)- phenyl	CO ₂ Et
II-36	3-(AcNH)- phenyl	CO ₂ Et
II-37	4-(AcNH)- phenyl	CO ₂ Et
II-38	3-Cl- phenyl	CON(H)Bn
II-39	3,5-Cl ₂ - phenyl	
II-40	5-Br- phenyl	CONH(3,4-F ₂ -phenyl)
II-41	5-Cl- phenyl	CONH(2-OH-1-Ph-ethyl)
II-42	4-OH,3-I,5- nitrophenyl	CONH(2-OH-1-Ph-ethyl)
II-43	5-Br- phenyl	
II-44	3-NH ₂ , 4-OH, 5-I- phenyl	CONH(2-OH-1-Ph-ethyl)
II-45	5-Br- phenyl	CONH(2-OH-1-Ph-ethyl)
II-46	5-Br- phenyl	CONHCH ₂ (3-MeO-phenyl)
II-47	5-Br- phenyl	CONHCH ₂ (3-CF ₃ -phenyl)
II-48	3,5-Cl ₂ - phenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-49	5-CF ₃ - phenyl	CONH(2-OH-1-Ph-ethyl)
II-50	5-Cl- phenyl	CONHCH ₂ Ph
II-51	3,5-Cl ₂ - phenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-52	4-OH,3-I,5- nitrophenyl	CONHCH ₂ Ph
II-53	5-Cl- phenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-54	4,5-Cl ₂ - phenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-55	5-Br- phenyl	CONHCH ₂ (4-SO ₂ Me-phenyl)
II-56	5-Br- phenyl	CONHNH(3-CF ₃ -phenyl)
II-57	5-Cl- phenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-58	5-Br- phenyl	

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-59	5-Br- fenyl	
II-60	5-Br- fenyl	CONHCH ₂ (2-Me-fenyl)
II-61	4,5-Cl ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-62	5-Br- fenyl	CONH(1-Ph-propyl)
II-63	5-F- fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-64	4,5-Cl ₂ - fenyl	
II-65	5-Br- fenyl	
II-66	3,5-Cl ₂ - fenyl	CON(Me)(Et)
II-67	5-Cl- fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-68	5-Br- fenyl	CONHCH ₂ (3,5-OMe ₂ -fenyl)
II-69	5-Br- fenyl	CONHCH ₂ (2-OMe-fenyl)
II-70	4-F-5-Cl- fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-71	4-F-5-Cl- fenyl	CON(Me)(Et)
II-72	5-Br- fenyl	CONH(2-OH-1-Ph-etyl)
II-73	5-NH ₂ - fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-74	4,5-Cl ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-75	5-Me- fenyl	CONH(2-OH-1-Ph-etyl)
II-76	3,5-Cl ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-77	4-F-5-Cl- fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-78	3,5-Cl ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-79	5-NO ₂ - fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-80	5-F- fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-81	5-Cl-6-F- fenyl	CON(Me)(Et)
II-82	2-F-3-Cl- fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-83	5-Br- fenyl	
II-84	5-Cl- fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-85	4,5-F ₂ - fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-86	5-Br- fenyl	CONH(3-OH-1-Ph-propyl)

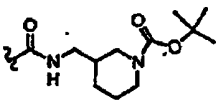
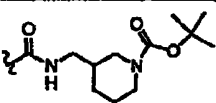
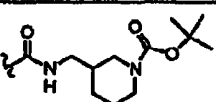
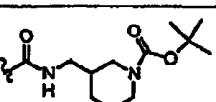
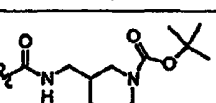
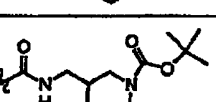
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-87	5-Br- fenyl	
II-88	4,5-F ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-89	5-F- fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-90	5-Me- fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-91	5-Br- fenyl	
II-92	4-Cl- fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-93	5-Cl- fenyl	CON(Me)(Et)
II-94	5-Br- fenyl	CONHCH ₂ (4-SO ₂ NH ₂ -fenyl)
II-95	5-OH- fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-96	5-Me- fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-97	fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-98	2,5-F ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-99	4-Cl- fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-100	4-F-5-Cl- fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-101	4-F-5-Cl- fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-102	5-Br- fenyl	 CO(4-OH-4-Ph-piperidin-1-yl)
II-103	5,6-F ₂ - fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-104	5-Cl- fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-105	5-Br- fenyl	
II-106	2-F-3-Cl- fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-107	4-F-5-Cl- fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-108	4-F-5-Cl- fenyl	CON(Me)(Et)
II-109	5-Br- fenyl	CONHCH ₂ (4-NH ₂ -fenyl)
II-110	5-Br- fenyl	
II-111	4-F- fenyl	CONHCH ₂ Ph

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-112	3,5-Cl ₂ - fenył	CO(morfolin-1-yl)
II-113	2,5-F ₂ - fenył	CONHOCH ₂ Ph
II-114	2-F-3-Cl- fenył	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-115	2-F-3-Cl- fenył	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-116	4,5-F ₂ - fenył	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-117	4-OMe- fenył	CONHCH ₂ Ph
II-118	5-Br- fenył	CONHCH ₂ (2,4,6-OMe ₃ -fenyl)
II-119	5-F- fenył	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-120	4,5-F ₂ - fenył	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-121	5-Cl-6-F- fenył	
II-122	5-Br- fenył	
II-123	5-Br- fenył	
II-124	5-Br- fenył	CONHCH ₂ (2,5-OMe ₂ -fenyl)
II-125	3,5-Cl ₂ - fenył	
II-126	5-Br- fenył	
II-127	4,5-Cl ₂ - fenył	CO(morfolin-1-yl)
II-128	5-Br- fenył	
II-129	2-F-3-Cl- fenył	CO(morfolin-1-yl)
II-130	5-Br- fenył	CONHCH ₂ CH ₂ OH
II-131	5-NH ₂ - fenył	CONHCH ₂ Ph
II-132	5-MeOC(O)- fenył	CONHCH ₂ Ph
II-133	4-MeO- fenył	CONHOCH ₂ Ph
II-134	fenyl	CO(pyrrolidin-1-yl)
II-135	5-MeO- fenył	CO(morfolin-1-yl)
II-136	5-Cl- fenył	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-137	5-NO ₂ - fenył	CONH ₂ NH ₂

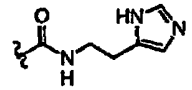
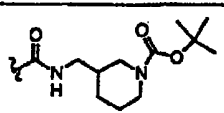
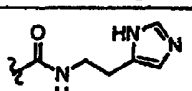
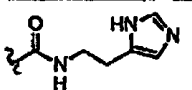
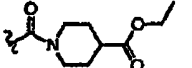
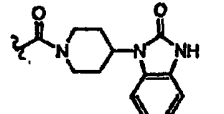
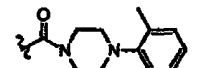
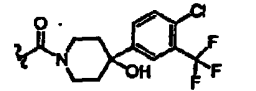
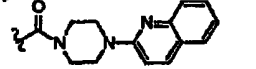
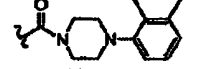
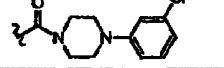
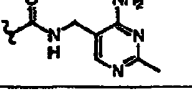
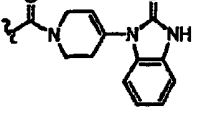
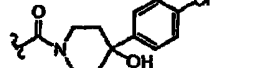
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-138	5-Br- fenyl	
II-139	5-Br- fenyl	
II-140	5-Cl- fenyl	CONHPh
II-141	5,6-F ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-142	5-Cl- fenyl	
II-143	fenyl	CON(Me) ₂
II-144	5-OMe- fenyl	CO(pyrrolidin-1-yl)
II-145	5-OMe- fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-146	4-F- fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-147	5-OMe- fenyl	CONHCH ₂ (furan-2-yl)
II-148	5-NO ₂ - fenyl	COOEt
II-149	fenyl	CONHCH ₂ (furan-2-yl)
II-150	fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-151	5-Cl- fenyl	COOEt
II-152	5-Br- fenyl	CONHMe
II-153	fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-154	5-OMe- fenyl	CON(Me) ₂
II-155	5-Cl- fenyl	
II-156	5-Br- fenyl	
II-157	5-Br- fenyl	COOEt
II-158	fenyl	CONH(iPr)
II-159	5-OMe- fenyl	CONH(iPr)
II-160	5-COOH- fenyl	CONH(iPr)
II-161	5-Br- fenyl	CONHO(iPr)
II-162	5-F- fenyl	COOEt
II-163	5-OMe- fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-164	4-NH ₂ - fenyl	COOEt

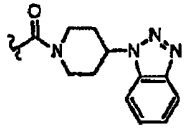
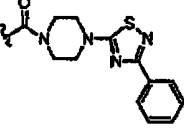
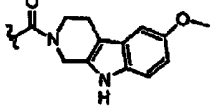
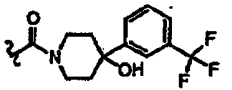
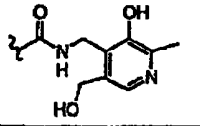
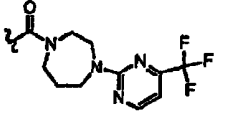
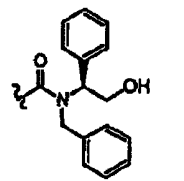
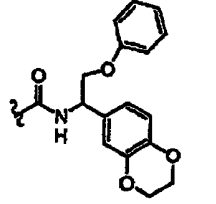
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-165	4-NO ₂ - phenyl	COOEt
II-166	phenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-167	4-Cl- phenyl	COOEt
II-168	4-OMe- phenyl	COOEt
II-169	phenyl	COOEt
II-170	5-OMe- phenyl	COOEt
II-171	4-F- phenyl	COOEt
II-172	5-NH ₂ - phenyl	COOEt
II-173	5-Cl- phenyl	COOH
II-174	5-Cl- phenyl	
II-175	5-Cl- phenyl	
II-176	5-OMe- phenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-177	3,5-(OMe) ₂ - phenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-178	4-F- phenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-179	4-OMe- phenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-180	2,5-(OMe) ₂ - phenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-181	2,5-F ₂ - phenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-182	4-F- phenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-183	4-OMe- phenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-184	5-F- phenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-185	5-OMe- phenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-186	2,5-(OMe) ₂ - phenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-187	5,6-F ₂ - phenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-188	2,5-F ₂ - phenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-189	4-F- phenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-190	4-OMe- phenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-191	5-F- phenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)

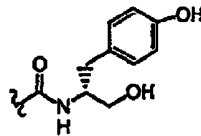
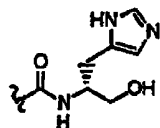
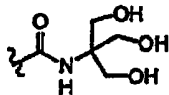
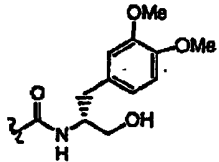
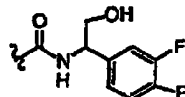
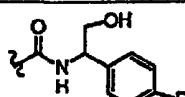
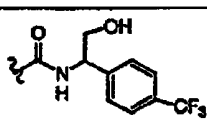
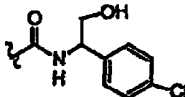
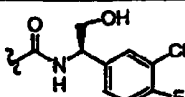
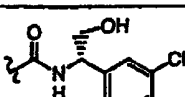
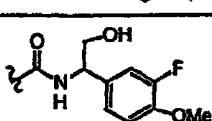
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
		yl)
II-192	5-OMe- fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-193	3,6-(OMe) ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-194	4,5-F ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-195	5,6-F ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-196	3,6-F ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-197	4-F- fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-198	4-OMe- fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-199	5-F- fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-200	2,5-(OMe) ₂ - fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-201	4,5-F ₂ - fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-202	5,6-F ₂ - fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-203	2,5-F ₂ - fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-204	4-F- fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-205	4-OMe- fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-206	5-F- fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-207	2,5-(OMe) ₂ - fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-208	4,5-F ₂ - fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-209	5,6-F ₂ - fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-210	3,6-F ₂ - fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-211	4-Cl- fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-212	4,5-(OMe) ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-213	4-benzo[1,3]doks-5-yl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-214	4-Cl- fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-215	4,5-(OMe) ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-216	4-benzo[1,3]doks-6-yl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-217	4-Cl- fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-218	4,5-(OMe) ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-219	4-benzo[1,3]doks-5-yl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-220	4-Cl- fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-221	4,5-Cl ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-222	5-Cl-6-F- fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-223	4-F-5-Cl- fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-224	4,5-(OMe) ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-225	4-benzo[1,3]doks-5-yl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-226	3,5-Cl ₂ - fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-227	4-Cl- fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-228	4,5-(OMe) ₂ - fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-229	4-benzo[1,3]doks-5-yl	CO(morfolin-1-yl)
II-230	4-Cl- fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-231	4,5-Cl ₂ - fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-232	5-Cl-6-F- fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-233	4-F-5-Cl- fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-234	4,5-(OMe) ₂ - fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-235	4-benzo[1,3]doks-5-yl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-236	3,5-Cl ₂ - fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-237	5,6-F ₂ - fenyl	CON(Me)(Et)
II-238	4-F- fenyl	
II-239	5-OMe- fenyl	
II-240	2,5-(OMe) ₂ - fenyl	
II-241	4,5-F ₂ - fenyl	
II-242	5,6-F ₂ - fenyl	
II-243	3,6-F ₂ - fenyl	
II-244	5-MeO- fenyl	CONHOCH ₂ Ph

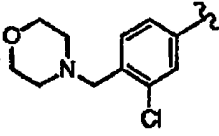
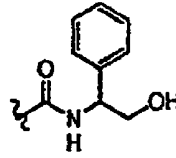
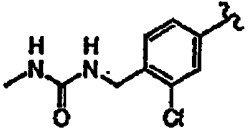
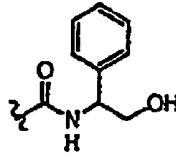
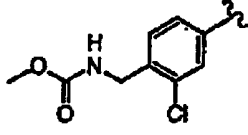
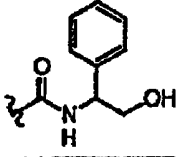
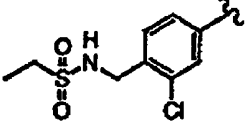
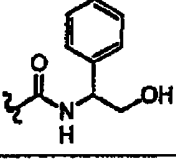
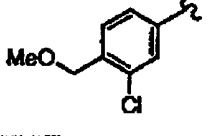
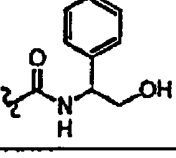
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-245	2,5-(OMe) ₂ - phenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-246	5-F- phenyl	
II-247	5-MeO- phenyl	
II-248	4,5-F ₂ - phenyl	
II-249	5,6-F ₂ - phenyl	
II-250	5-Cl- phenyl	
II-251	4-Cl- phenyl	
II-252	4-Cl- phenyl	
II-253	4,5-Cl ₂ - phenyl	
II-254	4,5-Cl ₂ - phenyl	
II-255	2-F-3-Cl- phenyl	
II-256	4-F-5-Cl- phenyl	
II-257	4-F-5-Cl- phenyl	
II-258	4,5-(OMe) ₂ - phenyl	CON(Me)(Et)
II-259	4,5-(OMe) ₂ - phenyl	
II-260	4,5-(OMe) ₂ - phenyl	CONHOCH ₂ Ph

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-261	4,5-(OMe) ₂ - fenyl	
II-262	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	CON(Me)(Et)
II-263	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	
II-264	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	CONHOCH ₂ Ph
II-265	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	
II-266	3,5-Cl ₂ - fenyl	
II-267	5-Br- fenyl	
II-268	5-Br- fenyl	
II-269	5-Br- fenyl	
II-270	5-Br- fenyl	
II-271	5-Br- fenyl	
II-272	5-Br- fenyl	
II-273	5-Br- fenyl	
II-274	5-Br- fenyl	
II-275	5-Br- fenyl	
II-276	5-Br- fenyl	

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-277	5-Br- phenyl	
II-278	5-Br- phenyl	
II-279	5-Br- phenyl	
II-280	5-Br- phenyl	CONH(CH ₂) ₂ COOH
II-281	5-Br- phenyl	
II-282	5-Br- phenyl	CONHCH ₂ (4-COOH-phenyl)
II-283	5-Br- phenyl	
II-284	5-Br- phenyl	
II-285	3-NO ₂ - phenyl	CONHCH ₂ phenyl
II-286	5-Cl- phenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-287	5-(N-Et-NHCO)- phenyl	CONHCH ₂ phenyl
II-288	5-Br- phenyl	
II-289	5-NO ₂ - phenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-290	5-Br- phenyl	
II-291	5-F- phenyl	CON(Me)(Et)
II-292	5-MeO- phenyl	CON(Me)(Et)

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-293	5-Br- fenył	
II-294	5-Br- fenył	
II-295	5-Br- fenył	
II-296	5-Br- fenył	
II-297	fenyl	CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂
II-298	5-MeO- fenył	CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂
II-299	5-Br- fenył	CONHCH ₂ fenyl
II-300	3-Cl- fenył	
II-301	3-Cl- fenył	
II-302	3-Cl- fenył	
II-303	3-Cl- fenył	
II-304	3-Cl- fenył	
II-305	3-Cl- fenył	
II-306	3-Cl- fenył	

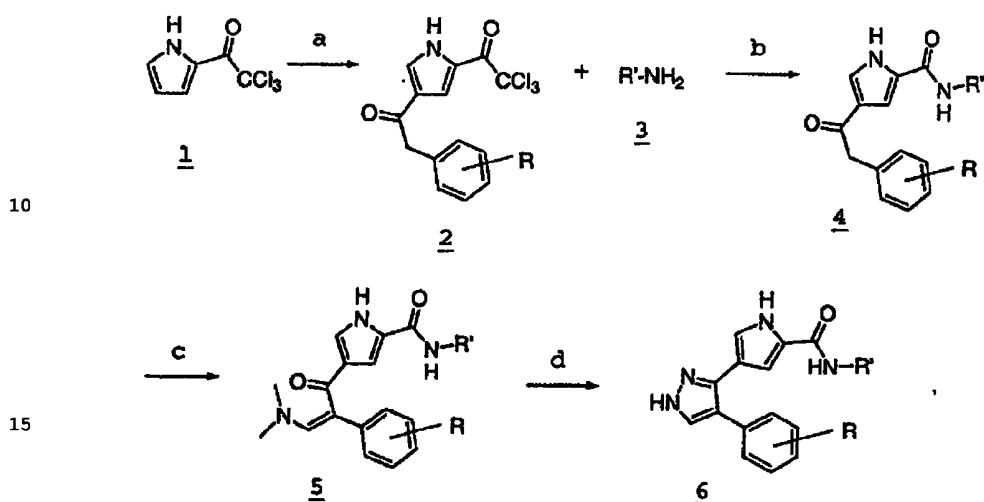
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-307	3-Cl- fenyl	
II-308	3-Cl- fenyl	
II-309	3-Cl- fenyl	
II-310	3,5-Cl ₂ - fenyl	
II-311	3-Br-5-CF ₃ - fenyl	
II-312	3-Cl- fenyl	
II-313	3,5-Cl ₂ - fenyl	
II-314	3-Cl-4-CN- fenyl	
II-315	3-Cl-4-CH ₂ OH- fenyl	
II-316	3-Cl-4-CH ₂ NH ₂ - fenyl	
II-317		

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-318		
II-319		
II-320		
II-321		
II-322		
II-323	CH ₂ Ph	CON(Me) ₂

II-330	CH ₂ Ph	CONHCH ₂ Ph
II-331	Me	CONHCH ₂ Ph
II-332	isopropyl	CONHCH ₂ Ph
II-333	H	CON(Me) ₂

De foreliggende forbindelser kan fremstilles ved generelle fremgangsmåter kjent for fagmannen for analoge forbindelser, som illustrert i generelt skjema I og synteseeksempelne vist under.

5 Skjema I



Reagenser og betingelser: (a) PhCH_2COCl , AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 2 timer, RT (b) DMF, 24 timer, romtemperatur (c) $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{-Ot-Bu}$, THF, 24 timer, romtemperatur (d) H_2NNH_2 , EtOH, 12 timer, reflux

Skjema I over viser en generell synteserute som ble anvendt for å fremstille forbindelsene av denne oppfinnelse når R^2 er en eventuelt substituert fenylgruppe. I trinn (a), ble en eventuelt substituert benzoylchlorid kombinert med forbindelse 1 i diklormetan og aluminiumtriklorid for å danne forbindelse 2. En bred variasjon av substitusjoner på fenylringen er tilgjengelige for denne reaksjon. Eksempler på passende R^2 -grupper inkluderer, men ikke begrenset til, de fremsatt i tabell 1 over.

Dannelsen av amid 4 ble oppnådd ved å behandle forbindelse 2 med et amin 3 i DMF. Når amin 3 var et primært amin, foregikk reaksjonen ved omgivelsestemperatur. Når amin 3 var

et sekundært amin, ble reaksjonen varmet ved 50 °C for å oppnå fullstendig reaksjon og gi amid 4.

Dannelsen av enamin 5 i trinn (c) ble oppnådd ved å behandle amid 4 med $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{-Ot-Bu}$ ved omgivelsestemperatur.

- 5 Alternativt så ble også reaksjonen for å danne enamin 5 i trinn (c) oppnådd ved å anvende dimetylformaid-dimetylacetat (DMF-DMA). Reaksjonen som anvender DMF-DMA krever hevet temperatur for å gi enamin 5 mens derimot reaksjonen ved å anvende $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{-OtBu}$ har fordelen av å foregå ved omgi-
- 10 velsestemperatur for å gi enaminet 5 i høyere renhet.

- Dannelsen av pyrazolforbindelsen 6 i trinn (d) ble oppnådd ved behandlingen av enamin 5 med hydrazinhydrat ved hevet temperatur. Forbindelsene med formel II syntetisert ved denne fremgangsmåten, som eksemplifisert i tabell 1, ble
- 15 isolert ved preparativ HPLC (omvendt fase, 10→90% MeCN i vann over 15 minutter). Detaljene for de anvendte betingelser for å fremstille disse forbindelser er angitt i eksemplene.

- I henhold til en annen utførelse tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å hemme kinaseaktivitet i en *in vivo* biologisk prøve. Denne fremgangsmåte omfatter trinnet å bringe den biologiske prøve i kontakt med en forbindelse av denne oppfinnelse.
- 20

- Begrepet "biologisk prøve", som anvendt her inkluderer cellekulturer eller ekstrakter derav; biopsert materiale er-
- 25 holdt fra et pattedyr eller ekstrakter derav; og blod, saliva, urin, feces, sæd, tårer, eller andre kroppsfluid eller ekstrakter derav.

- Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes for å behandle en sykdomstilstand i pattedyr hvilken lindres ved
- 30 behandling med en proteinkinaseinhibitor.

De foreliggende forbindelser er spesielt nyttige for å behandle en sykdomstilstand hvilken lindres ved anvendelsen av en inhibitor av ERK, JAK, JNK, Aurora, GSK, KDR, eller AKT. Som anvendt her, med mindre annet er indikert, referer 5 begrepene "ERK", "JAK", "JNK", "Aurora", "GSK", "KDR", og "AKT" til alle isoformer av de respektive enzymer inklusive, men ikke begrenset til ERK1, ERK2, ERK3, ERK4, ERK5, ERK6, ERK7, JAK1, JAK2, JAK3, JAK4, JNK1, JNK2, JNK2, Aurora1, Aurora2, GSK3-alfa, GSK3-beta, KDR, AKT-1, AKT-2, og 10 AKT-3.

Aktiviteten til forbindelsene som proteinkinaseinhibitorer, for eksempel som ERK-inhibitorer, kan undersøkes *in vitro*, *in vivo* eller i en cellelinje. Ved å anvende ERK som et eksempel, inkluderer *in vitro*-undersøkelser som bestemmer 15 hemming av enten kinaseaktiviteten eller ATPase-aktiviteten til aktivert ERK. Alternative *in vitro*-undersøkelser kvantifiserer inhibitorens evne til å binde til ERK og kan måles enten ved radiomerking av inhibitoren før binding, ved å isolere inhibitoren/ERK-komplekset og bestemme mengden 20 radiomerke bundet, eller ved å kjøre et konkurranseseksperiment hvor nye inhibitorer inkuberes med ERK bundet til kjente radioligander. Man kan anvende enhver type eller isoform av ERK, avhengig av hvilken ERK-type eller -isoform som skal hemmes.

25 Forbindelsene av denne oppfinnelse er potente inhibitorer av ERK som bestemt ved enzymatisk undersøkelse. Disse forbindelser har også blitt vist å hemme ERK i en celleproliferasjonstest. Betingelsesdetaljene anvendt for både de enzymatiske og celleproliferative tester er angitt i eksemplene under. 30

Forbindelsene av denne oppfinnelse er også inhibitorer av JNK, Aurora, GSK, KDR, og AKT som bestemt ved enzymatisk undersøkelse. Betingelsesdetaljene anvendt for denne undersøkelse er angitt i eksemplene under. Uten å være bundet av

teori, er forbindelsene av denne oppfinnelse også forventet å hemme andre proteinkinaser.

Proteinkinaseinhibitorene av denne oppfinnelse, eller farmasøytiske salter derav, kan formuleres i farmasøytiske sammensetningene for administrasjon til dyr eller mennesker. Disse farmasøytiske sammensetningene som er effektive for å behandle eller forebygge en proteinkinase-mediert tilstand hvilken omfatter proteinkinaseinhibitoren i en mengde tilstrekkelig for å detekterbart hemme proteinkinase-aktivitet og en farmasøytisk akseptabel bærer, er en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse. Begrepet "detekterbart hemme", som anvendt her betyr en målbar endring i aktivitet mellom en prøve inneholdende inhibitoren og en prøve inneholdende bare en proteinkinase.

Begrepet "ERK-mediert tilstand", som anvendt heri betyr enhver sykdomstilstand eller annen skadelige tilstand hvor ERK er kjent å spille en rolle. Slike tilstander inkluderer, uten begrensning, cancer, slag, diabetes, hepatomegali, kardiovaskulær sykdom inklusive kardiomegali, Alzheimers sykdom, cystisk fibrose, viral sykdom, autoimmune sykdommer, aterosklerose, restenose, psoriasis, allergiske forstyrrelser inklusive astma, inflammasjon, nevrologiske forstyrrelser og hormon-relaterte sykdommer. Begrepet "cancer" inkluderer, men ikke er begrenset til de følgende cancerer: bryst, ovarie, cervikal, prostata, testikkel, genitourinveissystem, esofagus, larynx, glioblastom, neuroblastom, mage, hud, keratoakantom, lunge, epidermoid karsinom, storcellekarsinom, småcellekarsinom, lungeadenokarsinom, ben, kolon, adenom, pancreas, adenokarsinom, tyroid, follikulært karsinom, udifferensiert karsinom, papillokarsinom, seminom, melanom, sarkom, blærer karsinom, leverkarsinom og gallepassasjer, nyrekarsinom, myeloide forstyrrelser, lymfoide forstyrrelser, Hodgkins, hårceller, bukkal hulroms- og farynks (oral), leppe, tunge, munn, farynks, tynntarm, kolon-rektum, tykktarm, rektum, hjerne og sentralnervesystem, og levkemi.

Forbindelser av den foreliggende oppfinnelse er også nyttige som inhibitorer av beslektede kinaser. Begrepet "beslektede kinaser" refererer til proteinkinaser med residuer hvilke er lignende de residuer som kler ERK-bindingstedet.

5 Uten å ønske å være bundet av teori, spekulerer søkere på at denne hemmende aktivitet skyldes den nære strukturelle likhet mellom det aktive sete i ERK og beslektede kinaser. Oppstilling av ERK-sekvensen med andre kinaser kan avledes fra kjente software-programmer slik som "beste tilpasning"

10 program tilgjengelig fra Genetics Computer Group. Dette program anvender den lokale homologialgoritme beskrevet av Smith og Waterman i *Advances in Applied Mathematics* 2; 482 (1981).

Beslektede kinaser hemmet av forbindelsene av denne oppfin-

15 nelse ville inneholde residuer, identifisert av standard proteinsekvensoppstillings software over, som tilsvare ERK-residuene: I31, E33, G34, A35, Y36, G37, M38, V39, A52, K54, R67, T68, E71, L75, I84, I86, I103, Q105, D106, L107, M108, E109, D111, K114, D149, K151, S153, N154, L156, C166,

20 og D167, med en likhets skåring på 80 % eller mer. Likhets skåringen kan bestemmes ved å anvende standard aminosyre substitusjons tabller som de beskrevet av Dayhoff (Dayhoff, M.O., et al, *Allas of Protein Sequence and Structure*, 1979) og Blossom-Henikoff (Blosom-Henikoff, S og Henikoff, J.G.,

25 *PNAS*, 1992, 89:10915-10919). Begrepet "beslektede kinaser" inkluderer også de inneholdende residuer med en likhets skåring på 80 % eller mer med de følgende ERK-residuer: I31, G37, A52, I103, E109, og N154.

Forbindelser av den foreliggende oppfinnelse er også nyttige som inhibitorer av JAK-familiekinaser. Uten å ønske å

30 være bundet av teori, spekulerer søkerne på om denne inhibitoriske aktivitet skyldes de nære strukturelle likheter mellom de aktive seter i ERK og JAK som bestemt ved standard metodene beskrevet over.

Det har blitt funnet, fra interne røntgen krystall struktureksperimenter med ERK-bundede inhibitorer, at tre aminosyre-residuer i det ERK-aktive sete danner nøkkelhydrogenbindingsinteraksjoner med disse inhibitortyper. Disse tre
5 aminosyre-residuer er M108, D106 og Q105. Denne aminosyrenummerering tilsvare Swiss-Prot database nummeret for tilgang #P28482. Swiss-Prot databasen er en internasjonal proteinsekvens database distribuert av the European Bioinformatics Institute (EBI) i Geneva, Sveits. Databasen kan bli
10 funnet på www.ebi.ac.uk/swissprot.

Ryggradatomene i M108 og D106, og de assosierte interaksjoner, er vanlige i alle kinaser. M108 danner både en hydrogenbindingsdonor og -akseptor og D106 danner en hydrogenbinding akseptor gjennom sin ryggrad CO. En inhibitor
15 som kunne danne en hydrogenbinding til en eller flere av disse hydrogenbindingsgrupper innenfor det aktive sete ville forventes å binde til enzymet og derfor vise hemming.

Q105 glutaminresiduet er implisert i et delsett av kinaser som inkluderer ERK og JAK som bestemt ved undersøkelse av
20 oppstillingsdataene oppnådd fra de ovennevnte softwareprogrammer. Q105 sørger for en nøkkelhydrogenbindingsaksepterende sidekjede CO. Moduleringseksperimenter viser at for både ERK og JAK er hydrogenbindingsdonoren i Ht-ringen innenfor hydrogenbindingsdistanse til Q105-residuer. På grunn
25 av disse lignende aktive-sete interaksjoner, hemmer ERK-inhibitorene av den foreliggende oppfinnelse JAK også. Følgelig er disse forbindelser nyttige for behandling av JAK-medierte tilstander.

Begrepet "JAK-mediert tilstand", som anvendt her, betyr enhver sykdomstilstand eller annen skadelig tilstand hvor JAK
30 er kjent for å spille en rolle. Slike tilstander inkluderer, uten begrensning, allergiske forstyrrelser slik som astma og atopisk dermatitt, autoimmune sykdommer slik som SLE-lupus og psoriasis, og tilstander assosiert med organtransplantasjoner.
35

Forbindelsene av denne oppfinnelse er også nyttige som inhibitorer av JNK-familiekinaser. Følgelig er disse forbindelser også nyttige for behandling av JNK-medierte tilstander. Begrepet "JNK-mediert tilstand", som anvendt her, betyr enhver sykdomstilstand eller annen skadelig tilstand hvor JNK er kjent for å spille en rolle. Slike tilstander inkluderer, uten begrensning, apoptose-drevende nevrodegenerative sykdommer slik som Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, ALS (Amyotrofisk lateral sklerose), epilepsi og slag, Huntingtons sykdom, traumatiske hjerneskader, samt iskjemisk og hemorragisk slag, hjertesykdom, immunoforstyrrelser, inflammatoriske sykdommer, allergiske forstyrrelser, autoimmune sykdommer, destruktive benforstyrrelser slik som osteoporose, proliferative forstyrrelser, infeksjonssykdommer, virale sykdommer, forstyrrelser relatert til celledød og hyperplasi inklusive reperfusjon/iskjemi ved slag, hjerteinfarkt og organhypoksi, trombin-indusert plateaggregering, kronisk myelologisk levkemi (CML), reumatoid artritt, astma, osteoartritt, iskjemi, cancer, leversykdom inklusive hepatisk iskjemi, hjertesykdom slik som myokardinfarkt og kongesivt hjerteinfarkt, patologiske immuntilstander som involverer T-celleaktivering og nevrodegenerative forstyrrelser.

Forbindelsene av denne oppfinnelse er også nyttige som inhibitorer av Aurora. Følgelig er disse forbindelser nyttige for å behandle Aurora-medierte tilstander. Begrepet "Aurora-mediert tilstand", som anvendt her, betyr enhver sykdom eller annen skadelig tilstand hvor Aurora er kjent for å spille en rolle. Slike tilstander inkluderer, uten begrensning, cancer. Begrepet "cancer" inkluderer, men ikke begrenset til, de følgende cancerer: kolon og ovarial.

Forbindelsene av denne oppfinnelse er også nyttige som inhibitorer av GSK-familiekinaser. Følgelig er disse forbindelser nyttige for behandling av GSK-medierte tilstander. Begrepet "GSK-mediert tilstand", som anvendt her, betyr enhver sykdomstilstand eller annen skadelig tilstand

hvor GSK er kjent for å spille en rolle. Slike tilstander inkluderer, uten begrensning, diabetes, Alzheimers sykdom, nevrodegenerative sykdommer, og CNS forstyrrelser slik som manisk depressiv forstyrrelse og schizofreni.

- 5 Forbindelsene av denne oppfinnelse er også nyttige som inhibitorer av KDR-familiekinaser. Følgelig er disse forbindelsene nyttige for behandling av KDR-medierte tilstander. Begrepet "KDR-mediert tilstand", som anvendt her, betyr enhver sykdomstilstand eller annen skadelig tilstand hvor KDR
- 10 er kjent for å spille en rolle. KDR-medierte sykdommer eller tilstander inkluderer, men ikke begrenset til, cancer slik som hjernecancer, genito-urinveissystemcancer, lymfesystemcancer, magecancer, cancer i larynx, lungecancer, pankreatisk cancer, brystcancer, Kaposi sarkom og leukemi;
- 15 endometrioise, godartet prostatisk hyperplasi; vaskulære sykdommer slik som restenose og aterosklerose; autoimmune sykdommer slik som revmatoid artritt og psoriasis; okulærtilstander slik som proliferativ eller angiogenretinopati og makuløs degenerasjon; og inflammatoriske sykdommer slik
- 20 som kontaktdermatitt, astma og forsinkede hypersensitivitetsreaksjoner.

- Forbindelsene av denne oppfinnelse er også nyttige som inhibitorer av AKT-familiekinaser. Følgelig er disse forbindelser nyttige for behandling av AKT-medierte til-
- 25 stander. Begrepet "AKT-mediert tilstand", som anvendt her, betyr enhver sykdomstilstand eller annen skadelig tilstand hvor AKT er kjent for å spille en rolle. AKT-medierte sykdommer eller tilstander inkluderer, men ikke begrenset til, proliferative forstyrrelser, cancer og nevrodegenerative
- 30 forstyrrelser.

Med bakgrunn i det ovennevnte kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendes for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av sykdomstilstandene nevnt over.

I tillegg til forbindelsene av denne oppfinnelse, kan også farmasøytiske akseptable derivater eller prodruger av forbindelsene av denne oppfinnelse anvendes i sammensetningene for å behandle eller forebygge de over identifiserte for-
5 styrrelser.

Et "farmasøytisk akseptabelt derivat eller prodruge" betyr ethvert farmasøytisk akseptabelt salt, ester, salt av en ester eller andre derivater av en forbindelse av denne oppfinnelse som, ved administrasjon til en mottaker, er i
10 stand til å tilveiebringe, enten direkte eller indirekte, en forbindelse av denne oppfinnelsen eller en inhibitorisk aktiv metabolitt eller residu derav. Spesielt gunstige derivater eller prodruger er de som øker biotilgjengeligheten av forbindelsene av denne oppfinnelse hvor slike forbindel-
15 ser administreres til et pattedyr (for eksempel ved å til- late en oralt administrert forbindelse å bli raskere absorbert inn i blodet) eller som øker levering av stamforbindelsen til et biologisk område (for eksempel hjerne eller lymfesystemet) relativt til stamarter.

20 Farmasøytisk akseptable prodruger av forbindelsene av denne oppfinnelse inkluderer, uten begrensning, estere, aminosyre-estere, fosfatestere, metallsalter og sulfonatestere.

Farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene av denne oppfinnelse inkluderer de avledet fra farmasøytisk akseptable uorganiske og organiske syrer og baser. Eksempler på
25 passende syresalter inkluderer acetat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, citrat, kamforat, kamforsulfonat, cyklopentanpropionat, diglukonat, dodekyklsulfat, etansulfat, format, fumarat, glukohexanoat, glyserofosfat, glykolat, hemisulfat, heptanoat, hek-
30 sanoat, hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroksyetansulfonat, laktat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalensulfonat, nikotinat, nitrat, palmoat, pektinat, persulfat, 3-fenylpropionat, fosfat, pikrat, pivalat, propionat, salisylat, succinat, sulfat, tartrat, tio-

cyant, tosyilat og undekanoat. Andre syrer, slik som oksal-
syre, selv om de ikke i seg selv er farmasøytisk akseptab-
le, kan anvendes i fremstillingen av salter nyttige som in-
termediater for å oppnå forbindelsene av oppfinnelsen og
5 deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter.

Salter avledet fra passende baser inkluderer alkalimetall-
(for eksempel natrium og kalium), alkalinjordmetall (for
eksempel magnesium), ammonium- og $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$ -salter.
Denne oppfinnelse regner også med kvaterniseringen av alle
10 basiske nitrogeninnholdende grupper i forbindelsene
beskrevet heri. Vann eller oljeløselige eller dispergerbare
produkter kan oppnås ved slik kvaternisering.

Farmasøytisk akseptable bærere som kan anvendes i disse
farmasøytiske sammensetningene inkluderer, men ikke begren-
15 set til, ionebyttere, alumina, aluminiumstearat, lecitin,
serumproteiner, slik som humant serumalbumin, buffersubs-
tanser slik som fosfater, glysin, sorbinsyre, kaliumsorbit,
delvise glyseridblandinger av mettede vegetabiliske fettsy-
rer, vann, salter eller elektrolytter, slik som protamin-
20 sulfat, dinatriumhydrogenfosfat, kaliumhydrogenfosfat, nat-
riumklorid, sinksalter, kolloidal silika, magnesiumtrisili-
kat, polyvinylpyrrolidon, cellulosebaserte substanser, po-
lyetylenglykol, natriumkarboksymetylcellulose, polyakryla-
ter, vokser, polyetylenpolyoksypropylen-blokkpolymerer, po-
25 lyetylenglykol og ullfett.

Sammensetningene av den foreliggende oppfinnelse kan admi-
nistreres oralt, parenteralt, ved inhalasjonsspray, topisk,
rektalt, nasalt, bukkalt, vaginalt eller via et implantert
reservoir. Begrepet "parenteral" som anvendt heri, inklude-
30 rer subkatane, intravenøse, intramuskulære, intra-
artikulære, intra-synoviale, intrasternale, intraetkale,
intrahepatiske, intralesjonale og intrakraniale injeksjons-
eller infusjonsteknikker. Fortrinnsvis administreres sam-
mensetningene oralt, intraperitonealt eller intravenøst.

Sterilt injiserbare former av sammensetningene av denne oppfinnelse kan være en vandig eller en oljeaktig suspensjon. Disse suspensjoner kan formuleres i henhold til teknikker kjent i faget ved å anvende passende dispergerings- eller fuktemidler og suspensjonsmidler. Det sterile injiserbare preparat kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parenteral akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel, for eksempel som en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable vehikler og løsningsmidler som kan anvendes er vann, Ringers løsning og isoton natriumkloridløsning. I tillegg anvendes konvensjonelt sterile, fikserte olje som et løsningsmiddel eller suspensjonsmedium. For dette formål kan enhver blandet fiksert olje anvendes inklusive syntetiske mono- eller diglyserider. Fettsyrer, slik som oleinsyre og dens glyseridderivater, er nyttige i fremstillingen av injiserbare preparater, hvilket også naturlige farmasøytisk akseptable oljer, slik som olivenolje eller ricinusolje er, spesielt i deres polyoksyetylerter versjoner. Disse oljeløsninger eller -suspensjoner kan også inneholde et langkjedet alkoholfortynningsmiddel eller dispergeringsmiddel, slik som karboksymetylcellulose eller lignende dispergeringsmidler som vanlig anvendes i formuleringen av farmasøytisk akseptable doseringsformer inklusive emulsjoner og suspensjoner. Andre vanlig anvendte surfaktanter, slik som Tweens, Spans og andre emulgeringsmidler eller biotilgjengelighetsøkere som vanligvis anvendes i fremstillingen av farmasøytisk akseptable faste, flytende, eller andre doseringsformer kan også anvendes til formuleringsformål.

Farmasøytiske sammensetningene av denne oppfinnelse kan administreres oralt i enhver oral akseptabel doseringsform inklusive, men ikke begrenset til, kapsler, tabletter, vanlige suspensjoner eller løsninger. I tilfellet med tabletter for oral bruk, inkluderer vanlig anvendte bærere laktose og maisstivelse. Smøremidler, slik som magnesiumstearat, tilsettes typisk også. For oral administrasjon i en kapselform, inkluderer nyttige fortynningsmidler laktose og tør-

ket maisstivelse. Når vandige suspensjoner er krevet for oral anvendelse, kombineres den aktive ingrediens med emulgerings- og suspensjonsmidler. Hvis ønsket, kan visse søtningstoffer, smaksstoffer eller fargestoffer tilsettes.

- 5 Alternativt kan de farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse administreres i form av suppositorer for rektal administrasjon. Disse kan fremstilles ved å blande midlet med en passende ikke-irriterende eksipiens som er fast ved romtemperatur, men flytende ved rektal temperatur og derfor vil smelte i rektum for å frigjøre legemidlet. Slike materialer inkluderer kakaosmør, bievoks og polyetylenglykoler.
- 10

- De farmasøytiske sammensetningene av denne oppfinnelse kan også administreres topisk, spesielt når målet for behandling inkluderer områder eller organer lett tilgjengelige ved topisk applikasjon, inklusive sykdommer i øyet, huden, eller det lavere intestinale system. Passende topiske formuleringer fremstilles enkelt for hver av disse områder eller organer.
- 15

- Topisk applikasjon for det lavere intestinale system kan utføres i en rektal suppositoriformulering (se over) eller i en passende klysterformulering. Topisk transdermale plastre kan også anvendes.
- 20

- For topiske applikasjoner kan de farmasøytiske sammensetninger formuleres i en passende salve inneholdende den aktive komponent suspendert eller løst i en eller flere bærere. Bærere for topisk administrasjon av forbindelsene av denne oppfinnelse inkluderer, men ikke begrenset til, mineralolje, parafinolje, vaselin, propylenglykol, polyoksyetylen, polyoksypropylenforbindelse, emulgerende voks og vann. Alternativt kan de farmasøytiske sammensetninger formuleres i en passende losjon eller krem inneholdende de aktive komponenter suspendert eller løst i en eller flere farmasøytiske akseptable bærere. Passende bærere inkluderer, men ikke begrenset til, mineralolje, sorbitanmono-
- 25
- 30

stearat, polysorbat 60, cetylestervoks, cetearylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol og vann.

For oftalmisk anvendelse kan de farmasøytiske sammensetningene formuleres som mikroniserte suspensjoner i isoton, pH-justert, steril saline, eller fortrinnsvis som løsninger i isoton, pH-justert, steril saline, enten med eller uten et konserveringsmiddel slik som benzylalkoniumklorid. For oftalmisk anvendelse kan de farmasøytiske sammensetninger alternativt formuleres i en salve slik som vaselin.

De farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse kan også administreres ved nasal aerosol eller inhalasjon. Slike sammensetninger fremstilles i henhold til velkjente teknikker i faget for farmasøytisk formulering og kan fremstilles som løsninger i saline, ved å anvende benzylalkohol eller andre passende konserveringsmidler, absorpsjonsfremmere for å øke biotilgjengelighet, fluorkarboner og/eller andre konvensjonelle oppløsnings- eller dispergeringsmidler.

Mengden med proteinkinaseinhibitor av denne oppfinnelse som kan kombineres med bærermaterialene for å fremstille en enkel doseringsform vil variere avhengig av verten som behandles, den spesielle administrasjonsmåte. Fortrinnsvis bør sammensetningene formuleres slik at en dosering på mellom ca. 0,01 - 100 mg/kg kroppsvekt/dag med inhibitor kan administreres til en pasient som mottar disse sammensetninger.

Det bør også bli forstått at en spesifikk dosering og et behandlingsregime for enhver spesiell pasient vil avhenge av mange faktorer, inklusive aktiviteten til den spesifikt anvendte forbindelse, alderen, kroppsvekten, generell helse, kjønn, diett, administrasjonstiden, ekskresjonshastigheten, legemiddelkombinasjonen og vurderingen til den behandelende lege og alvorligheten av den spesielle sykdom som

behandles. Inhibitormengden vil også avhenge av den spesielle forbindelse i sammensetningen.

Kinaseinhibitorene av denne oppfinnelse eller farmasøytiske sammensetninger derav kan også inkorporeres i sammensetninger for belegging av en implanterbar medisinsk anordning, slik som proteser, kunstige ventiler, vaskulære grefter, stenter og katetre. Vaskulære stenter har for eksempel blitt anvendt for overvinne restenose (gjeninnsnevring av karveggen etter skade). Imidlertid risikerer pasienter som anvender stenter eller andre implanterbare anordninger koagulatdannelse eller plateaktivering. Disse uønskede effekter kan forebygges eller dempes ved å forhåndsbelegge anordningen med en sammensetning omfattende en kinaseinhibitor. Passende belegg og den generelle fremstilling av belagte implanterbare anordninger er beskrevet i US patenter 6 099 562; 5 886 026; og 5 304 121. Beleggene er typisk biokompatible polymere materialer slik som en hydrogelpolymer, polymetyldisiloksan, polykaprolakton, polyetylenglykol, polymelkesyre, etylenvinylacetat og blandinger derav. Beleggene kan eventuelt ytterligere dekkes med et passende toppbelegg av fluorsilikon, polysakkarider, polyetylenglykol, fosfolipider eller kombinasjoner derav for å gi kontrollerte frigivelseskarakteristikker av sammensetningen. Implanterbare anordninger belagt med en kinaseinhibitor av denne oppfinnelse er en annen utførelse av den foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes for behandling eller forebygging av en ERK-, JAK-, JNK-, Aurora-, GSK-, KDR- eller AKT-mediert tilstand, eller sykdomstilstand, omfattende å administrere til en pasient en av de over beskrevne farmasøytiske sammensetninger. Begrepet "pasient" som anvendt her, betyr et pattedyr, fortrinnsvis et menneske.

Forbindelsene og sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan benyttes for å behandle eller forebygge en tilstand, eller

sykdomstilstand, valgt fra cancere slik som cancere i brystet, kolon, prostata, huden, pankreas, hjernen, genito-urinveissystemet, lymfesystemet, magen, larynx og lungen, inklusive lungeadenokarcinom og småcellelungecancer, slag, diabetes, hepatomegali, kardiomegali, kardiovaskulær sykdom, Alzheimers sykdom, cystisk fibrose og viral sykdom, eller enhver spesifikk sykdom eller forstyrrelse beskrevet over.

Avhengig av den spesielle tilstand eller sykdomstilstand, som skal behandles eller forebygges, kan ytterligere terapeutiske midler, som normalt administreres for å behandle eller forebygge denne tilstanden, administreres sammen med inhibitorene av denne oppfinnelse. For eksempel kan kjemoterapeutiske midler eller andre antiproliferative midler kombineres med inhibitorene av denne oppfinnelse for å behandle proliferative sykdommer og cancer. Eksempler på kjente kjemoterapeutiske midler inkluderer, men er ikke begrenset til, adriamycin, deksametason, vinkristin, cyklofosfamid, fluoruracil, topotekan, taksol, interferoner og platinaderivater.

Andre eksempler på midler inhibitorene av denne oppfinnelse også kan kombineres med inkluderer, uten begrensning, anti-inflammatoriske midler slik som kortikosteroider, TNF-blokkere, IL-1 RA, azatioprin, cyklofosfamid og sulfasalazin; immunmodulerende og immunsuppressive midler slik som cyklosporin, takrolimus, rapamycin, mykofenolat mofetil, interferoner, kortikosteroider, cyklofosfamid, azatioprin og sulfasalazin; nevrotrofiske faktorer slik som acetylkolinesteraseinhibitorer, MAO-inhibitorer, interferoner, anti-konvulsive midler, ionekanalblokkere, riluzol og anti-Parkinson midler; midler for å behandle kardivaskulær sykdom slik som betablokkere, ACE-inhibitorer, diuretika, nitrater, kalsiumkanalblokkere og statiner; midler for behandling av leversykdom slik som kortikosteroider, kolestyremin, interferoner og anti-virale midler; midler for behandling av blodforstyrrelser slik som kortikosteroider,

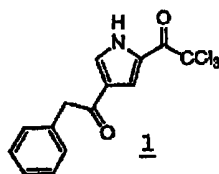
antileukemimidler og vekstfaktorer; midler for behandling av diabetes slik som insulin, insulinanaloger, alfa-glukosidase-inhibitorer, biguanider og insulinsensibilisatorer; og midler for behandling av immundefektforstyrrelser slik som gammaglobulin.

Disse ytterligere midler kan administreres separat, som del av et multippelt doseringsregime, fra den inhibitorinnholdende sammensetning. Alternativt kan disse midler være del av en enkel doseringsform, blandet sammen med inhibitoren i en enkel sammensetning.

For at oppfinnelsen beskrevet her, skal bli bedre forstått, er de følgende eksempler fremlagt. Det bør bli forstått at disse eksempler bare er for illustrasjonsformål og ikke skal tolkes som begrensende for denne oppfinnelse på noen måte.

EKSEMPLER

Eksempel 1

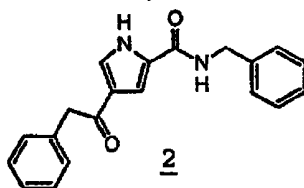


2,2,2-triklor-1-(4-fenylacetyl-1H-pyrrol-2-yl)-etanon (1): I en tørr kolbe ble fenylacetylklorid (1 ekvivalent) kombinert med 2-trikloracetylpyrrol (1 ekvivalent) i en minimumsmengde av diklormetan (DCM). Til den resulterende løsning, ved omgivelsestemperatur, ble aluminiumtriklorid (1 ekvivalent) tilsatt. Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen applisert direkte på en silikagelkolonne. Gradient eluering med 10% etylacetat til 50% etylacetat i heksaner ga forbindelse 1 i 60% utbytte. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,0 (s,

2H), 7,1-7,35 (m, 7H), 9,7 (br s, NH). HPLC ga ved å anvende metode B (som beskrevet under i eksempel 5), retensjonstid på 4,9 minutter. LC/MS (M+1) 330,2, (M-1) 328,1.

Eksempel 2

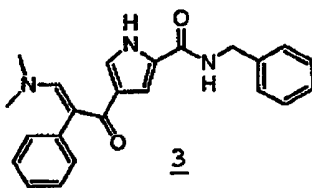
5



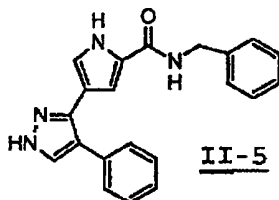
4 fenylacetyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre benzylamid (2):

Til en løsning av forbindelse 1 (1 ekvivalent) i DMF, ved omgivelsestemperatur ble benzylamin (1,2 ekvivalenter) til-
 10 satt. Etter 24 timer ble løsningsmidlet dampet inn og råproduktet 2 ble benyttet uten rensing. HPLC ga ved å anvende metode B (som beskrevet under for eksempel 5), retensjonstid på 3,8 minutter. FIA/MS (M+1) 319,3, (M-1) 317,2.

15 Eksempel 3



4-(3-dimetylamino-2-fenyl-acryloyl)-1H-pyrrol-2-karboksyl-
 20 syre benzylamid (3): Til en løsning av forbindelse 2 (1 ekvivalent) i THF ved omgivelsestemperatur, ble (Me₂N)₂CHOt-Bu (3 ekvivalenter) tilsatt. Etter 24 timer ble løsningsmidlet dampet inn og råproduktet 3 ble benyttet uten rensing. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,4 (s, 2H) 4,8 (s, NH), 6,8-7,4 (m,
 25 13H).

Eksempel 4

- 5 4-(4-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrrol-2-karboksylsyre benzylamid (II-5): Til en løsning av forbindelse 3 (1 ekvivalent) i etanol ved omgivelsestemperatur, ble hydrazinhydrat (3 ekvivalenter) tilsatt og den resulterende blanding varmet ved reflux. Etter 12 timer ble løsningsmidlet dampet
- 10 inn og råproduktet renset ved preparativ HPLC (omvendt fase; 10 → 90 %; MeCN i vann; 15 minutter) for å gi den ønskede forbindelse II-5. LC/MS (M+1) 343,3, (M-1) 341,2.

Eksempel 5

- Vi har fremstilt andre forbindelser med formel II ved fremgangsmåter vesentlig like de beskrevet i eksemplene 1-4
- 15 over og de illustrert i Skjema I. De karakteristiske data for disse forbindelser er summert i tabell 3 under og inkluderer LC/MC, HPLC og ¹H-NMR-data.

- For forbindelser hvor HPLC-metoden er angitt som "A" ble
- 20 den følgende metode benyttet: en gradient av vann: MeCN, 0,1% TFA (95:5 → 0:100) ble kjørt over 22 minutter med 1 ml/min og 214 nanometer. For forbindelser hvor HPLC-metoden er angitt som "B", ble den følgende metode benyttet: en gradient av vann: MeCN, 0,1% TFA (90:10 → 0:100) ble kjørt
- 25 over 8 minutter ved 1 ml/min og 214 nanometer. Hver av metode A og B benyttet YMC ODS-AQ 55 120A-kolonnen med en størrelse på 3,0 x 150 millimeter. Begrepet "T_{ret} (min)" refererer til retensjonstiden, i minutter, forbundet med forbindelsen ved å anvende den angitte HPLC-metoden.

Beregnet er også ^1H NMR-data summert i tabell 3 under hvori "Y" angir om ^1H NMR-data er tilgjengelig og ble funnet å være overensstemmende med struktur. Forbindelsesnummerne tilsvare forbindelsesnummerne listet i tabell 1.

Tabell 3. Karakteriseringsdata for utvalgte forbindelser

Forbindelse nr.	M+1	M-1	HPLC-metode	T _{ret} (min)	¹ H-NMR
II-41	407,4	405,4	A	8,6	Y
II-42	560,2	558,1	A	9,5	-
II-43	-	-	A	10,5	-
II-44	530,3	528,2	A	6,3	-
II-45	-	-	A	9,8	-
II-46	-	-	A	10,6	-
II-50	377,4	-	A	10,1	Y
II-52	530,2	528,2	A	10,3	-
II-53	378,4	376,3	A	7,4	Y
II-56	490,2	488,1	A	10,8	-
II-58	-	-	A	10,46	-
II-59	-	-	A	9,1	-
II-63	361,4	359,3	A	9,5	Y
II-65	-	-	A	10,0	-
II-67	378,4	376,3	A	7,4	Y
II-72	451,5	449,1	A	10,15	Y
II-80	374,4	372,3	A	6,6	-
II-83	435,3	433,4	A	10,3	-
II-85	-	-	A	10,6	-
II-86	-	-	A	9,3	-
II-88	380,4	378,3	A	6,9	-
II-89	-	-	A	10,5	-
II-91	-	-	A	9,6	-
II-92	377,4	375,3	A	10,2	Y
II-94	-	-	A	9,0	-
II-97	342,1	-	B	3,8	Y
II-98	380,4	378,3	A	6,7	-
II-102	-	-	A	10,3	-
II-103	-	-	A	10,6	-
II-105	-	-	A	9,3	-
II-109	-	-	A	7,9	-
II-110	-	-	A	10,3	-
II-111	361,4	359,3	A	9,4	Y
II-113	-	-	A	10,6	-

Forbindelse nr.	M+1	M-1	HPLC-metode	T _{ret} (min)	¹ H-NMR
II-116	380,2	378,4	A	6,9	-
II-117	373,4	-	A	9,0	Y
II-119	362,4	371,4	A	6,5	-
II-120	373,4	371,4	A	8,2	-
II-122	-	-	A	10,8	-
II-123	-	-	A	11,4	-
II-126	-	-	A	10,2	-
II-128	-	-	A	10,9	-
II-130	-	-	A	7,4	-
II-133	-	-	A	9,5	-
II-134	306,1	-	B	3,5	Y
II-135	353,4	351,4	A	7,7	-
II-137	313,3	311,2	A	6,4	Y
II-141	380,4	378,3	A	6,7	-
II-143	280,1	-	B	3,3	Y
II-144	336,4	-	B	3,5	-
II-145	373,4	-	B	2,8	-
II-146	-	-	A	10,5	-
II-147	362,4	-	B	3,5	-
II-148	327,3	325,2	A	9,2	Y
II-149	332,4	-	B	3,5	-
II-150	322,4	-	B	3,2	-
II-151	316,2	314,2	A	10,3	Y
II-152	-	-	A	6,6	-
II-153	323,4	-	B	2,3	-
II-154	343,4	-	B	2,8	-
II-158	294,3	-	B	3,4	-
II-159	335,4	-	B	2,7	-
II-161	389,3	387,2	A	8,9	-
II-162	300,3	298,2	A	9,5	Y
II-163	366,5	364,4	B	6,0	-
II-164	297,3	-	A	5,1	Y
II-165	322,3	325,2	A	9,7	Y
II-167	316,2	314,2	A	10,0	Y
II-168	312,3	310,2	A	8,6	Y
II-169	281,1	-	B	3,9	Y
II-170	312,3	310,2	A	9,1	Y
II-171	300,3	298,2	A	9,4	Y

Forbindelse nr.	M+1	M-1	HPLC-metode	T _{ret} (min)	¹ H-NMR
II-172	297,3	295,7	A	5,5	Y
II-174	449,3	447,2	A	12,5	Y
II-175	477,3	475,3	A	14,0	Y
II-176	374,4	372,4	A	6,3	-
II-178	362,4	360,0	A	6,6	-
II-179	374,4	372,4	A	6,3	-
II-180	404,4	402,4	A	6,4	-
II-181	380,2	378,3	A	6,7	-
II-182	355,4	353,4	A	7,7	-
II-183	367,4	365,4	A	7,4	-
II-184	355,4	353,4	A	7,9	-
II-185	367,4	365,3	A	7,5	-
II-186	397,4	395,4	A	7,1	-
II-187	373,4	371,4	A	8,0	-
II-188	373,4	371,4	A	7,9	-
II-189	382,4	380,4	A	6,9	-
II-190	394,4	392,4	A	6,7	-
II-191	382,4	380,4	A	7,0	-
II-192	394,5	392,4	A	6,7	-
II-193	424,4	422,4	A	6,4	-
II-194	400,4	398,4	A	7,3	-
II-195	400,4	398,4	A	7,1	-
II-196	400,4	398,4	A	7,2	-
II-197	341,3	339,2	A	7,5	-
II-198	353,4	351,4	A	7,1	-
II-199	341,3	339,2	A	7,6	-
II-200	383,4	381,4	A	6,9	-
II-201	359,4	357,4	A	8,0	-
II-202	359,4	357,4	A	7,8	-
II-203	359,4	357,4	A	7,7	-
II-204	354,4	352,4	A	6,2	-
II-205	366,4	364,4	A	5,9	-
II-206	354,4	352,4	A	5,6	-
II-207	396,4	394,4	A	5,9	-
II-208	372,4	370,4	A	6,7	-
II-209	372,4	370,4	A	6,5	-
II-210	372,4	370,4	A	6,4	-
II-237	-	-	A	9,8	-

Forbindelse nr.	M+1	M-1	HPLC-metode	T _{ret} (min)	¹ H-NMR
II-238	-	-	A	11,6	-
II-239	-	-	A	11,3	-
II-240	-	-	A	7,5	-
II-241	-	-	A	12,0	-
II-242	-	-	A	11,7	-
II-243	-	-	A	11,6	-
II-244	389,4	387,3	A	10,2	-
II-245	-	-	A	10,6	-
II-246	365,4	363,4	A	7,5	-
II-247	-	-	A	7,2	-
II-248	-	-	A	8,0	-
II-249	-	-	A	7,7	-
II-267	-	-	A	10,7	-
II-268	-	-	A	10,0	-
II-269	-	-	A	12,2	-
II-270	-	-	A	12,3	-
II-271	-	-	A	9,3	-
II-272	-	-	A	12,7	-
II-273	-	-	A	12,7	-
II-274	-	-	A	3,8	-
II-275	-	-	A	10,3	-
II-276	-	-	A	8,4	-
II-277	-	-	A	10,6	-
II-278	-	-	A	12,8	-
II-279	-	-	A	11,4	-
II-280	-	-	A	7,9	-
II-281	-	-	A	11,5	-
II-282	-	-	A	8,6	-
II-283	-	-	A	8,4	-
II-284	-	-	A	12,2	-
II-290	-	-	A	11,4	-
II-291	-	-	A	9,7	-
II-292	-	-	A	9,1	-
II-293	481,3	479,3	A	8,3	-
II-294	455,4	453,3	A	6,9	-
II-295	-	-	A	7,5	-
II-296	-	-	A	8,9	-
II-298	353,4	-	B	2,8	-

Forbindelse nr.	M+1	M-1	HPLC-metode	T _{ret} (min)	¹ H-NMR
II-299	421,3	423,2	A	10,1	-

Eksempel 6

ERK-hemmingsundersøkelse

- 5 Forbindelser ble testet for hemmingen av ERK2 ved en spektrofotometriskkoblet-enzymanalyse (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). I denne test ble en fast konsentrasjon aktivert ERK2 (10 nM) inkubert med forskjellige konsentrasjoner av forbindelsen i DMSO (2,5 %) i 10 minutter ved 30 °C i
- 10 0,1 M HEPES-buffer, pH 7,5, inneholdende 10 mM MgCl₂, 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 200 µM NADH, 150 µg/ml pyruvatkinase, 50 µM/ml laktatdehydrogenase og 200 µM erktidpeptid. Reaksjonen ble initiert ved tilsetningen av 65 µM ATP. Hastigheten av avtagning i absorbans 340 nanometer ble monitort.
- 15 IC₅₀ ble evaluert fra hastighetsdata som en funksjon av inhibitorkonsentrasjon.

Tabell 4 viser resultatene for aktiviteten av utvalgte forbindelser av denne oppfinnelse i ERK2-inhibitasjonstesten. Forbindelsesnummerne tilsvarende forbindelsesnummerne i tabell

20 1. Forbindelser som har en aktivitet angitt som "A" ga en K_i-verdi under 1 mikromolar; forbindelser som har en aktivitet angitt som "B" ga en K_i-verdi mellom 1 og 5 mikromolar; og forbindelser som har en aktivitet angitt som "C" ga en K_i-verdi større enn 5 mikromolar.

25

Tabell 4. ERK2-inhibitoraktivitet for utvalgte forbindelser

Nr.	Aktivitet	Nr.	Aktivitet	Nr.	Aktivitet
II-1	A	II-2	C	II-3	A
II-4	A	II-5	A	II-6	A
II-7	C	II-8	C	II-9	C

Nr.	Aktivitet	Nr.	Aktivitet	Nr.	Aktivitet
II-10	C	II-11	C	II-12	C
II-13	A	II-14	C	II-16	C
II-17	C	II-18	A	II-19	A
II-20	A	II-21	C	II-22	A
II-23	A	II-24	A	II-25	C
II-26	A	II-27	A	II-28	A
II-29	C	II-30	A	II-31	C
II-39	A	II-40	A	II-41	A
II-42	A	II-43	A	II-44	A
II-45	A	II-46	A	II-47	A
II-48	A	II-49	A	II-50	A
II-51	A	II-52	A	II-53	A
II-54	A	II-55	A	II-56	A
II-57	A	II-58	A	II-59	A
II-60	A	II-61	A	II-62	A
II-63	A	II-64	A	II-65	A
II-66	A	II-67	A	II-68	A
II-69	A	II-70	A	II-71	A
II-72	A	II-73	A	II-74	A
II-75	A	II-76	A	II-77	A
II-78	A	II-79	A	II-80	A
II-81	A	II-82	A	II-83	A
II-84	A	II-85	A	II-86	A
II-87	A	II-88	A	II-89	A
II-90	A	II-91	A	II-92	A
II-93	A	II-94	A	II-95	A
II-96	A	II-97	A	II-98	A
II-99	A	II-100	A	II-101	A
II-102	A	II-103	A	II-104	A
II-105	A	II-106	A	II-107	A
II-108	A	II-109	A	II-110	A
II-111	A	II-112	A	II-113	A
II-114	A	II-115	A	II-116	B

5

10

15

Nr.	Aktivitet	Nr.	Aktivitet	Nr.	Aktivitet
II-117	B	II-118	B	II-119	B
II-120	B	II-121	B	II-122	B
II-123	B	II-124	B	II-125	B
II-126	B	II-127	B	II-128	B
II-129	B	II-130	B	II-131	B
II-132	B	II-133	B	II-134	B
II-135	B	II-136	B	II-137	B
II-138	B	II-139	B	II-140	B
II-141	B	II-142	B	II-143	B
II-144	B	II-145	B	II-146	B
II-147	B	II-148	B	II-149	B
II-150	B	II-151	B	II-152	B
II-153	B	II-154	B	II-155	B
II-156	B	II-157	B	II-158	B
II-159	B	II-160	B	II-161	C
II-162	C	II-163	C	II-164	C
II-165	C	II-166	C	II-167	C
II-168	C	II-169	C	II-170	C
II-171	C	II-172	C	II-285	B
II-286	C	II-287	C	II-288	B
II-289	C	II-290	B	II-291	C
II-292	C	II-293	C	II-294	C
II-295	C	II-296	C	II-297	C
II-298	C	II-299	C		

ERK-hemming celleproliferasjonstest

Forbindelser ble testet for hemmingen av ERK2 ved en celleproliferasjonstest. I denne test ble et fullstendig medium fremstilt ved å tilsette 10 % føtalt bovinserum og pencillin/streptomycinløsning til RPMI 1640-medium (JRH Biosciences). Koloncancerceller (HT-29-cellelinje) ble tilsatt til hver av 84 brønner i en 96-brønns plate med en såings-

tetthet på 10.000 celler/brønn/150 µl. Cellene ble tillatt å feste seg til platen ved inkubering ved 37°C i 2 timer. En løsning av testforbindelse ble fremstilt i fullstendig medium ved seriefortynning for å oppnå de følgende konsentrasjoner: 20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM og 0,08 µM. Testforbindelsesløsningen (50 µl) ble tilsatt til hver av 72 celleinneholdende brønner. Til de 12 gjenværende celleinneholdende brønner ble bare fullstendig medium (200 µl) tilsatt for å danne en kontrollgruppe for å måle maksimal proliferasjon. Til de gjenværende 12 tomme brønner ble fullstendig medium tilsatt for å danne en vehikkel-kontrollgruppe for å måle bakgrunn. Platene ble inkubert ved 37 °C i 3 dager. En stamløsning av ³H-tymidin (1 mCi/ ml, New England Nuclear, Boston, MA) ble fortynnet til 20 µCi/ml i RPMI-medium, deretter ble 20 µl av denne løsning tilsatt til hver brønn. Platene ble ytterligere inkubert ved 37°C i 8 timer, deretter høstet og analysert for ³H-tymidinopptak ved å anvende en scintillasjonsteller.

Utvalgte forbindelser av denne oppfinnelse som hemmer ERK i koloncelle-proliferasjonstesten med en IC₅₀ på mindre enn 10 µM inkluderer: II-43, II-48 og II-45.

Eksempel 8

JAK-hemmingstest

Forbindelseshemming av JAK kan testes ved metoden beskrevet av G.R.Brown, et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, vol. 10, s. 575-579 på den følgende måte. Til Maxisorb-plater, tidligere belagt ved 4°C med Poly(Glu, Ala, Tyr) 6:3:1, deretter vasket med fosfatbufret saline 0,05 % og Tween (PBST), tilsettes 2 µM ATP, 5 mM MgCl₂ og en løsning av forbindelse i DMSO. Reaksjonen startes med JAK-enzym og platene inkuberes i 60 minutter ved 30°C. Platene vaskes deretter med PBST, 100 µl HRP-konjugert 4G10 antistoff tilsettes og platen inkuberes i 90 minutter ved 30°C. Platen vaskes igjen med PBST, 100 µl TMB-løsning tilsettes, deret-

ter inkuberes platene i nye 30 minutter ved 30°C. Svovelsyre (100 µl, 1M) tilsettes for å stoppe reaksjonen og platen leses ved 450 nanometer for å oppnå optiske tettheter for analyse for å bestemme IC₅₀-verdier.

5 Eksempel 9

JNK-hemmingstest

Forbindelser ble screenet på den følgende måte for sin evne til å hemme JNK ved å anvende en spektrofotometrisk koblet enzymtest. Til en prøvebruksbufferløsning inneholdende 0,1 M HEPES-buffer (pH 7,5), 20 mM MgCl₂, 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 200 µM NADH, 150 µg/ml pyruvatkinase, 50 µg/ml laktatdehydrogenase og 200 µM EGF-reseptorpeptid med sekvens KRELVEPLTPSGEAPNQALLR), ble forskjellige konsentrasjoner av forbindelsen i DMSO og en fast konsentrasjon (10 nM) aktivert JNK tilsatt. Den resulterende blanding ble inkubert ved 30°C i 10 minutter, deretter ble reaksjonen initiert ved tilsetningen av 10 µM ATP. Absorbansminkningen ved 340 nM ved 30°C ble monitorert som en funksjon av tid og de resulterende data ble tilpasset til en konkurransehemmingskinetisk modell for å bestemme K_i.

Modell 5 viser resultatene for aktiviteten til utvalgte forbindelser av denne oppfinnelse i JNK-hemmingstesten. Forbindelsesnummerne tilsvarende forbindelsesnummerne i tabell 1. Forbindelser som har en aktivitet angitt som "A" ga en K_i-verdi under 1 mikromolar; forbindelser som har en aktivitet angitt som "B" ga en K_i-verdi mellom 1 og 5 mikromolar; og forbindelser som har en aktivitet angitt som "C" ga en K_i-verdi større enn 5 mikromolar.

Tabell 5. JNK-hemmende aktivitet for utvalgte forbindelser.

Nr.	Aktivitet	Nr.	Aktivitet
II-39	B	II-48	A
II-40	A	II-51	B
II-43	A	II-55	A
II-46	A	II-104	B
II-47	B	II-112	C

5 Eksempel 10.

Aurora-hemmingstest

Forbindelser ble screenet på den følgende måte for sin evne til å hemme Aurora ved å anvende en standard koblet enzymtest. Til en prøvebruksbufferløsning inneholdende 0,1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 300 µM NADH, 30 µl pyruvatkinase, 10 µg/ml laktatdehydrogenase, 40 µM ATP og 800 µM peptid (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) ble en 30 µM løsning av forbindelsen i DMSO tilsatt og den resulterende blanding inkubert ved 30°C i 10 minutter. Reaksjonen ble initiert ved tilsettingen av 10 µl av 70 nM Aurora og 1 mM DTT. Reaksjonshastighetene ble oppnådd ved å monitorere absorbans ved 340 nM over 5 minutter lesetid ved 37°C ved å anvende en BioRad Ultramark plateleser (Hercules, CA). IC₅₀ ble bestemt fra hastighetsdataene som en funksjon av inhibitorkonsentrasjon.

Tabell 6 viser resultatene for aktiviteten til utvalgte forbindelser av denne oppfinnelse i Aurora2-hemmingstesten. Forbindelsesnummerne tilsvarer forbindelsesnummerne i tabell 1. Forbindelser som har en aktivitet angitt som "A" ga en IC₅₀-verdi under 5 mikromolar; forbindelser som har en aktivitet angitt som "B" ga en IC₅₀-verdi mellom 5 og 10 mikromolar; og forbindelser som har en aktivitet angitt som "C" ga en IC₅₀-verdi større enn 10 mikromolar.

Tabell 6. Aurora2, hemmingsaktivitet for utvalgte forbindelser.

Nr.	Aktivitet	Nr.	Aktivitet	Nr.	Aktivitet
II-48	A	II-89	A	II-211	B
II-51	B	II-93	A	II-212	B
II-54	B	II-98	B	II-213	B
II-57	A	II-99	A	II-214	B
II-61	A	II-101	A	II-215	B
II-64	A	II-103	B	II-216	B
II-66	B	II-106	B	II-218	B
II-70	B	II-108	B	II-228	A
II-72	B	II-112	A	II-252	B
II-76	A	II-113	A	II-254	A
II-77	A	II-114	A	II-255	B
II-80	C	II-115	A	II-258	C
II-81	A	II-141	A	II-259	B
II-82	A	II-142	A	II-260	C
II-85	B	II-181	B	II-262	B
II-88	B	II-188	C	II-266	B

Eksempel 11

15 GSK-3 hemmingstest

Forbindelser ble screenet på den følgende måte for sin evne til å hemme Glykogen synthase kinase 3 (GSK-3) ved å anvende en standard koblet enzymtest (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). Til en prøvebruksbufferløsning inneholdende 0,1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 300 µM NADH, 1 mM DTT, 30 µg/ml pyruvatkinase, 10 µg/ml laktatdehydrogenase, 300 µM peptid (HSSPHQp-SEDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA) og 60 nM GSK-3 ble en 30 µM løsning av forbindelsen i DMSO tilsatt

og den resulterende blanding inkubert ved 30°C i 5 minutter. Reaksjonen ble initiert ved tilsetningen av 10 µM ATP. Reaksjonshastighetene ble oppnådd ved å monitorere absorbans ved 340 nM over 5 minutters lesetid ved 30°C ved
 5 å anvende en Molecular Devices-plateleser (Sunnyvale, CA). IC₅₀ ble bestemt fra hastighetsdataene som en funksjon av inhibitorkonsentrasjonen.

Tabell 7 viser resultatene for aktiviteten til utvalgte forbindelser av denne oppfinnelse i GSK-3 hemmingstesten.

10 Forbindelsesnummerne tilsvarer forbindelsesnummerne i tabell 1. Forbindelser som har en aktivitet angitt som "A" ga en IC₅₀-verdi under 10 mikromolar; forbindelser som har en aktivitet angitt som "B" ga en IC₅₀-verdi mellom 10 og 20 mikromolar; og forbindelser som har en aktivitet angitt som
 15 "C" ga en IC₅₀-verdi større enn 20 mikromolar.

Tabell 7. GSK-3 hemmingsaktivitet for utvalgte forbindelser

Nr.	Aktivitet	Nr.	Aktivitet	Nr.	Aktivitet
II-89	C	II-115	C	II-263	A
II-93	C	II-127	B	II-271	A
II-94	C	II-199	C	II-278	A
II-99	A	II-214	C	-	-
20 II-108	B	II-227	B	-	-

Eksempel 12

KDR-hemmingstest

Forbindelser ble screenet for deres evne til å hemme KDR
 25 ved å anvende en standard koblet enzymtest (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Testene ble utført i en blanding av 200 mM HEPES 7,5, 20 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 1 mM DTTT and 1,5 % DMSO. Sluttsubstratkonsentrasjoner i prøven

var 300 μ M ATP (Sigma Chemicals) og 10 μ M poly E4Y (Sigma). Testene ble utført ved 37°C og 30 nM KDR. Sluttkonsentrasjoner av komponentene i det koblete enzymsystem var 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 200 μ M NADH, 30 μ M/ml pyruvatkinase og 10 μ M/ml laktatdehydrogenase.

En prøvebruksbufferoppløsning ble fremstilt inneholdende alle reagensene listet over, med unntak av ATP og testforbindelsen av interesse. 177 μ l av bruksløsningen ble plassert i en 96 brønns plate etterfulgt av tilsetning av 3 μ l med 2 mM DMSO standard inneholdende testforbindelsen (endelig forbindelseskonsentrasjon 30 μ M). Platen ble preinkubert i omtrent 10 minutter ved 37°C og reaksjonen initiert ved tilsetning av 20 μ l ATP (sluttkonsentrasjon 300 μ M). Reaksjonshastigheter ble oppnådd ved å anvende en Molecular Devices plateleser (Sunnyvale, CA), over en 5 minutters lesetid ved 37 °C. Forbindelser som viser mer enn 50 % hemming versus standardbrønner inneholdende prøveblandingen og DMSO uten testforbindelse ble titrert for å bestemme IC₅₀-verdier.

Utvalgte forbindelser av denne oppfinnelse som hemmer KDR ved 2 μ M-konsentrasjon i testen over med en prosentvis hemming større enn 40% inkluderer: II-43, II-48, II-304 og II-305.

Eksempel 13

25 AKT-hemmingstest

Forbindelse ble screenet for deres evne til å hemme AKT ved å anvende en standardkoblet-enzymtest (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Tester ble utført i en blanding av 100 mM HEPES 7,5, 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 1 mM DTT og 1,5 % DMSO. Endelige substratkonsentrasjoner i prøven var 170 μ M ATP (Sigma Chemicals) og 200 μ M peptid (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Tester ble utført ved 30 °C og 45 nM AKT. Sluttkonsentrasjoner av komponentene i

det koblete enzymsystem var 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 300 μ M NADH, 30 μ g/ml pyruvatkinase og 10 μ g/ml laktatdehydrogenase.

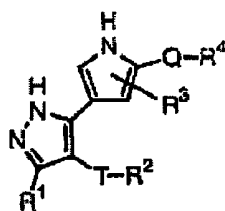
En prøvebruksbufferløsning ble fremstilt inneholdende alle reagensene listet over med unntak av AKT, DTT og testforbindelsen av interesse. 56 μ l av bruksløsningen ble plassert i en 384 brønns plate etterfulgt av tilsetning av 1 μ l 2 mM DMSO standard inneholdende testforbindelsen (endelige forbindelseskonsentrasjon 30 μ M). Platen ble preinkubert i ca. 10 minutter ved 30°C og reaksjonen initiert ved tilsetning av 10 μ l enzym (sluttkonsentrasjon 45 nM) og 1 mM DTT. Reaksjonshastigheter ble oppnådd ved å anvende en BioRad Ultramark-plateleser (Hercules, CA) over 5 minutters lesetid ved 30°C. Forbindelser som viser mer enn 50 % hemming versus standardbrønner inneholdende prøveblandingen og DMSO uten testforbindelse ble titrert for å bestemme IC₅₀-verdier.

Utvalgte forbindelser av denne oppfinnelse som hemmer AKT inkluderer: II-89, II-94 og II-305.

Selv om vi har beskrevet en rekke utførelser av denne oppfinnelse, er det åpenbart at våre basiseksempler kan endres for å gi andre utførelser som benytter forbindelsene og fremgangsmåtene av denne oppfinnelse. Derfor vil det bli verdsatt at rammen av denne oppfinnelse defineres av de vedlagte krav heller enn av de spesifikke utførelser som har blitt beskrevet eksempelvis.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formel I:



I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R¹ er hydrogen;

5 T-R² er en eventuelt substituert arylgruppe;

R³ er hydrogen;

Q er valgt fra -C(=O)-, -CO₂-, -C(=O)NR⁸-, -C(=O)N(R)O- eller -C(=O)N(R)N(R⁸)-;

10 hver R er uavhengig valgt fra hydrogen eller en eventuelt substituert alkylgruppe med ett til seks karboner;

R⁴ er valgt fra -R⁵, -R⁵, -NH₂, -NHR⁵, -N(R⁵)₂ eller -NR⁵(CH₂)ᵧN(R⁵)₂;

hver R⁵ er uavhengig valgt fra R⁶, R⁷, -(CH₂)ᵧCH(R⁶)(R⁷), -(CH₂)ᵧR⁶, -(CH₂)ᵧCH(R⁶)₂, -(CH₂)ᵧCH(R⁷)₂ eller -(CH₂)ᵧR⁷;

15 y er 0-6;

hver R⁶ er en eventuelt substituert gruppe uavhengig valgt fra en alkyl-, aryl-, aralkyl-, aralkoksy-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heteroarylalkoksy-, heterocyklyl-, heterocyklylalkyl- eller heterocyklylalkoksygruppe;

20 hver R⁷ er uavhengig valgt fra en eventuelt substituert alkyl-, hydroksyalkyl-, alkoksyalkyl-, aryloksyalkyl- eller alkoksykarbonylgruppe;

hver R⁸ er uavhengig valgt fra R, eller to R⁸ på det samme nitrogen tatt sammen med nitrogenet danner eventuelt en
25 fire- til åtteleddet, mettet eller umettet heterocyklisk ring som har ett til tre heteroatomer valgt fra nitrogen eller oksygen;

hvert substituerbare ringnitrogen er eventuelt substituert med R, NR₂, C(=O)R, CO₂(eventuelt substituert C₁-C₆-alkyl),

SO₂(eventuelt substituert C₁-C₆-alkyl), C(=O)NR₂ og SO₂NR₂; forutsatt at QR⁴ er forskjellig fra C(=O)N(CH₃)₂ når R¹ og R³ hver er hydrogen og når TR² er en usubstituert fenyrling bundet til 4-stillingen på pyrazolringen, hvori

5 hver arylgruppe inneholder fra 6 til 14 karboner, og den ene eller de flere eventuelle substituenten på det umettede karbonatom i en arylgruppe er valgt fra halogen, -R', -OR', metylendioksy, etylendioksy, -NO₂, -N(R')₂, -NR'C(=O)R' eller -CO₂R'; hvori hver R' er uavhengig valgt fra hydrogen

10 eller en alkylgruppe, hver heteroarylgruppe er, uavhengig, valgt fra pyridinyl, furanyl, dihydrobenzofuranyl, tetrahydroisokinyl, tiadiazolyl, imidazolyl, pyrazinyl eller dihydrobenzodioksinyll; hver heterocyklylgruppe er, uavhengig, valgt fra morfoli-

15 nyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl eller piperidinyl; hver alkylgruppe er, individuelt, et lineært eller forgrenet hydrokarbon inneholdende fra 1 til 12 karboner, hvori én eller flere eventuelle substituenten på det mettede kar-

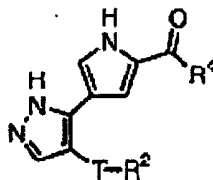
20 bon i en alkylgruppe eller i en ikke-aromatisk heterocyklisk ring inkluderer de listet over for det umettede karbon på arylgruppen samt =O og eventuelt substituert fenyl; og den ene eller de flere eventuelle substituentene på en al-

25 kylidenkjede er som beskrevet over for en alkylgruppe.

2. Forbindelse ifølge krav 1 som har ett eller flere av de følgende trekk: (a) Q er -C(=O)-, -CO₂- eller -C(=O)NH-; (b) T-R² er en eventuelt substituert arylring; (c) R⁴ er valgt fra R⁵, -NHR⁵, -N(R⁵)₂, -NR⁵R⁶, -NHCHR⁵R⁶ eller -NHCH₂R⁵

30 eller (d) R⁵ er en eventuelt substituert gruppe valgt fra aryl-, aralkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyklyl-, heterocyklylalkylgruppe, (CH₂)_yR⁶, (CH₂)_yR⁷ eller (CH₂)_yCH(R⁶)(R⁷), hvori hver av y, alkyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, R⁶ og R⁷ er som definert i krav 1.

35 3. Forbindelse ifølge krav 2 med formelen:

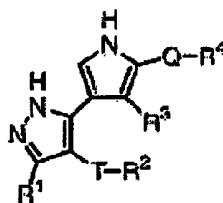


II-A

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori substituentene er som definert i krav 1.

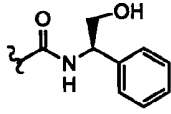
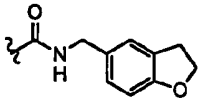
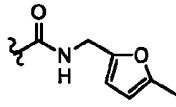
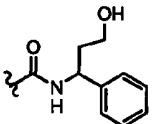
4. Forbindelse ifølge krav 3, som har de følgende trekk:
 (a) T-R² er en eventuelt substituert arylring; (b) R⁴ er
 5 valgt fra R⁵, -NHR⁵, -N(R⁵)₂, -NR⁵R⁶, -NHCHR⁵R⁶ eller -
 NHCH₂R⁵; og (c) R⁵ er en eventuelt substituert gruppe valgt
 fra aryl-, aralkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, hetero-
 cyklyl-, heterocyklylalkylgruppe, (CH₂)_yR⁶, (CH₂)_yR⁷ eller
 (CH₂)_yCH(R⁶)(R⁷), hvori hver av y, alkyl, aryl, heteroaryl,
 10 heterocyklyl, R⁶ og R⁷ er som definert i krav 1.

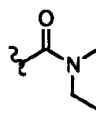
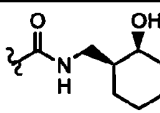
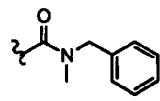
5. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er valgt
 fra følgende forbindelser med formel II, hvori hver av R¹
 og R³ er hydrogen:

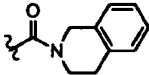
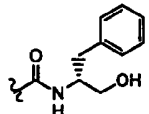
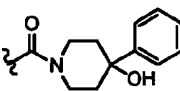
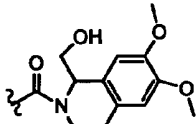


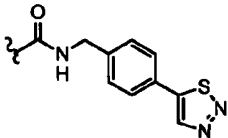
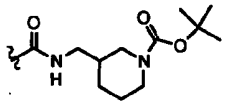
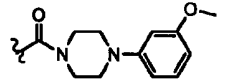
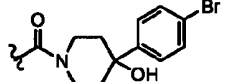
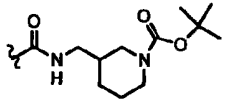
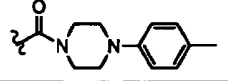
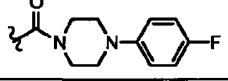
II

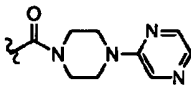
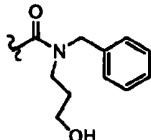
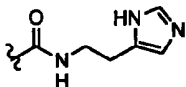
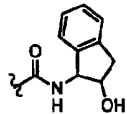
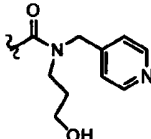
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-2	fenyl	CO ₂ Et
II-3	3-NO ₂ -fenyl	CONHNH ₂
II-4	fenyl	CO(pyrrolidin-1-yl)
II-5	fenyl	CONHCH ₂ (Ph)
II-6	3-NO ₂ -fenyl	CO ₂ Et
II-7	4-Cl-fenyl	CO ₂ Et
II-8	4-OMe-fenyl	CO ₂ Et
II-9	3-NH ₂ -fenyl	CO ₂ Et
II-10	3-OMe-fenyl	CO ₂ Et
II-11	4-F-fenyl	CO ₂ Et
II-12	4-NO ₂ -fenyl	CO ₂ Et
II-13	3-Cl-fenyl	CO ₂ Et
II-14	3-F-fenyl	CO ₂ Et
II-15	fenyl	CO ₂ H
II-16	4-NH ₂ -fenyl	CO ₂ Et
II-17	fenyl	CONHCH ₂ CH ₂ N(Me) ₂
II-18	fenyl	CONHCH ₂ (pyridin-3-yl)
II-19	fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-20	fenyl	CONH(isopropyl)
II-21	fenyl	CO(4-Me-piperazin-1-yl)
II-22	fenyl	CONHCH ₂ (furan-2-yl)
II-23	3-OMe-fenyl	CONMe ₂
II-24	3-OMe-fenyl	CO(pyrrolidin-1-yl)
II-25	3-OMe-fenyl	CONHCH ₂ CH ₂ N(Me) ₂
II-26	3-OMe-fenyl	CONHCH ₂ (pyridin-3-yl)
II-27	3-OMe-fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-28	3-OMe-fenyl	CONH(isopropyl)
II-29	3-OMe-fenyl	CO(4-Me-piperazin-1-yl)
II-30	3-OMe-fenyl	CONHCH ₂ (furan-2-yl)
II-31	4-NH ₂ -fenyl	CO ₂ Et
II-32	H	CONMe ₂
II-33	H	CO(pyrrolidin-1-yl)

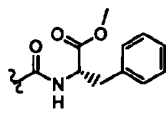
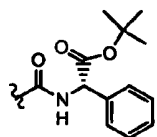
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-34	3-(AcNH)-fenyl	CO ₂ Et
II-35	4-(AcNH)-fenyl	CO ₂ Et
II-36	3-(AcNH)-fenyl	CO ₂ Et
II-37	4-(AcNH)-fenyl	CO ₂ Et
II-38	3-Cl-fenyl	CON(H)Bn
II-39	3,5-Cl ₂ -fenyl	
II-40	5-Br-fenyl	CONH(3,4-F ₂ -fenyl)
II-41	5-Cl-fenyl	CONH(2-OH-1-Ph-etyl)
II-42	4-OH,3-I,5-nitrofenyl	CONH(2-OH-1-Ph-etyl)
II-43	5-Br-fenyl	
II-44	3-NH ₂ , 4-OH, 5-I-fenyl	CONH(2-OH-1-Ph-etyl)
II-45	5-Br-fenyl	CONH(2-OH-1-Ph-etyl)
II-46	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ (3-MeO-fenyl)
II-47	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ (3-CF ₃ -fenyl)
II-48	3,5-Cl ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-49	5-CF ₃ -fenyl	CONH(2-OH-1-Ph-etyl)
II-50	5-Cl-fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-51	3,5-Cl ₂ -fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-52	4-OH,3-I,5-nitrofenyl	CONHCH ₂ Ph
II-53	5-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-54	4,5-Cl ₂ -fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-55	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ (4-SO ₂ Me-fenyl)
II-56	5-Br-fenyl	CONHNH(3-CF ₃ -fenyl)
II-57	5-Cl-fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-58	5-Br-fenyl	
II-59	5-Br-fenyl	

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-60	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ (2-Me-fenyl)
II-61	4,5-Cl ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-62	5-Br-fenyl	CONH(1-Ph-propyl)
II-63	5-F-fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-64	4,5-Cl ₂ -fenyl	
II-65	5-Br-fenyl	
II-66	3,5-Cl ₂ -fenyl	CON(Me)(Et)
II-67	5-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-68	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ (3,5-OMe ₂ -fenyl)
II-69	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ (2-OMe-fenyl)
II-70	4-F-5-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-71	4-F-5-Cl-fenyl	CON(Me)(Et)
II-72	5-Br-fenyl	CONH(2-OH-1-Ph-etyl)
II-73	5-NH ₂ -fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-74	4,5-Cl ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-75	5-Me-fenyl	CONH(2-OH-1-Ph-etyl)
II-76	3,5-Cl ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-77	4-F-5-Cl-fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-78	3,5-Cl ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-79	5-NO ₂ -fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-80	5-F-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-81	5-Cl-6-F-fenyl	CON(Me)(Et)
II-82	2-F-3-Cl-fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-83	5-Br-fenyl	
II-84	5-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-85	4,5-F ₂ -fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-86	5-Br-fenyl	CONH(3-OH-1-Ph-propyl)

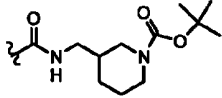
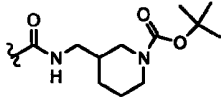
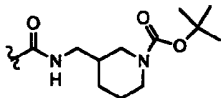
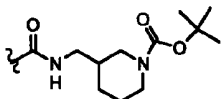
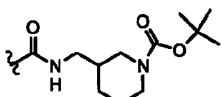
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-87	5-Br-fenyl	
II-88	4,5-F ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-89	5-F-fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-90	5-Me-fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-91	5-Br-fenyl	
II-92	4-Cl-fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-93	5-Cl-fenyl	CON(Me)(Et)
II-94	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ (4-SO ₂ NH ₂ -fenyl)
II-95	5-OH-fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-96	5-Me-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-97	Fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-98	2,5-F ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-99	4-Cl-fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-100	4-F-5-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-101	4-F-5-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-102	5-Br-fenyl	 CO(4-OH-4-Ph-piperidin-1-yl)
II-103	5,6-F ₂ -fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-104	5-Cl-fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-105	5-Br-fenyl	
II-106	2-F-3-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-107	4-F-5-Cl-fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-108	4-F-5-Cl-fenyl	CON(Me)(Et)
II-109	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ (4-NH ₂ -fenyl)

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-110	5-Br-fenyl	
II-111	4-F-fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-112	3,5-Cl ₂ -fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-113	2,5-F ₂ -fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-114	2-F-3-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-115	2-F-3-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-116	4,5-F ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-117	4-OMe-fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-118	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ (2,4,6-OMe ₃ -fenyl)
II-119	5-F-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-120	4,5-F ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-121	5-Cl-6-F-fenyl	
II-122	5-Br-fenyl	
II-123	5-Br-fenyl	
II-124	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ (2,5-OMe ₂ -fenyl)
II-125	3,5-Cl ₂ -fenyl	
II-126	5-Br-fenyl	
II-127	4,5-Cl ₂ -fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-128	5-Br-fenyl	
II-129	2-F-3-Cl-fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-130	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ CH ₂ OH
II-131	5-NH ₂ -fenyl	CONHCH ₂ Ph
II-132	5-MeOC(O)-fenyl	CONHCH ₂ Ph

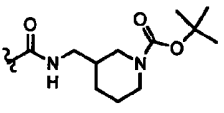
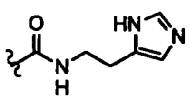
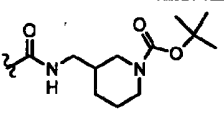
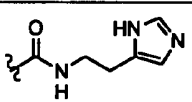
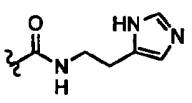
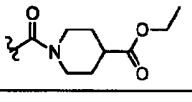
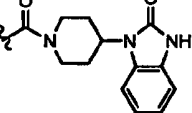
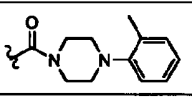
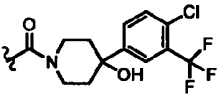
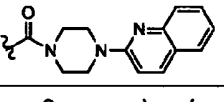
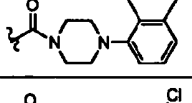
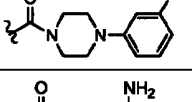
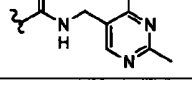
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-133	4-MeO-fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-134	fenyl	CO(pyrrolidin-1-yl)
II-135	5-MeO-fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-136	5-Cl-fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-137	5-NO ₂ -fenyl	CONH ₂ NH ₂
II-138	5-Br-fenyl	
II-139	5-Br-fenyl	
II-140	5-Cl-fenyl	CONHPh
II-141	5,6-F ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-142	5-Cl-fenyl	
II-143	fenyl	CON(Me) ₂
II-144	5-OMe-fenyl	CO(pyrrolidin-1-yl)
II-145	5-OMe-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-146	4-F-fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-147	5-OMe-fenyl	CONHCH ₂ (furan-2-yl)
II-148	5-NO ₂ -fenyl	COOEt
II-149	fenyl	CONHCH ₂ (furan-2-yl)
II-150	fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-151	5-Cl-fenyl	COOEt
II-152	5-Br-fenyl	CONHMe
II-153	fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-154	5-OMe-fenyl	CON(Me) ₂
II-155	5-Cl-fenyl	
II-156	5-Br-fenyl	

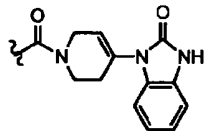
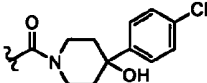
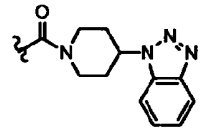
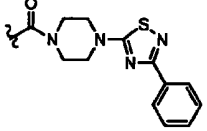
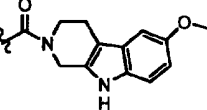
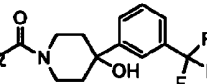
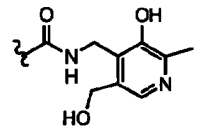
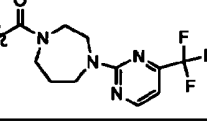
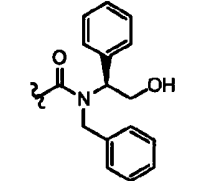
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-157	5-Br-fenyl	COOEt
II-158	fenyl	CONH(iPr)
II-159	5-OMe-fenyl	CONH(iPr)
II-160	5-COOH-fenyl	CONH(iPr)
II-161	5-Br-fenyl	CONHO(iPr)
II-162	5-F-fenyl	COOEt
II-163	5-OMe-fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-164	4-NH ₂ -fenyl	COOEt
II-165	4-NO ₂ -fenyl	COOEt
II-166	feny	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-167	4-Cl-fenyl	COOEt
II-168	4-OMe-fenyl	COOEt
II-169	feny	COOEt
II-170	5-OMe-fenyl	COOEt
II-171	4-F-fenyl	COOEt
II-172	5-NH ₂ -fenyl	COOEt
II-173	5-Cl-fenyl	COOH
II-174	5-Cl-fenyl	
II-175	5-Cl-fenyl	
II-176	5-OMe-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-177	3,5-(OMe) ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-178	4-F-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-179	4-OMe-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-180	2,5-(OMe) ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-181	2,5-F ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-182	4-F-fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-183	4-OMe-fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-184	5-F-fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-185	5-OMe-fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-186	2,5-(OMe) ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-187	5,6-F ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-188	2,5-F ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-189	4-F-fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-190	4-OMe-fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-191	5-F-fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-192	5-OMe-fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-193	3,6-(OMe) ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-194	4,5-F ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-195	5,6-F ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-196	3,6-F ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-197	4-F-fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-198	4-OMe-fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-199	5-F-fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-200	2,5-(OMe) ₂ -fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-201	4,5-F ₂ -fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-202	5,6-F ₂ -fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-203	2,5-F ₂ -fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-204	4-F-fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-205	4-OMe-fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-206	5-F-fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-207	2,5-(OMe) ₂ -fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-208	4,5-F ₂ -fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-209	5,6-F ₂ -fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-210	3,6-F ₂ -fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-211	4-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-212	4,5-(OMe) ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-213	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)
II-214	4-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-215	4,5-(OMe) ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-216	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	CONHCH ₂ (pyrid-3-yl)
II-217	4-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)

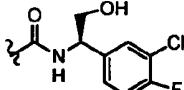
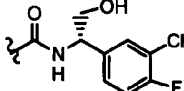
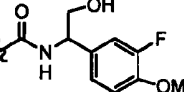
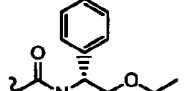
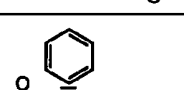
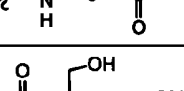
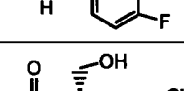
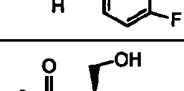
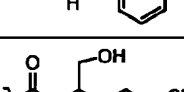
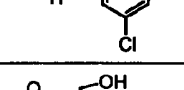
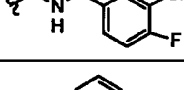
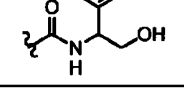
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-218	4,5-(OMe) ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-219	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-yl)
II-220	4-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-221	4,5-Cl ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-222	5-Cl-6-F-fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-223	4-F-5-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-224	4,5-(OMe) ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-225	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-226	3,5-Cl ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-227	4-Cl-fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-228	4,5-(OMe) ₂ -fenyl	CO(morfolin-1-yl)
II-229	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	CO(morfolin-1-yl)
II-230	4-Cl-fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-231	4,5-Cl ₂ -fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-232	5-Cl-6-F-fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-233	4-F-5-Cl-fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-234	4,5-(OMe) ₂ -fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-235	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-236	3,5-Cl ₂ -fenyl	CO(4-Me-piperidin-1-yl)
II-237	5,6-F ₂ -fenyl	CON(Me)(Et)
II-238	4-F-fenyl	
II-239	5-OMe-fenyl	
II-240	2,5-(OMe) ₂ -fenyl	
II-241	4,5-F ₂ -fenyl	
II-242	5,6-F ₂ -fenyl	

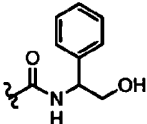
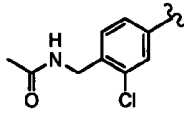
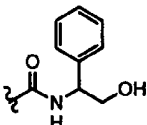
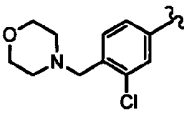
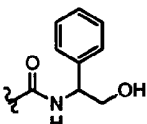
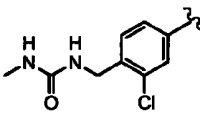
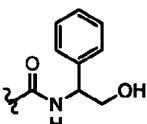
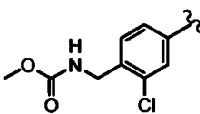
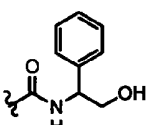
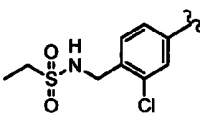
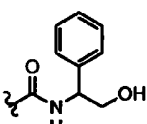
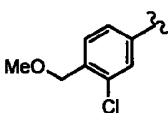
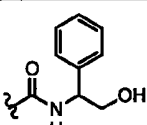
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-243	3,6-F ₂ -fenyl	
II-244	5-MeO-fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-245	2,5-(OMe) ₂ -fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-246	5-F-fenyl	
II-247	5-MeO-fenyl	
II-248	4,5-F ₂ -fenyl	
II-249	5,6-F ₂ -fenyl	
II-250	5-Cl-fenyl	
II-251	4-Cl-fenyl	
II-252	4-Cl-fenyl	
II-253	4,5-Cl ₂ -fenyl	
II-254	4,5-Cl ₂ -fenyl	
II-255	2-F-3-Cl-fenyl	
II-256	4-F-5-Cl-fenyl	
II-257	4-F-5-Cl-fenyl	

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-258	4,5-(OMe) ₂ -fenyl	CON(Me)(Et)
II-259	4,5-(OMe) ₂ -fenyl	
II-260	4,5-(OMe) ₂ -fenyl	CONHOCH ₂ Ph
II-261	4,5-(OMe) ₂ -fenyl	
II-262	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	CON(Me)(Et)
II-263	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	
II-264	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	CONHOCH ₂ Ph
II-265	4-benzo[1,3]diokso-5-yl	
II-266	3,5-Cl ₂ -fenyl	
II-267	5-Br-fenyl	
II-268	5-Br-fenyl	
II-269	5-Br-fenyl	
II-270	5-Br-fenyl	
II-271	5-Br-fenyl	
II-272	5-Br-fenyl	
II-273	5-Br-fenyl	
II-274	5-Br-fenyl	

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-275	5-Br-fenyl	
II-276	5-Br-fenyl	
II-277	5-Br-fenyl	
II-278	5-Br-fenyl	
II-279	5-Br-fenyl	
II-280	5-Br-fenyl	CONH(CH ₂) ₂ COOH
II-281	5-Br-fenyl	
II-282	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ (4-COOH-fenyl)
II-283	5-Br-fenyl	
II-284	5-Br-fenyl	
II-285	3-NO ₂ -fenyl	CONHCH ₂ fenyl
II-286	5-Cl-fenyl	CONHCH ₂ (1-Et-pyrrolidin-2-yl)
II-287	5-(N-Et-NHCO)-fenyl	CONHCH ₂ fenyl
II-288	5-Br-fenyl	
II-289	5-NO ₂ -fenyl	CONHCH ₂ (pyrid-4-yl)

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-290	5-Br-fenyl	
II-291	5-F-fenyl	CON(Me)(Et)
II-292	5-MeO-fenyl	CON(Me)(Et)
II-293	5-Br-fenyl	
II-294	5-Br-fenyl	
II-295	5-Br-fenyl	
II-296	5-Br-fenyl	
II-297	fenyl	CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂
II-298	5-MeO-fenyl	CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂
II-299	5-Br-fenyl	CONHCH ₂ fenyl
II-300	3-Cl-fenyl	
II-301	3-Cl-fenyl	
II-302	3-Cl-fenyl	
II-303	3-Cl-fenyl	

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-304	3-Cl-fenyl	
II-305	3-Cl-fenyl	
II-306	3-Cl-fenyl	
II-307	3-Cl-fenyl	
II-308	3-Cl-fenyl	
II-309	3-Cl-fenyl	
II-310	3,5-Cl ₂ -fenyl	
II-311	3-Br-5-CF ₃ -fenyl	
II-312	3-Cl-fenyl	
II-313	3,5-Cl ₂ -fenyl	
II-314	3-Cl-4-CN-fenyl	
II-315	3-Cl-4-CH ₂ OH-fenyl	

Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-316	3-Cl-4-CH ₂ NH ₂ -fenyl	
II-317		
II-318		
II-319		
II-320		
II-321		
II-322		
II-323	CH ₂ Ph	CON(Me) ₂
II-330	CH ₂ Ph	CONHCH ₂ Ph
II-331	Me	CONHCH ₂ Ph
II-332	isopropyl	CONHCH ₂ Ph
II-333	H	CON(Me) ₂

6. Sammensætning omfattende en forbindelse ifølge ethvert av kravene 1-5 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

7. Fremgangsmåte ved hemming av proteinkinaseaktivitet i en *in vitro* biologisk prøve, hvori proteinkinasen er valgt
5 fra ERK, JAK, JNK, Aurora, GSK, KDR, AKT eller en protein-

kinase beslektet dertil, omfattende trinnet å bringe prøven i kontakt med en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5.

8. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1-5 for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av en sykdomstilstand valgt fra cancer, slag, diabetes, hepatomegali, kardiovaskulær sykdom, Alzheimers sykdom, cystisk fibrose, viral sykdom, autoimmune sykdommer, aterosklerose, restenose, psoriasis, allergiske forstyrrelser, inflammasjon, nevrologiske forstyrrelser, en hormonrelatert sykdom, tilstander assosiert med organtransplantasjon, immunsviktforstyrrelser, destruktive benforstyrrelser, proliferative forstyrrelser, infeksiose sykdommer, tilstander assosiert med celledød, trombinindusert plateaggregering, kronisk myelogen leukemi (CML), leversykdom, patologiske immuntilstander som involverer T-celleaktivering eller CNS-forstyrrelser.

9. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 8 hvori sykdomstilstanden er cancer.

10. Anvendelse ifølge krav 9, hvori canceren er valgt fra bryst-; ovarie-; cervix-; prostata-; testikkelcancer; cancer i genito-urinveissystem; esofagus-; larynkcancer, glioblastom; nevroblastom; mage-, hudcancer, keratoakantom; lungecancer, epidermoidkarsinom, storcelle-karsinom, småcelle-karsinom; lunge-adenokarsinom; ben-; coloncancer; adenom; cancer i pankreas; adenokarsinom; tyreoidacancer; follikulært karsinom; udifferensiert karsinom; papillært karsinom; seminom; melanom; sarkom; blærekarsinom; leverkarsinom og cancer i gallepassasjer; nyrekarsinom; myeloide forstyrrelser; lymfoide forstyrrelser; Hodgkins sykdom, "hårete" celler; bukkal hulroms- og farynks(oral)-, leppe-, tunge-, munn-, farynks-; tynntarms-; colon-rektums-, tykktarms-, rektumscancer; hjernecancer og cancer i sentralnervesystemet eller levkemi.

11. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 8 hvori sykdomstilstanden er kardiovaskulær sykdom.
12. Anvendelse ifølge krav 11, hvori den kardiovaskulære sykdom er valgt fra restenose, kardiomegali, arterosklerose, myokardinfarkt eller kongestiv hjertesvikt.
5
13. Sammensetning for belegning av en implanterbar anordning omfattende en forbindelse ifølge krav 1 og en bærer egnet for belegning av den implanterbare anordning.
14. En implanterbar anordning belagt med en sammensetning
10 ifølge krav 13.