



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 19 748 T2** 2007.04.26

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 317 447 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 19 748.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/28738**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 970 969.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/022603**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.09.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **21.03.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.06.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **17.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.04.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**232795 P**      **15.09.2000**      **US**

**257887 P**      **21.12.2000**      **US**

**286949 P**      **27.04.2001**      **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

**Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, Mass.,  
US**

(72) Erfinder:

**DAVIES, Vertex Pharmaceuticals Inc., Robert,  
Arlington, MA 02474, US; LI, Pan, Arlington, MA  
02474, US; CHARRIER, Jean-Damien, Wantage,  
Oxfordshire OX12 7LL, GB; BEBBINGTON, David,  
Newbury, Berkshire R6141QA, GB**

(74) Vertreter:

**v. Bezold & Partner, 80799 München**

(54) Bezeichnung: **PYRAZOLVERBINDUNGEN ALS PROTEIN-KINASEHEMMER**

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

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

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

**[0001]** Die vorliegende Erfindung wurde auf dem Gebiet der pharmazeutischen Chemie gemacht und betrifft Verbindungen, die Proteinkinaseinhibitoren darstellen, Zusammensetzungen, die derartige Verbindungen enthalten, sowie Anwendungsmethoden. Insbesondere betrifft die Erfindung Verbindungen, die Inhibitoren der Proteinkinasen GSK-3 und Aurora-2 darstellen. Die Erfindung betrifft außerdem Methoden zur Behandlung von Krankheiten, die in Zusammenhang mit Proteinkinasen stehen, u.a. Diabetes, Krebs und die Alzheimer-Krankheit.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Die Suche nach neuen therapeutischen Wirkstoffen wurde in den vergangenen Jahren durch ein verbessertes Verständnis des Aufbaus von Enzymen und anderen Biomolekülen, die in Zusammenhang mit bestimmten Zielerkrankungen stehen, deutlich vorangetrieben. Eine wichtige Enzymgruppe, die Gegenstand umfangreicher Untersuchungen war, stellen die Proteinkinasen dar.

**[0003]** Proteinkinasen dienen als Bindeglieder bei der intrazellulären Signaltransduktion. Sie bewirken dabei einen Phosphoryltransfer von einem Nucleosidtriphosphat auf einen Proteinakzeptor, der Bestandteil eines Signalstoffwechselwegs ist. Durch eine Reihe von Kinasen und Stoffwechselwege verursachen extrazelluläre und sonstige Reize eine Vielzahl von Zellreaktionen innerhalb der Zelle. Beispiele für derartige Reize sind umgebungsbedingte und chemische Stresssignale (z.B. osmotischer Schock, Hitzeschock, ultraviolette Strahlung, bakterielles Endotoxin,  $H_2O_2$ ), Cytokine (z.B. Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) sowie Wachstumsfaktoren (z.B. Granulozyt-Makrophagenkolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) und Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF)). Ein extrazellulärer Reiz kann einen oder mehrere Zellreaktionen im Zusammenhang mit Zellwachstum, Migration, Differenzierung, Hormonsekretion, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, Muskelkontraktion, Glukosestoffwechsel, Steuerung der Proteinsynthese und Regulierung des Zellzyklus bewirken.

**[0004]** Viele Krankheiten sind auf abnormale Zellreaktionen zurückzuführen, die durch Vorgänge im Zusammenhang mit Proteinkinase verursacht werden. Dazu zählen Autoimmunkrankheiten, Entzündungskrankheiten, neurologische und neurodegenerative Krankheiten, Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Allergien und Asthma, die Alzheimer-Krankheit sowie hormonbedingte Krankheiten. Daher wurden in der pharmazeutischen Chemie intensive Bemühungen unternommen, um Proteinkinaseinhibitoren zu finden, die als therapeutische Wirkstoffe dienen.

**[0005]** Aurora-2 ist eine Serin-/Threonin-Proteinkinase, die in Zusammenhang mit menschlichen Krebsarten wie Darm-, Brust- und anderen soliden Tumoren steht. Von dieser Kinase nimmt man an, dass sie an Protein-Phosphorylierungsvorgängen beteiligt ist, die den Zellzyklus regulieren. Insbesondere könnte Aurora-2 bei der Steuerung der richtigen Teilung der Chromosomen bei der Mitose eine Rolle spielen. Eine falsche Regulierung des Zellzyklus kann zu Zellwucherungen und anderen Abnormalitäten führen. In menschlichem Darmkrebsgewebe ist das Protein Aurora-2 übermäßig stark ausgeprägt. Siehe [Bischoff et al., EMBO J., 1998, 17, 3052–3065; Schumacher et al., J. Cell Bio., 998, 143, 1635–1646; Kimura et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766–13771].

**[0006]** Die Glykogensynthasekinase-3 (GSK-3) ist eine Serin-/Threonin-Proteinkinase aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isoformen, die durch unterschiedliche Gene codiert sind [Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793–803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508–514 (2000)]. GSK-3 steht in Zusammenhang mit verschiedenen Krankheiten, u.a. Diabetes, der Alzheimer-Krankheit, ZNS-Störungen wie der manisch-depressiven Störung und neurodegenerativen Erkrankungen, sowie Hypertrophie der Herzmuskelzellen [WO 99/65897; WO 00/38675; and Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. Diese Erkrankungen können durch den abnormalen Ablauf von bestimmten Zellsignal-Stoffwechselwegen, bei denen GSK-3 eine Rolle spielt, verursacht werden bzw. diese hervorrufen. Es konnte festgestellt werden, dass GSK-3 die Aktivität einer Reihe von Regulatorproteinen phosphoryliert und moduliert. Zu diesen Proteinen gehören das für die Glykogensynthese benötigte geschwindigkeitsbegrenzende Enzym Glykogensynthase, das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau, der Gentranskriptionsfaktor  $\beta$ -Catenin, der Translationsinitiationsfaktor e1F2B sowie ATP-Citratlyase, Axin, der Hitzeschockfaktor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB und CEPB $\alpha$ . Bei diesen unterschiedlichen Proteinzielen ist GSK-3 an vielen Aspekten des Zellstoffwechsels, der Gewebevermehrung, Differenzierung und Entwicklung beteiligt.

**[0007]** Bei einem Stoffwechselweg mit GSK-3 als Bindeglied, der bei der Behandlung von Diabetes des Typs II eine Rolle spielt, führt die insulininduzierte Signalabgabe zur zellulären Glukoseaufnahme und zur Glykogensynthese. Während dieses Stoffwechselwegs ist GSK-3 ein negativer Regulator des insulininduzierten Signals. Normalerweise führt das Vorhandensein von Insulin zur Hemmung der durch GSK-3 vermittelten Phosphorylierung und Deaktivierung von Glykogensynthase. Die Hemmung von GSK-3 führt zu einer erhöhten Glykogensynthese und Glukoseaufnahme [Klein et al., PNAS, 93, 8455–9 (1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21–26 (1994); Cohen; Biochem. Soc. Trans., 21, 555–567 (1993); Massillon et al., Biochem J. 299, 123–128 (1994)].

**[0008]** Bei einem Diabetes-Patienten mit beeinträchtigter Insulinreaktion erhöhen sich die Glykogensynthese und Glukoseaufnahme trotz des Vorhandenseins relativ hoher Blutspiegelwerte an Insulin nicht. Dies verursacht ungewöhnlich hohe Glukosewerte im Blut und damit akute sowie langfristige Folgen, die schließlich zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenversagen und Blindheit führen können. Bei diesen Patienten tritt die normale insulininduzierte Hemmung von GSK-3 nicht auf. Es wurde auch berichtet, dass GSK-3 bei Patienten mit Diabetes vom Typ II übermäßig stark ausgeprägt war [WO 00/38675]. Therapeutische Inhibitoren von GSK-3 sind daher besonders nützlich in der Behandlung von Patienten mit beeinträchtigter Insulinreaktion.

**[0009]** Die Aktivität von GSK-3 steht vermutlich außerdem in Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit. Diese Krankheit ist durch das weithin bekannte  $\beta$ -Amyloidpeptid und die Bildung von intrazellulärem neurofibrillärem Gewirr gekennzeichnet. Das neurofibrilläre Gewirr enthält hyperphosphoryliertes Tau-Protein, wobei Tau an ungewöhnlichen Stellen phosphoryliert wird. Hemmung von GSK-3 verhindert nachweislich die Hyperphosphorylierung von Tau in Zellen [Lovestone et al., Current Biology 4, 1077–86 (1994); Brownlees et al., Neuroreport 8, 3251–55 (1997)]. Es wird daher angenommen, dass die Aktivität von GSK-3 die Entstehung von neurofibrillärem Gewirr sowie das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit fördert.

**[0010]** Ein weiteres Substrat von GSK-3 ist das  $\beta$ -Catenin, das nach der Phosphorylierung durch GSK-3 abgebaut wird. Verringerte  $\beta$ -Catenin-Werte wurden bei Schizophrenie-Patienten beobachtet und wurden auch mit anderen Erkrankungen, die mit einem vermehrten Nervenzelltod einhergehen, in Zusammenhang gebracht [Zhong et al., Nature, 395, 698–702 (1998); Takashima et al., PNAS, 90, 7789–93 (1993); Pei et al., J. Neuro-pathol. Exp, 56, 70–78 (1997)].

**[0011]** Infolge der biologischen Bedeutung von GSK-3 besteht derzeit großes Interesse an therapeutisch wirksamen GSK-3-Inhibitoren. Vor Kurzem wurden kleine Moleküle entdeckt, die GSK-3 hemmen [WO 99/65897 (Chiron) and WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

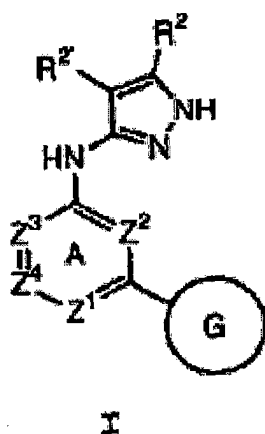
**[0012]** Bei vielen der genannten Erkrankungen, die in Zusammenhang mit abnormaler GSK-3-Aktivität stehen, zielt man im Rahmen der Behandlung auch auf andere Proteinkinasen ab. Allerdings wirken die verschiedenen Proteinkinasen häufig über unterschiedliche biologische Stoffwechselwege. So wurde vor Kurzem bekannt, dass bestimmte Chinazolinderivate als Inhibitoren der p38-Kinase fungieren (WO 00/12497 von Scios). Demnach können die Verbindungen bei der Behandlung von Erkrankungen eingesetzt werden, die durch eine gesteigerte p38- $\alpha$ -Aktivität und/oder eine gesteigerte TGF- $\beta$ -Aktivität gekennzeichnet sind. Während die p38-Aktivität bei einer Vielzahl von Krankheiten, u.a. Diabetes, eine Rolle spielt, ist die p38-Kinase nicht als Bestandteil eines Insulinsignal-Stoffwechselwegs bekannt, der die Glykogensynthese oder Glukoseaufnahme reguliert. Daher ist anders als bei GSK-3 nicht davon auszugehen, dass eine Hemmung von p38 zu einer erhöhten Glykogensynthese und/oder Glukoseaufnahme führt.

**[0013]** W 00/21955 beschreibt die Nutzung von Chinazolinderivaten bei der Herstellung eines Medikaments, das bei warmblütigen Tieren aufgrund seiner Fähigkeit zur Hemmung der Aktivität der VEGF-Rezeptortyrosinkinase eine antiangiogene und/oder die Gefäßdurchlässigkeit verringernde Wirkung hat.

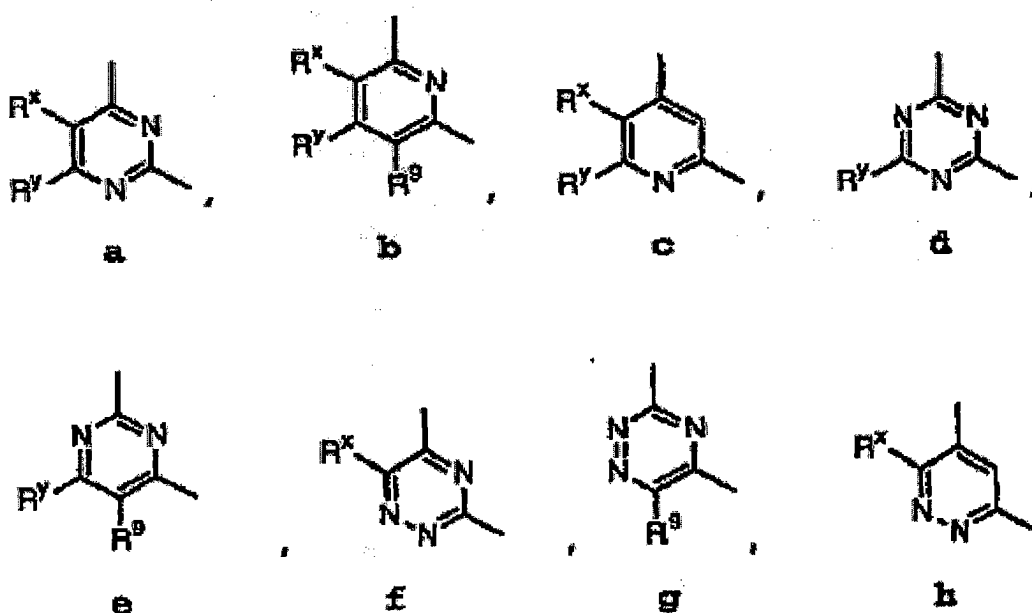
**[0014]** Es besteht ständiger Bedarf an der Entdeckung neuer therapeutischer Wirkstoffe zur Behandlung menschlicher Krankheiten. Die Proteinkinasen Aurora-2 und GSK-3 sind bei der Suche nach neuen Therapeutika aufgrund ihrer wichtigen Rolle bei Krebs, Diabetes, der Alzheimer-Krankheit und weiteren Erkrankungen besonders interessante Ziele.

## BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

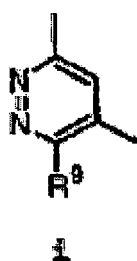
**[0015]** Es konnte nun festgestellt werden, dass Verbindungen der vorliegenden Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen daraus als Proteinkinaseinhibitoren wirksam sind, insbesondere als Inhibitoren von Aurora-2 und GSK-3. Diese Verbindungen sind in der allgemeinen Formel I enthalten und werden in den Patentansprüchen näher definiert.



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:  
 Z¹ bis Z⁴ die im Folgenden beschriebene Bedeutung haben;  
 Ring A ist aus folgender Gruppe ausgewählt:



und



G ist Ring C oder Ring D;

Ring C ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinylring ausgewählt, wobei Ring C einen oder zwei ortho Substituenten aufweist, die unabhängig aus -R¹ ausgewählt sind, jede substituierbare nicht-ortho Kohlenstoffposition am Ring C ist unabhängig durch -R⁵ substituiert, und zwei benachbarte Substituenten am Ring C sind gegebenenfalls mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6 gliedrigen Ring mit 0–3 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, zu bilden, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R⁸ substituiert ist;

Ring D ist ein 5–7-gliedriger monozyklischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyklischer Ring, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclyl-Ring 1–4 Hete-

roatoome, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, aufweist, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem substituierbaren Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroaryl-Ring ist, dann  $-R^5$  an jeder ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

$R^1$  ist aus -Halogen, -CN,  $-NO_2$ , T-V- $R^6$ , Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroaryl-Ring, einem 5–6-gliedrigen Heterocyclyl-Ring oder einer  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe ausgewählt, wobei die Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclyl-Ringe jeder gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, substituiert ist, wobei die  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind und den Ring bilden, der an den Ring C kondensiert ist;

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus T- $R^3$  ausgewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–8-gliedrigen Ring mit 0–3-Ring-Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, der durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildet wurde, durch Oxo oder T- $R^3$  substituiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff am Ring, der durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildet wird, durch  $R^4$  substituiert ist;

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

$R^2$  und  $R^2$  sind unabhängig aus -R, -T-W- $R^6$  ausgewählt, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3-Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet wurde, durch Halogen, Oxo oder -CN,  $-NO_2$ ,  $R^7$  oder -V- $R^6$  substituiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff am Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet wird, durch  $R^4$  substituiert ist;

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

jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

Jedes  $R^4$  ist unabhängig aus  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2(C_{1-6}$  aliphatisch),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt, oder zwei  $R^4$  sind am selben Stickstoff zusammengefasst, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

Jedes  $R^5$  ist unabhängig aus -R, Halo, OR,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ , -CN,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ , -SR,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  ausgewählt, oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um den Ring zu bilden, der an Ring C kondensiert ist;

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

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

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

Jedes  $R^7$  ist unabhängig aus Wasserstoff, oder einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

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

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

**[0016]** Sofern nicht anders angegeben, gelten für das vorliegende Dokument folgende Definitionen: Der Ausdruck „gegebenenfalls substituiert“ wird austauschbar mit den Ausdrücken „substituiert oder nicht substituiert“ oder mit dem Ausdruck „(nicht)substituiert“ verwendet. Sofern nicht anders angegeben, kann eine gegebenen-

falls substituierte Gruppe an jeder substituierbaren Position der Gruppe über einen Substituenten verfügen, und jede Substitution ist unabhängig von der anderen.

**[0017]** Die Bezeichnung „aliphatisch“ steht für geradkettige, verzweigte oder zyklische  $C_1$ - $C_{12}$  Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind oder eine oder mehrere ungesättigte Einheit(en) enthalten, jedoch nicht aromatisch sind. Beispielsweise enthalten geeignete aliphatische Gruppen substituierte oder nicht substituierte lineare, verzweigte oder zyklische Alkyl-, Alkenyl-, Alkynylgruppen und Hybriden davon, z.B. (Cycloalkyl-)Alkyl, (Cycloalkenyl-)Alkyl oder (Cycloalkyl-)Alkenyl. Die Bezeichnungen „Alkyl“, „Alkoxy“, „Hydroxyalkyl“, „Alkoxyalkyl“ und „Alkoxycarbonyl“ stehen sowohl alleine als auch als Teil einer größeren Einheit für gerade sowie verzweigte Ketten mit ein bis zwölf Kohlenstoffatomen. Die Bezeichnungen „Alkenyl“ und „Alkynyl“ stehen sowohl alleine als auch als Teil einer größeren Einheit für gerade und verzweigte Ketten mit zwei bis zwölf Kohlenstoffatomen.

**[0018]** Die Bezeichnung „Cycloalkyl“ steht sowohl alleine als auch als Teil einer größeren Einheit für zyklische  $C_3$ - $C_{12}$  Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind.

**[0019]** Die Bezeichnungen „Haloalkyl“, „Haloalkenyl“ und „Haloalkoxy“ stehen je nach Fall für Alkyl, Alkenyl oder Alkoxy, das durch ein oder mehrere Halogenatom(e) substituiert wurde. Die Bezeichnung „Halogen“ steht für F, Cl, Br oder I.

**[0020]** Die Bezeichnung „Heteroatom“ steht für Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel einschließlich jeder oxidierten Form von Stickstoff und Schwefel sowie der quaternisierten Form jedes basischen Stickstoffs. Außerdem schließt die Bezeichnung „Stickstoff“ einen substituierbaren Stickstoff eines heterocyclischen Rings ein. Beispielsweise kann der Stickstoff in einem gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, N (wie in 3,4-Dihydro-2H-Pyrrolyl) NH (wie in Pyrrolidinyl) oder  $NR^+$  (wie in N-substituiertem Pyrrolidinyl) sein.

**[0021]** Die Bezeichnungen „Carbocyclus“, „carbocyclyl“, „Carbocyclo-“ oder „carbocyclisch“ stehen für ein aliphatisches Ringsystem aus drei bis vierzehn Gliedern. Die Bezeichnungen „Carbocyclus“, „carbocyclyl“, „Carbocyclo-“ oder „carbocyclisch“ beziehen sich sowohl in gesättigter als auch in teilweise ungesättigter Form auch auf Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Die Bezeichnungen „Carbocyclus“, „carbocyclyl“, „Carbocyclo-“ oder „carbocyclisch“ schließen auch aliphatische Ringe ein, die zu einem oder mehreren aromatischen oder nicht aromatischen Ringen kondensiert sind, wie z.B. bei Decahydronaphthyl oder Tetrahydronaphthyl, bei denen sich das Radikal bzw. die Verknüpfungsstelle am aliphatischen Ring befindet.

**[0022]** Die Bezeichnung „Aryl“, sowohl alleine als auch als Teil einer größeren Einheit wie in „Aralkyl“, „Aralkoxy“ oder „Aryloxyalkyl“ verwendet, steht für aromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern, wie Phenyl, Benzyl, Phenethyl, 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Die Bezeichnung „Aryl“ steht auch für gegebenenfalls substituierte Ringe. Die Bezeichnung „Aryl“ wird austauschbar mit der Bezeichnung „Arylring“ verwendet. „Aryl“ schließt auch kondensierte polyzyklische aromatische Ringsysteme ein, bei denen ein aromatischer Ring an einen oder mehrere Ringe kondensiert ist. Beispiele dafür sind 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Die Bedeutung der Bezeichnung „Aryl“ erstreckt sich außerdem auf eine Gruppe, bei der ein aromatischer Ring an einen oder mehrere nicht aromatische Ringe kondensiert ist, wie z.B. bei Indanyl, Phenanthridinyl oder Tetrahydroanaphthyl, bei denen sich das Radikal bzw. die Verknüpfungsstelle am aromatischen Ring befindet.

**[0023]** Die Bezeichnungen „Heterocyclus“, „heterocyclyl“ oder „heterocyclisch“ umfassen nicht aromatische Ringsysteme mit fünf bis vierzehn – vorzugsweise fünf bis zehn – Gliedern, bei denen ein oder mehrere – vorzugsweise ein bis vier – Ringkohlenstoffe jeder durch ein Heteroatom wie N, O oder S ersetzt sind. Beispiele für heterocyclische Ringe sind 3-1H-Benzimidazol-2-yl, (1-substituiertes)-2-oxo-benzimidazol-3-yl, 2-Tetrahydrofuranlyl, 3-Tetrahydrofuranlyl, 2-Tetrahydropyranlyl, 3-Tetrahydropyranlyl, 4-Tetrahydropyranlyl, [1,3]-Dioxalanyl, [1,3]-Dithiolanyl, [1,3]-Dioxanyl, 2-Tetrahydrothiophenyl, 3-Tetrahydrothiophenyl, 2-Morpholinyl, 3-Morpholinyl, 4-Morpholinyl, 2-Thiomorpholinyl, 3-Thiomorpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Pyrrolidinyl, 2-Pyrrolidinyl, 3-Pyrrolidinyl, 1-Piperazinyl, 2-Piperazinyl, 1-Piperidinyl, 2-Piperidinyl, 3-Piperidinyl, 4-Piperidinyl, 4-Thiazolidinyl, Diazolonyl, N-substituiertes Diazolonyl, 1-Phthalimidinyl, Benzoxanyl, Benzopyrrolidinyl, Benzopiperidinyl, Benzoxolanyl, Benzothiolanyl und Benzothianyl. Die Bedeutung der Bezeichnung „heterocyclyl“ bzw. „heterocyclisch“ erstreckt sich außerdem auf eine Gruppe, bei der ein nicht aromatischer heteroatomhaltiger Ring an einen oder mehrere aromatische oder nicht aromatische Ringe kondensiert ist, wie z.B. bei einem Indolinyl, Chromanyl, Phenanthridinyl oder Tetrahydrochinolinyl, bei dem sich das Radikal bzw. die Verknüpfungsstelle am nicht aromatischen heteroatomhaltigen Ring befindet. Die Bezeichnung „Heterocyclus“, „heterocyclyl“ oder

„heterocyclisch“ schließt sowohl in gesättigter als auch in teilweise ungesättigter Form auch Ringe ein, die gegebenenfalls substituiert sind.

**[0024]** Die Bezeichnung „Heteroaryl“ steht sowohl alleine als auch als Teil einer größeren Einheit, wie in „Heteroaralkyl“ oder „Heteroarylalkoxy“, für heteroaromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern. Beispiele für Heteroarylringe sind 2-Furanyl, 3-Furanyl, N-Imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Is-oxazolyl, 4-Is-oxazolyl, 5-Is-oxazolyl, 2-Oxadiazolyl, 5-Oxadiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 3-Pyridazinyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 5-Tetrazolyl, 2-Triazolyl, 5-Triazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, carbazolyl, Benzimidazolyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Indolyl, Chinolinyl, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzooxazolyl, Benzimidazolyl, Isochinolinyl, indolyl, isoindolyl, acridinyl oder Benzoisoxazolyl. Die Bedeutung der Bezeichnung „Heteroaryl“ erstreckt sich außerdem auf eine Gruppe, bei der ein heteroaromatischer Ring an einen oder mehrere aromatische oder nicht aromatische Ringe kondensiert ist, bei denen sich das Radikal oder die Verknüpfungsstelle am heteroaromatischen Ring befindet. Beispiele dafür sind Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl und Pyrido[3,4-d]Pyrimidinyl. Die Bezeichnung „Heteroaryl“ bezieht sich auch auf Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Die Bezeichnung „Heteroaryl“ kann austauschbar mit der Bezeichnung „Heteroarylring“ oder der Bezeichnung „heteroaromatisch“ verwendet werden.

**[0025]** Eine Aryl- (einschließlich Aralkyl, Aralkoxy, Aryloxyalkyl u.ä.) oder Heteroarylgruppe (einschließlich Heteroaralkyl, Heteroarylalkoxy u.ä.) kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Beispiele für geeignete Substituenten am ungesättigten Kohlenstoffatom einer Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylgruppe sind ein Halogen,  $-R^\circ$ ,  $-OR^\circ$ ,  $-SR^\circ$ , 1,2-Methylenedioxy, 1,2-Ethylenedioxy, geschütztes OH (z.B. Acyloxy), Phenyl (Ph), substituiertes Ph,  $-O(Ph)$ , substituiertes  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$ , substituiertes  $-CH_2(Ph)$ ,  $-CH_2CH_2(Ph)$ , substituiertes  $-CH_2CH_2(Ph)$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ C(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ CO_2R^\circ$ ,  $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$ ,  $-C(O)C(O)R^\circ$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ,  $-CO_2R^\circ$ ,  $-C(O)R^\circ$ ,  $-C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-OC(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-S(O)_2R^\circ$ ,  $-SO_2N(R^\circ)_2$ ,  $-S(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ SO_2R^\circ$ ,  $-C(=S)N(R^\circ)_2$ ,  $-C(=NH)N(R^\circ)_2$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^\circ)(R^\circ)$ , wobei  $R^\circ$  Wasserstoff, eine substituierte oder nicht substituierte aliphatische Gruppe, ein nicht substituiertes Heteroaryl- oder heterocyclischer Ring, Phenyl (Ph), substituiertes Phenyl,  $-O(Ph)$ , substituierter  $-O(Ph)$ ,  $CH_2(Ph)$  oder substituiertes  $-CH_2(Ph)$  ist; y gleich 0–6 ist; und V eine Bindegruppe ist. Beispiele für Substituenten an der aliphatischen Gruppe oder dem Phenylring von  $R^\circ$  sind Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkyl-carbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy oder Haloalkyl.

**[0026]** Eine aliphatische Gruppe oder ein nicht aromatischer heterocyclischer Ring kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Beispiele für geeignete Substituenten am gesättigten Kohlenstoff einer aliphatischen Gruppe oder eines nicht aromatischen heterocyclischen Rings sind die oben bereits für den ungesättigten Kohlenstoff einer Aryl- bzw. Heteroarylgruppe genannten sowie Folgende:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,  $=N-$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHCO_2(Alkyl)$ ,  $=NNHSO_2(Alkyl)$  oder  $=NR^*$ , wobei jedes  $R^*$  unabhängig aus Wasserstoff, einer nicht substituierten aliphatischen Gruppe oder einer substituierten aliphatischen Gruppe ausgewählt wird. Beispiele für Substituenten an der aliphatischen Gruppe sind Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkyl-carbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy oder Haloalkyl.

**[0027]** Geeignete Substituenten am Stickstoff eines nicht aromatischen heterocyclischen Rings sind  $-R^+$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-C(O)R^+$ ,  $-CO_2R^+$ ,  $-C(O)C(O)R^+$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^+$ ,  $-SO_2R^+$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-C(=S)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NH)N(R^+)_2$  und  $NR^+SO_2R^+$ , wobei  $R^+$  Wasserstoff, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, Phenyl(Ph), substituiertes Ph,  $-O(Ph)$ , substituiertes  $-O(Ph)$ ,  $CH_2(Ph)$ , substituiertes  $CH_2(Ph)$  oder ein nicht substituierter Heteroaryl- oder heterocyclischer Ring ist. Beispiele für Substituenten an der aliphatischen Gruppe oder dem Phenylring sind Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkyl-carbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy oder Haloalkyl.

**[0028]** Die Bezeichnung „Bindegruppe“ oder „Verbindungsstück“ steht für eine organische Komponente, die zwei Teile einer Verbindung miteinander verbindet. Verbindungsstücke bestehen typischerweise aus einem Atom wie Sauerstoff oder Schwefel, einer Einheit wie  $-NH-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$  oder einer Kette aus Atomen, z.B. einer Alkylidenkette. Die Molekularmasse eines Verbindungsstücks liegt typischerweise im Bereich von etwa 14 bis 200, vorzugsweise 14 bis 96, bei einer Länge von bis zu etwa sechs Atomen. Beispiele für Verbindungsstücke sind eine gesättigte oder teilweise ungesättigte  $C_{1-6}$  Alkylidenkette, die gegebenenfalls substituiert wird und bei der ein oder zwei gesättigte Kohlenstoffe der Kette gegebenenfalls durch  $-C(O)-$ ,

-C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -NHCO<sub>2</sub>-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -SO<sub>2</sub>NH-, oder -NH-SO<sub>2</sub> ersetzt werden.

**[0029]** Die Bezeichnung „Alkylidenkette“ steht für eine gegebenenfalls substituierte, gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette, die vollständig gesättigt sein oder eine oder mehrere ungesättigte Einheiten enthalten kann. Die möglichen Substituenten entsprechen den oben für die aliphatische Gruppe beschriebenen.

**[0030]** Eine Kombination von Substituenten bzw. Variablen ist nur dann zulässig, wenn eine solche Kombination zu einer stabilen bzw. chemisch möglichen Verbindung führt. Eine stabile Verbindung oder eine chemisch mögliche Verbindung liegt dann vor, wenn sich die chemische Struktur bei einer Temperatur von höchstens 40°C und dem Nichtvorhandensein von Feuchtigkeit oder sonstigen chemisch reaktiven Bedingungen mindestens eine Woche lang nicht verändert.

**[0031]** Sofern nicht anders angegeben, schließen die in diesem Dokument beschriebenen Strukturen auch sämtliche stereochemischen Formen dieser Strukturen ein, d.h. die R- und S-Konfigurationen für jedes Asymmetriezentrum. Daher sind einzelne stereochemische Isomere sowie enantiomere und diastereomere Mischungen der vorliegenden Verbindungen in dieser Erfindung inbegriffen. Sofern nicht anders angegeben, schließen die in diesem Dokument beschriebenen Strukturen auch Verbindungen ein, die sich nur durch das Vorhandensein von einem oder mehreren isotopisch angereicherten Atomen unterscheiden. So sind z.B. Verbindungen, die über die hier gegenständlichen Strukturen verfügen, bei denen allerdings ein Wasserstoff durch ein Deuterium oder Tritium ersetzt ist, oder ein Kohlenstoff durch einen <sup>13</sup>C- oder <sup>14</sup>C-angereicherten Kohlenstoff ersetzt ist, im Schutzbereich dieser Erfindung inbegriffen. Verbindungen der Formel I oder Salze davon können zu Zusammensetzungen formuliert werden. In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Zusammensetzung eine pharmazeutische Zusammensetzung dar. In einer Ausführungsform enthält die Zusammensetzung eine Menge des Proteinkinaseinhibitors, der die Hemmung einer Proteinkinase, insbesondere GSK-3, in einer biologischen Probe oder bei einem Patienten bewirkt. In einer anderen Ausführungsform können Verbindungen dieser Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon, die eine Menge des bei der Behandlung oder Prävention einer GSK-3-bedingten Erkrankung wirksamen Proteinkinaseinhibitors sowie einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, Hilfsstoff oder Bindemittel enthalten, zur Verabreichung an einen Patienten formuliert werden.

**[0032]** Die hier verwendete Bezeichnung „GSK-3-bedingte Erkrankung“ bzw. „Krankheit“ steht für jede Krankheit oder einen sonstigen gesundheitsschädlichen Zustand, bei der bzw. dem GSK-3 bekanntermaßen eine Rolle spielt. Dazu zählen u.a. Diabetes, die Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, die Parkinson-Krankheit, AIDS-bedingte Demenz, die amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Multiple Sklerose (MS), Schizophrenie, Hypertrophie der Herzmuskelzellen, Reperfusion/Ischämie sowie Calvities.

**[0033]** Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon für die Anwendung zur Verbesserung der Glykogensynthese und/oder Senkung des Glukosewerts im Blut bei einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders bei Diabetespatienten nützlich. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Produktion des hyperphosphorylierten Tau-Proteins, was das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit stoppen bzw. verlangsamen kann. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Phosphorylierung von β-Catenin, was bei der Behandlung von Schizophrenie nützlich ist.

**[0034]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Hemmung der GSK-3-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei die biologische Probe mit einem GSK-3-Inhibitor der Formel I in Kontakt gebracht wird.

**[0035]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Anwendung bei der Hemmung der Aurora-2-Aktivität bei einem Patienten.

**[0036]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Anwendung bei der Behandlung bzw. Prävention von Aurora-2-bedingten Erkrankungen durch einen Aurora-2-Inhibitor.

**[0037]** Die Bezeichnung „Aurora-2-bedingte Erkrankung“ bzw. „Krankheit“ steht für eine Krankheit oder einen sonstigen gesundheitsschädlichen Zustand, bei der bzw. dem Aurora bekanntermaßen eine Rolle spielt. Die Bezeichnung „Aurora-2-bedingte Erkrankung“ oder „Krankheit“ steht auch für Erkrankungen bzw. Zustände, die durch die Behandlung mit einem Aurora-2-Inhibitor gelindert werden. Dazu zählt u.a. Krebs. Die Bezeichnung „Krebs“ steht u.a. für folgende Krebsarten: Darmkrebs und Eierstockkrebs.



**[0038]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Hemmung der Aurora-2-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei die biologische Probe mit dem Aurora-2-Inhibitor der Formel I oder einer Zusammensetzung davon in Kontakt gebracht wird.

**[0039]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I bzw. eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Anwendung bei der Behandlung oder Prävention von CDK-2-bedingten Erkrankungen durch einen CDK-2-Inhibitor.

**[0040]** Die Bezeichnung "CDK-2-bedingte Erkrankung" bzw. "Krankheit" steht für eine Krankheit oder einen sonstigen gesundheitsschädlichen Zustand, bei der bzw. dem CDK bekanntermaßen eine Rolle spielt. Die Bezeichnung "CDK-2-bedingte Erkrankung" bzw. "Krankheit" steht auch für Erkrankungen bzw. Zustände, die durch die Behandlung mit einem CDK-2-Inhibitor gelindert werden. Dazu zählt u.a. Krebs, die Alzheimer-Krankheit, Restenose, Angiogenese, Glomerulonephritis, das Zytomegalievirus, HIV, Herpes, Psoriasis, Arteriosklerose, Haarausfall sowie Autoimmunkrankheiten wie rheumatoide Arthritis. Siehe Fischer, P. M. und Lane, D. P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213–1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. und Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. und Garrett, M. D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40–59 (2000).

**[0041]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I bzw. eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, für die Anwendung zur Hemmung der CDK-2-Aktivität in einer biologischen Probe oder bei einem Patienten.

**[0042]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I bzw. eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Anwendung bei der Behandlung bzw. Prävention von ERK-2-bedingten Erkrankungen durch einen ERK-2-Inhibitor. Die Bezeichnung "ERK-2-bedingte Erkrankung" steht für eine Krankheit oder einen sonstigen gesundheitsschädlichen Zustand, bei der bzw. dem ERK bekanntermaßen eine Rolle spielt. Die Bezeichnung "ERK-2-bedingte Erkrankung" oder "Krankheit" steht auch für solche Erkrankungen oder Zustände, die durch die Behandlung mit einem ERK-2-Inhibitor gelindert werden. Dazu zählt u.a. Krebs, Schlaganfall, Diabetes, Lebervergrößerung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschließlich Herzvergrößerung, Alzheimer-Krankheit, cystische Fibrose, Viruserkrankungen, Autoimmunkrankheiten, Arteriosklerose, Restenose, Psoriasis, allergische Erkrankungen wie Asthma, Entzündungen, neurologische Störungen sowie hormonbedingte Krankheiten. Die Bezeichnung "Krebs" steht u.a. für folgende Krebsarten: Brust-, Eierstock-, Gebärmutterhals-, Prostata-, Hoden-, Urogenitaltrakt-, Speiseröhren-, Kehlkopfkrebs, Glioblastome, Neuroblastome, Magen-, Hautkrebs, Keratoakanthome, Lungenkrebs, Epidermis-, Großzell-, Kleinzell-, Lungenadenokarzinome, Knochen-, Darmkrebs, Adenome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Adenokarzinome, Schilddrüsenkrebs, Follikel-, undifferenzierte Karzinome, Papillenkarcinome, Seminome, Melanome, Sarkome, Blasen-, Leberkarzinom und Gallenwegskrebs, Nierenkarzinom, Knochenmarks-, Lymphstörungen, Hodgkin-Krankheit, Haarzellen-, Mundhöhlen- und Rachenkrebs (oral), Lippen-, Zungen-, Mund-, Pharynx-, Dünndarm-, Dickdarm-/Mastdarm-, Dickdarm-, Rektum-, Hirn- und Zentralnervensystemkrebs sowie Leukämie. Die Proteinkinase ERK-2 und ihre Rolle bei verschiedenen Krankheiten wurde bereits beschrieben [Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658; Frey and Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628; Sivaraman et al., 1997, *J Clin. Invest.* 99, 1478; Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589].

**[0043]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I bzw. eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, für die Anwendung zur Hemmung der ERK-2-Aktivität in einer biologischen Probe bzw. bei einem Patienten.

**[0044]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I bzw. eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Anwendung bei der Behandlung bzw. Prävention von AKT-bedingten Erkrankungen durch einen AKT-Inhibitor.

**[0045]** Die Bezeichnung "AKT-bedingte Erkrankung" steht für eine Krankheit oder einen sonstigen gesundheitsschädlichen Zustand, bei der bzw. dem AKT bekanntermaßen eine Rolle spielt. Die Bezeichnung "AKT-bedingte Erkrankung" bzw. "Krankheit" steht auch für Erkrankungen bzw. Zustände, die durch die Behandlung mit einem AKT-Inhibitor gelindert werden. AKT-bedingte Krankheiten oder Erkrankungen beinhalten, sind aber nicht auf proliferative Funktionsstörungen, Krebs und neurodegenerative Funktionsstörungen be-

schränkt. Die Verknüpfung von AKT, auch bekannt als Proteinkinase B, mit verschiedenen Erkrankungen wurde beschrieben [Khawaja, A., Nature, pp. 33–34, 1990; Zang, Q. Y., et al, Oncogene, 19 2000; Kazuhiko, N., et al., The Journal of Neuroscienc, 20 2000].

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

**[0047]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung daraus zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention von Src-bedingten Erkrankungen mit einem Src-Inhibitor.

**[0048]** Die Bezeichnung „Src-bedingte Erkrankung“ steht, so wie hier verwendet, für jedwede Krankheiten oder sonstige schädlichen Zustände, von denen bekannt ist, dass Src dabei eine Rolle spielt. Die Bezeichnung „Src-bedingte Erkrankung“ oder „Krankheit“ steht auch für jene Krankheiten oder Erkrankungen, die durch die Behandlung mit einem Src-Inhibitor gelindert werden. Solche Erkrankungen beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf Hyperkalziämie, Osteoporose, Osteoarthritis, Krebs, symptomatische Behandlung von Knochenmetastasen und die Paget-Krankheit. Src-Proteinkinase und ihre Auswirkungen auf verschiedene Erkrankungen wurden beschrieben [Soriano, Cell, 69, 551 (1992); Seriano et al., Cell, 64, 693 (1991); Takayanagi, J. Clin. Invest., 104, 137 (1999); Boschelli, Drugs of the Future 2000, 25(7), 717, (2000); Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz, Biochem Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch Leukemia, 7, 1416 (1993); Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)].

**[0049]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, die die besagte Verbindung enthält, zur Verwendung bei der Hemmung der Src-Aktivität in einer biologischen Probe oder einem Patienten.

**[0050]** Die Bezeichnung „pharmazeutisch akzeptabler Träger, Hilfsstoff oder Bindemittel“ steht für einen nicht toxischen Träger, Hilfsstoff oder Bindemittel, die einem Patienten zusammen mit einer Verbindung dieser Erfindung verabreicht werden kann, ohne dass dabei die pharmakologische Aktivität dieser Verbindung beeinträchtigt wird.

**[0051]** Die Bezeichnung „Patient“ umfasst menschliche Subjekte und Veterinärsubjekte.

**[0052]** Die Bezeichnung „biologische Probe“, wie in diesem Dokument verwendet, umfasst ohne Beschränkung, Zellkulturen oder Auszüge davon; Präparate eines Enzyms, das für In-Vitro-Untersuchungen geeignet ist; biopsiertes Material von einem Säugetier oder Auszüge davon; und Blut, Speichel, Urin, Fäzes, Samenflüssigkeit, Tränenflüssigkeit oder sonstige Körperflüssigkeiten oder Auszüge davon.

**[0053]** Die effektive Menge zur Hemmung der Proteinkinase, z.B. GSK-3 und Aurora-2, ist eine Menge, die die Kinaseaktivität im Vergleich zur Aktivität des Enzyms ohne Anwesenheit eines Inhibitors messbar hemmt. Es kann jede Methode zur Bestimmung der Hemmung verwendet werden, so z.B. die Biologischen Prüfbeispiele, wie nachfolgend beschrieben.

**[0054]** Pharmazeutisch akzeptable Träger, die mit diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden können, umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lezithin, Serumproteine wie z.B. menschliches Serum, Albumin, Puffersubstanzen wie z.B. Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, partielle Glyceridmischungen aus gesättigten pflanzlichen Fettsäuren, Wasser, Salzen oder Elektrolyten wie z.B. Protaminsulfat, Dinatrium-Wasserstoffphosphat, Kalium-Wasserstoffphosphat, Natriumchlorid, Zinksalze, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesium-Trisilicat, Polyvinyl-Pyrrolidon, Substanzen auf Basis von Zellulose, Polyethylen-Glycol, Natrium-Carboxymethylzellulose, Polyacrylate, Wachse, Polyethylen-Polyoxypropylen-Block-Polymere, Polyethylen-Glycol und Wollfett.

**[0055]** Die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können oral, parenteral, mittels eines Inhalationssprays, topisch, rektal, nasal, bukkal, vaginal oder mittels eines implantierten Reservoirs verabreicht werden. Die Bezeichnung „parenteral“ beinhaltet, so wie in diesem Dokument verwendet, subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intrasynoviale, intrasternale, intrathekale, intrahepatische, intraläsionale und intrakraniale Injektions- oder Infusionstechniken. Die Zusammensetzungen werden vorzugsweise oral, in-

traperitoneal oder intravenös verabreicht.

**[0056]** Sterile, injizierbare Formen der Zusammensetzung demäß dieser Erfindung können wässrige oder ölige Suspensionen sein. Diese Suspensionen können gemäß dem aktuellen Stand entsprechenden Techniken unter Verwendung von geeigneten Dispergiermitteln und Netzmitteln formuliert werden. Das sterile, injizierbare Präparat kann auch eine sterile, injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht toxischen, parenteral akzeptablen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, z.B. eine Lösung in 1,3-Butanediol. Zu den akzeptablen Trägersubstanzen und Lösungsmitteln, die genutzt werden können, gehören Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchlorid-Lösung. Zusätzlich werden üblicherweise auch sterile, gebundene Öle als ein Lösungsmittel oder Stellmittel verwendet. Zu diesem Zweck kann jedes farblose, gebundene Öl, inklusive synthetischer Mono- oder Di-Glyceride, verwendet werden. Fettsäuren, wie z.B. Ölsäure und ihre Glycerid-Derivate, sind nützlich bei der Herstellung von injizierbaren Mitteln. Weiterhin sind dies auch pharmazeutisch akzeptable Öle, wie z.B. Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere deren polyoxyethylierte Versionen. Diese Öllösungen oder -suspensionen können außerdem ein langkettiges Alkoholverdünnungsmittel oder -dispergiermittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose oder ähnliche Dispergiermittel, die gewöhnlich in der Formulierung von pharmazeutisch akzeptablen Dosierungsformen, inklusive Emulsionen und Suspensionen, verwendet werden, enthalten. Weitere, gewöhnlich verwendete oberflächenaktive Substanzen, wie z.B. Tweens, Spans und sonstige emulgierende Substanzen oder Verstärker der Bioverfügbarkeit, die bei der Herstellung von pharmazeutisch akzeptablen, festen, flüssigen oder sonstigen Dosierungsformen verwendet werden, können auch zum Zweck der Formulierung verwendet werden.

**[0057]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß dieser Erfindung können oral in allen oral akzeptablen Dosierungsformen verabreicht werden, inklusive, aber nicht darauf beschränkt, als Kapseln, Tabletten, wässrige Suspensionen oder Lösungen. Im Fall von Tabletten zur oralen Verabreichung umfassen die üblicherweise verwendeten Träger Laktose und Maisstärke. Schmiermittel, wie z.B. Magnesiumstearat, werden normalerweise auch hinzugefügt. Zur oralen Verabreichung in Form einer Kapsel stellen Laktose und getrocknete Maisstärke sinnvolle Verdünnungsmittel dar. Wenn wässrige Suspensionen zur oralen Verabreichung erforderlich sind, wird der aktive Inhaltsstoff mit Emulgatoren und Stellmitteln kombiniert. Falls gewünscht, können bestimmte Süßungsmittel, Aromastoffe oder Farbstoffe zugesetzt werden.

**[0058]** Alternativ können die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß dieser Erfindung in Form von Zäpfchen zur rektalen Anwendung verabreicht werden. Diese können durch die Vermischung des Wirkstoffs mit einem geeigneten, nicht irritierenden Arzneiträger hergestellt werden. Dieser Arzneiträger ist bei Raumtemperatur fest und bei rektaler Temperatur flüssig, so dass er im Rektum schmilzt und den Arzneistoff freigibt. Solche Materialien umfassen Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglycole.

**[0059]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß dieser Erfindung können auch topisch verabreicht werden, insbesondere dann, wenn das Behandlungsziel Bereiche oder Organe umfasst, die der topischen Anwendung zugänglich sind, inklusive Erkrankungen des Auges, der Haut oder des unteren Darmtraktes. Geeignete topische Formulierungen sind für jeden dieser Bereiche bzw. jedes dieser Organe anwendungsbereit hergestellt.

**[0060]** Die topische Anwendung für den unteren Darmtrakt kann durch eine Formulierung eines rektalen Zäpfchens (siehe vorstehend) oder durch die Formulierung eines geeigneten Einlaufs realisiert werden. Es können auch topisch-transdermale Pflaster verwendet werden. Zur topischen Anwendung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer geeigneten Salbe formuliert werden, die den aktiven Wirkstoff in einem oder mehreren Trägern in gelöster oder suspendierter Form beinhaltet. Träger für die topische Verabreichung der Verbindungen gemäß dieser Erfindung umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Mineralöl, flüssiges Paraffinöl, weißes Paraffinöl, Propylenglycol, Polyoxyethylen, Polyoxyethylenverbindung, Emulgierwachs und Wasser. Alternativ können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer geeigneten Lotion oder Creme formuliert werden, die den aktiven Wirkstoff in gelöster oder suspendierter Form in einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern beinhaltet. Geeignete Träger umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Mineralöl, Sorbitan-Monostearat, Polysorbat 60, Cetyl-esterwachs, Cetylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser.

**[0061]** Zur ophthalmischen Verwendung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als mikronisierte Suspensionen in isotonischem, pH-angepasstem, sterilem Kochsalz oder, vorzugsweise, als Lösungen in isotonischem, pH-angepasstem, sterilem Kochsalz, entweder mit oder ohne einen Konservierungsstoff, wie z.B. Benzylalkoniumchlorid, formuliert werden.

**[0062]** Alternativ können die pharmazeutischen Zusammensetzungen für die ophthalmische Anwendung in einer Salbe wie z.B. Paraffinöl formuliert werden.

**[0063]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß dieser Erfindung können außerdem als nasales Aerosol oder durch Inhalation verabreicht werden. Solche Zusammensetzungen werden gemäß Techniken hergestellt, die im Bereich der pharmazeutischen Formulierung gut bekannt sind, und können als Lösungen in Kochsalz, unter Verwendung von Benzylalkohol oder anderen geeigneten Konservierungsstoffen, Absorptionsförderern zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit, Fluorkohlenwasserstoffen und/oder sonstigen herkömmlichen Lösungsvermittlern oder dispergierenden Mitteln hergestellt werden.

**[0064]** Zusätzlich zu den Verbindungen gemäß dieser Erfindung können pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen gemäß dieser Erfindung auch in Zusammensetzungen zur Behandlung der oder Vorbeugung gegen die vorstehend aufgezeigten Erkrankungen oder Funktionsstörungen verwendet werden.

**[0065]** Ein „pharmazeutisch akzeptables Salz“ steht für jedes pharmazeutisch akzeptable Salz einer Verbindung gemäß dieser Erfindung, das bei einer Verabreichung an einen Empfänger in der Lage ist, entweder direkt oder indirekt eine Verbindung gemäß dieser Erfindung oder ein inhibitorisch aktives Metabolit oder einen Rückstand davon bereitzustellen. Besonders bevorzugte Salze sind jene, die die Bioverfügbarkeit der Verbindungen gemäß dieser Erfindung erhöhen, wenn solche Verbindungen dem Patienten verabreicht werden (z.B. indem einer oral verabreichten Verbindung ermöglicht wird, besser im Blut absorbiert zu werden), oder die die Abgabe der Stammverbindung an einen biologischen Bereich (z.B. das Gehirn oder das Lymphsystem) relativ zur Stammspezies verbessern.

**[0066]** Pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen gemäß dieser Erfindung umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Metallsalze.

**[0067]** Pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen dieser Erfindung umfassen solche, die von pharmazeutisch akzeptablen anorganischen und organischen Säuren und Basen stammen. Beispiele für geeignete saure Salze umfassen Azetat, Adipat, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzensulfonat, Bisulfat, Butyrat, Citrat, Camphorat, Camphersulfonat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Formiat, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Glycolat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Laktat, Maleat, Malonat, Methansulfonat, 2-Naphthalensulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Palmoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Picrat, Pivalat, Propionat, Salicylat, Succinat, Sulfat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat. Weitere Säuren, wie z.B. Oxalsäure, können sich, auch wenn sie nicht pharmazeutisch akzeptierbar sind, bei der Herstellung von Salzen als nützlicher Zwischenstoff bei der Gewinnung der Verbindungen der Erfindung und der zugehörigen pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze erweisen.

**[0068]** Salze, die aus den entsprechenden Basen abgeleitet werden, beinhalten Alkalimetall (z.B. Natrium und Kalium), alkalische Erdmetalle (z.B. Magnesium), Ammonium, und  $N^+(C_{1-4} \text{ Alkyl})_4$  Salze. Diese Erfindung sieht auch die Quaternisierung aller basischen stickstoffhaltigen Gruppen der hier geoffenbarten Verbindungen vor. Wasser oder öllösliche oder dispergierbare Produkte können durch solch eine Quaternisierung erreicht werden.

**[0069]** Die Menge des Proteinkinaseinhibitors, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um eine einzelne Dosierungsform herzustellen, variiert in Abhängigkeit von dem zu behandelnden Patienten und der besonderen Art der Verabreichung.

**[0070]** Die Zusammensetzungen sollten vorzugsweise so formuliert werden, dass eine Dosierung zwischen 0,01–100 mg/kg Körpergewicht/Tag, des Inhibitors einem Patienten, der diese Zusammensetzungen erhält, verabreicht werden kann.

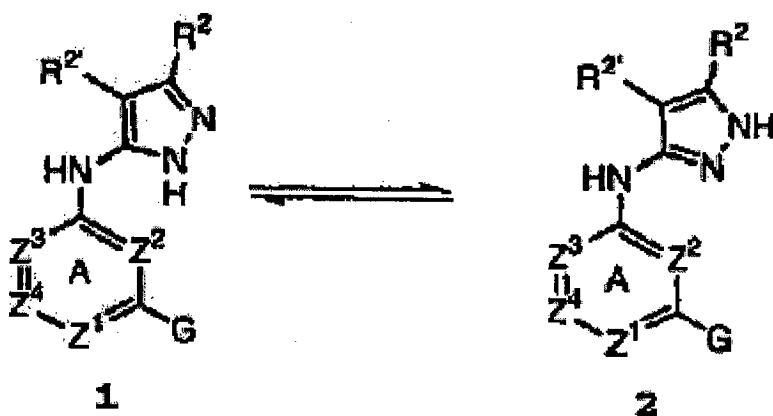
**[0071]** Weiters hängt eine spezielle Dosierung und Behandlung für jeden einzelnen Patienten von einer Reihe von Faktoren ab, eingeschlossen Aktivität der jeweils verwendeten Verbindung, das Alter, Körpergewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, Geschlecht, Kost, Zeit der Verabreichung, Ausscheidungsrate, Kombination von Arzneimitteln und die Beurteilung des behandelnden Arztes und die Schwere der zu behandelnden Erkrankung. Die Menge des Inhibitors ist auch von der jeweiligen Verbindung in der Zusammensetzung abhängig.

**[0072]** Abhängig vom besonderen zu behandelnden oder vorzubeugenden proteinkinasebedingten Zustand können zusätzliche therapeutische Mittel, die normalerweise zur Behandlung oder Vorbeugung dieses Zu-

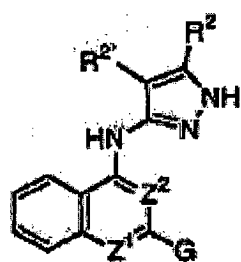
stands verabreicht werden, zusammen mit den Inhibitoren gemäß dieser Erfindung verabreicht werden. Beispielsweise können bei der Behandlung von Diabetes andere anti-diabetische Wirkstoffe mit den erfindungsgemäßen GSK-3 Inhibitoren kombiniert werden, um Diabetes zu behandeln. Diese Wirkstoffe umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Insulin oder Insulinanaloge in injizierbarer oder inhalierbarer Form, Glitazone, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Biguanide, Insulinsensibilisatoren und Sulfonylharnstoffe. Andere Beispiele von Wirkstoffen, mit denen erfindungsgemäße Inhibitoren ebenfalls kombiniert werden können, umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, chemotherapeutische Wirkstoffe oder sonstige proliferative Wirkstoffe, wie z.B. Adriamycin, Dexamethason, Vincristin, Cyclophosphamid, Fluorouracil, Topotecan, Taxol, Interferone und Platin-derivate; entzündungshemmende Wirkstoffe, wie z.B. Corticosteroide, TNF-Blocker, IL-1 RA, Azathioprin, Cyclophosphamid und Sulfasalazin; immunomodulatorische und immunsuppressive Wirkstoffe wie z.B. Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin, Mycophenolat, Mofetil, Interferone, Corticosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin und Sulfasalazin; neurotrophe Faktoren wie z.B. Acetylcholinesterase-Inhibitoren, MAO-Inhibitoren, Interferone, Antikonvulsiva, Ionenkanalblocker, Riluzol und Mittel gegen Parkinson Erkrankung; Mittel zur Behandlung cardiovasculärer Erkrankungen, z.B. Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren, Diuretika, Nitrate, Kalziumkanalblocker und Statine; Wirkstoffe zur Behandlung von Lebererkrankungen wie z.B. Corticosteroide, Cholestyramin, Interferone und antivirale Wirkstoffe; Wirkstoffe zur Behandlung von Blutkrankheiten wie z.B. Corticosteroide, anti-leukämische Wirkstoffe und Wachstumsfaktoren; und Wirkstoffe, wie z.B. Gamma-Globulin zur Behandlung von Immundefekterkrankheiten.

**[0073]** Diese zusätzlichen Wirkstoffe können getrennt von der proteinkinaseinhibitor-haltigen Zusammensetzung als Teil eines multiplen Dosierregimes verabreicht werden. Alternativ können diese Wirkstoffe einen Teil einer einzigen Dosierform darstellen, die zusammen mit dem erfindungsgemäßen Proteinkinase-Inhibitor in einer einzigen Zusammensetzung gemischt wird.

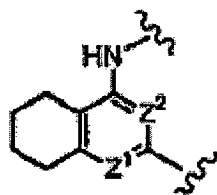
**[0074]** Erfindungsgemäße Verbindungen können in alternativen tautomeren Formen existieren, wie in den nachfolgend dargestellten Tautomeren 1 und 2 dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, beinhaltet die Darstellung eines Tautomers auch das andere Tautomer.



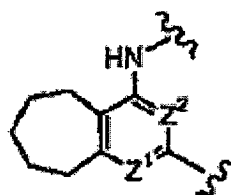
$R^x$  und  $R^y$  (in Stellung  $Z^3$  bzw.  $Z^4$ ) können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, der ein bicyclisches Ringsystem bietet, das Ring A enthält. Die bevorzugten Ringe  $R^x/R^y$  beinhalten einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei dieser Ring  $R^x/R^y$  gegebenenfalls substituiert ist. Beispiele von Ring-A-Systemen sind nachfolgend durch die Verbindungen I-A bis I-DD dargestellt, wobei  $Z^1$  Stickstoff ist oder C( $R^9$ ) und  $Z^2$  Stickstoff oder C(H) ist.



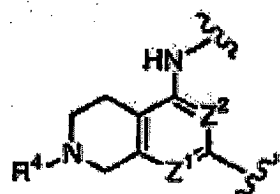
**I-A**



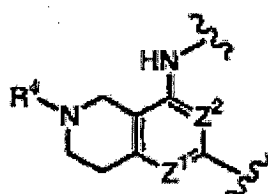
**I-B**



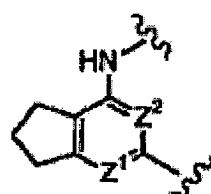
**I-C**



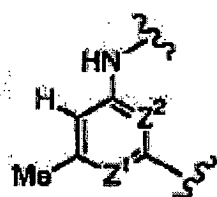
**I-D**



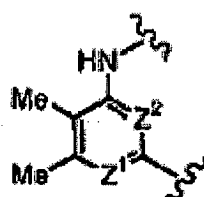
**I-E**



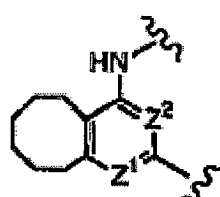
**I-F**



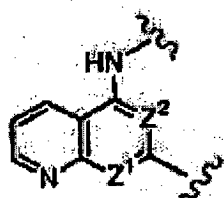
**I-G**



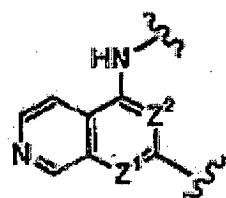
**I-H**



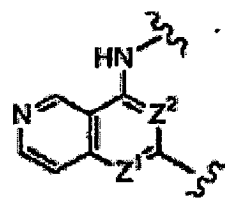
**I-I**



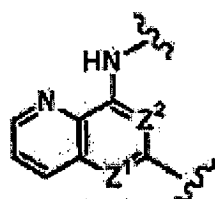
**I-J**



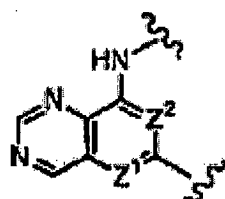
**I-K**



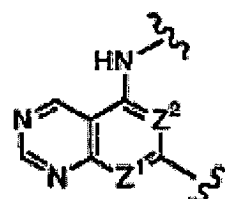
**I-L**



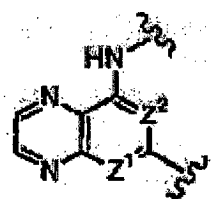
**I-M**



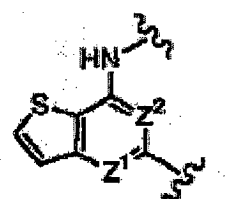
**I-N**



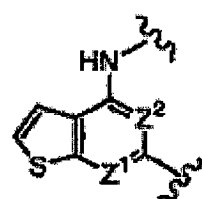
**I-O**



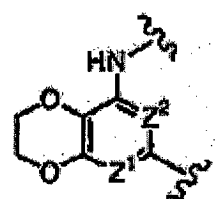
**I-P**



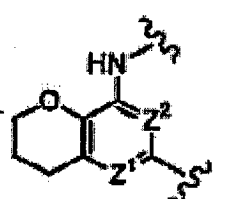
**I-Q**



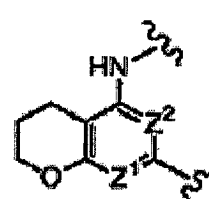
**I-R**



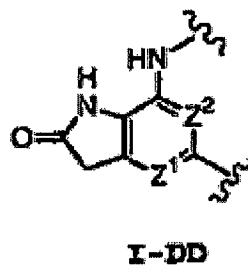
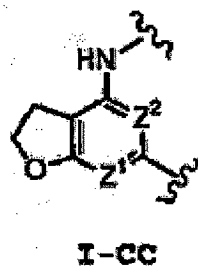
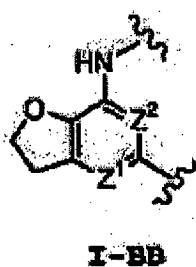
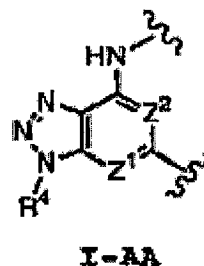
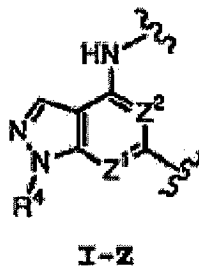
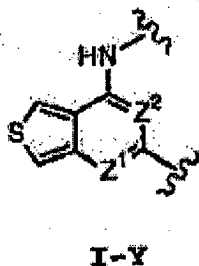
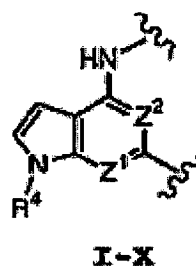
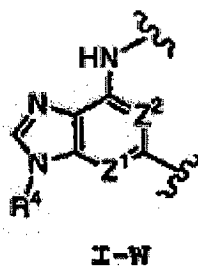
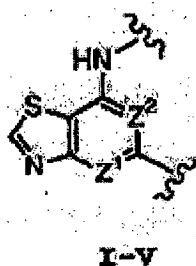
**I-S**



**I-T**



**I-U**



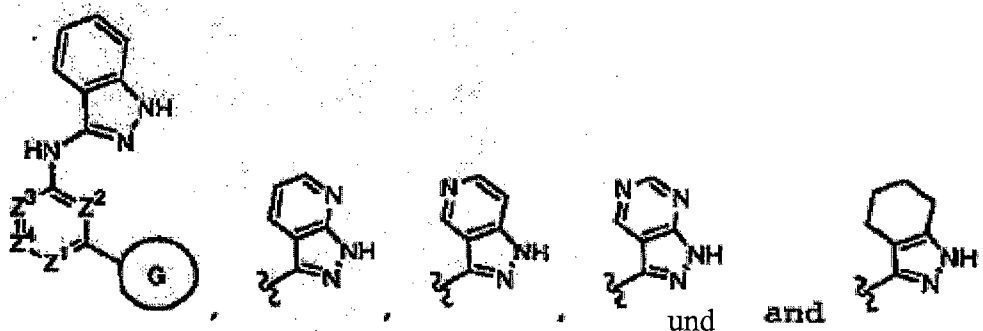
**[0075]** Die bevorzugten bityklischen Ring-A-System umfassen I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L und I-M, besonders bevorzugt I-A, I-B, I-C, I-F und I-H, und meist bevorzugt I-A, I-B und I-H.

**[0076]** Im monozyklischen Ring-A-System umfassen die bevorzugten  $R^x$  Gruppen, falls vorhanden, Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido oder eine  $C_{1-4}$  aliphatische Gruppe wie z.B. Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl oder T-Butyl. Die bevorzugten  $R^y$  Gruppen umfassen, falls vorhanden,  $T-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methyl ist und  $R^3$  ist -R,  $-N(R^4)_2$  oder -OR. Beispiele für bevorzugte  $R^y$ -Gruppen umfassen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Piperidinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, T-Butyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl wie z.B. Phenyl oder halogen-substituiertes Phenyl, und Methoxymethyl.

**[0077]** Im bityklischen Ring-A-System kann der Ring, sofern  $R^x$  und  $R^y$  zusammengefasst werden, substituiert oder unsubstituiert sein. Geeignete Substituenten umfassen -R, Halogen, -OR,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2-N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$ , wobei R und  $R^4$  wie vorstehend beschrieben definiert sind. Bevorzugte  $R^y/R^y$  Ring-Substituenten umfassen -Halogen, -R, -OR,  $-COR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-CN$  oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe ist.

**[0078]**  $R^2$  und  $R^2$  können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, wodurch ein bityklisches Ringsystem entsteht, das einen Pyrazolring enthält. Bevorzugte kondensierte Ringe umfassen Benzo, Pyrido, Pyrimido und einen teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocyclo-Ring, wobei der vorgenannte kondensierte Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dies wird in den folgenden Formel I Verbindungen mit einem pyrazolhaltigen, bityklischen Ringsystem verdeutlicht:

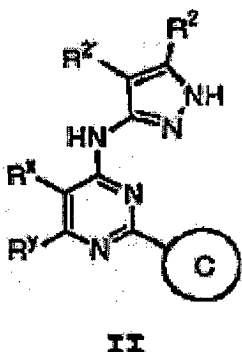




**[0079]** Die bevorzugten Substituenten für den kondensierten  $R^2/R^2$  Ring umfassen einen oder mehrere der folgenden Terme: -Halogen,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-3}Alkyl$ ,  $-C_{1-3}Haloalkyl$ ,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-3}Alkyl)$ ,  $-CO_2(C_{1-3}Alkyl)$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-3}Alkyl)$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-3}Alkyl)$ ,  $-NHC(O)(C_{1-3}Alkyl)$ ,  $-C(O)NH_2$  und  $-CO(C_{1-3}Alkyl)$ , wobei das  $(C_{1-3}Alkyl)$  das bevorzugteste Methyl ist.

**[0080]** Wenn das Pyrazol-Ringsystem monozyklisch ist, dann umfassen die bevorzugten  $R^2$  Gruppen Wasserstoff,  $C_{1-4}$  aliphatisch, Alkoxycarbonyl, (un)substituiertes Phenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminoalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Phenylaminocarbonyl und (N-Heterocycl) Carbonyl. Beispiele solcher bevorzugter  $R^2$  Substituenten umfassen Methyl, Cyclopropyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, T-Butyl, Cyclopentyl, Phenyl,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CO_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ ,  $CONHCH(CH_3)_2$ ,  $CONHCH_2CH=CH_2$ ,  $CONHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $CONHCH_2Ph$ ,  $CONH(Cyclohexyl)$ ,  $CON(Et)_2$ ,  $CON(CH_3)CH_2Ph$ ,  $CONH(n-C_3H_7)$ ,  $CON(Et)$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CON(n-C_3H_7)_2$ ,  $CO(3-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)$ ,  $CONH(3-Tolyl)$ ,  $CONH(4-Tolyl)$ ,  $CONHCH_3$ ,  $CO(Morpholin-1-yl)$ ,  $CO(4-Methylpiperazin-1-yl)$ ,  $CONHCH_2CH_2OH$ ,  $CONH_2$  und  $CO(Piperidin-1-yl)$ . Eine bevorzugte  $R^2$  Gruppe ist Wasserstoff.

**[0081]** Eine Ausführungsform, die keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt und die insbesondere zur Behandlung von GSK3-bedingten Erkrankungen nützlich ist, sind Verbindungen der Formel II:



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wobei:

Ring C aus einem Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring ausgewählt ist, wobei Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig von  $-R^1$  gewählt sind, jede substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoff-Position an Ring C unabhängig durch  $-R^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6 gliedrigen Ring mit 0–3 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff gewählt sind, zu bilden, wobei der genannte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder  $-R^8$  substituiert ist;

$R^1$  aus -Halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , T-V- $R^6$ , Phenyl, einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, einem 5–6 gliedrigem Heterocycl-Ring oder einer  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe gewählt ist, wobei die Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeder gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $R^1$  und Substituent mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst den Ring bilden, der an den Ring C kondensiert ist;

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus T- $R^3$ , oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–8 gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten, von  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten kondensierten Ring, durch Oxo oder T- $R^3$  substi-

tuiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff am genannten, von  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten Ring, durch  $R^4$  substituiert ist;

T ist eine Valenzbindung oder eine  $C_{1-6}$  Alkylidenkette;

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

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

jedes R ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

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

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

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

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

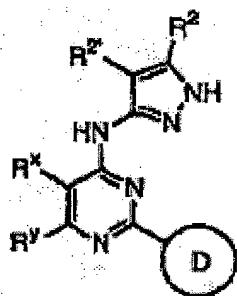
jedes  $R^6$  ist unabhängig aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–6 gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

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

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

**[0082]** Sind die  $R^x$  und  $R^y$  Gruppen der Formel II zusammengefasst, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann beinhalten die bevorzugten  $R^x/R^y$  Ringe einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei besagter  $R^x/R^y$  Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dies ergibt ein bizyklisches Ringsystem mit einem Pyrimidinring.

**[0083]** Eine andere Ausführungsform, die keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, bezieht sich auf Verbindungen der Formel III:



III

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bityklischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem substituierbaren Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass im Falle Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann  $-R^5$  an jeder Ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

$R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten Benzoring oder einen 5–8 gliedrigen Carbocycloring zu bilden, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten kondensierten Ring, der von  $R^x$  und  $R^y$  gebildet ist, durch Oxo oder  $-R^3$  substituiert ist;

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

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

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

jedes R ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

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

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

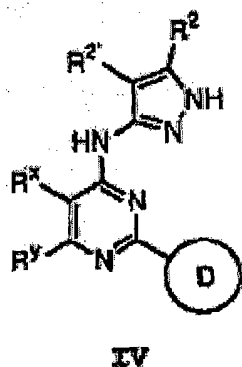
V ist  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$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

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

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

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

**[0084]** Eine andere Ausführungsform, die keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, betrifft die Verbindungen der Formel IV:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bizyklischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem substituierbaren Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass im Falle Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  an jeder Ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig von T-R3 ausgewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–8 gliedrigen Ring mit 1–3 Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch T-R<sup>3</sup> substituiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff am genannten Ring durch  $R^4$  substituiert ist;

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

$R^2$  und  $R^2$  sind unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  ausgewählt, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählt sind, wobei jeder kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus Halogen, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $-V-R^6$  gewählt sind;

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

jedes  $R$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

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

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

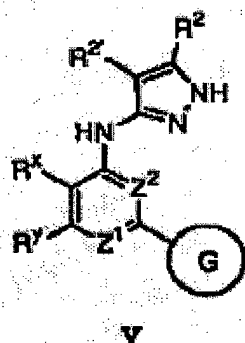
V ist  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$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

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

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

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

**[0085]** Eine andere Ausführungsform, die keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, betrifft die Verbindungen von Formel V:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

$Z^1$  ist N,  $CR^a$  oder CH und  $Z^2$  ist N oder CH, vorausgesetzt, dass eines von  $Z^1$  oder  $Z^2$  Stickstoff ist;

G ist Ring C oder Ring D;

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

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bicyklischer Ring, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass falls Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann  $-R^5$  an jeder Ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

$R^1$  ist aus  $-Halogen$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $T-V-R^6$ , Phenyl, einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, einem 5–6 gliedrigen Heterocyclyl-Ring oder einer  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe gewählt, wobei die genannten Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst und bilden den besagten Ring, der an Ring C kondensiert ist;

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

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

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

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

jedes R ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

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

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

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

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

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

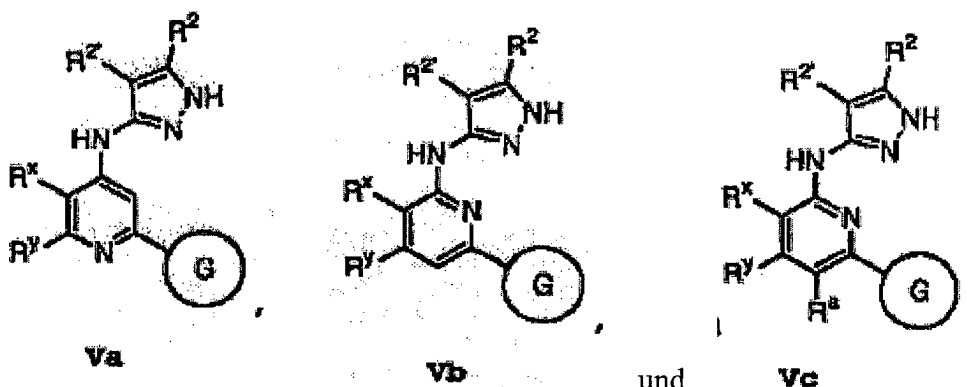
jedes  $R^7$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^7$  am selben Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5–8 glied-

rigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

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

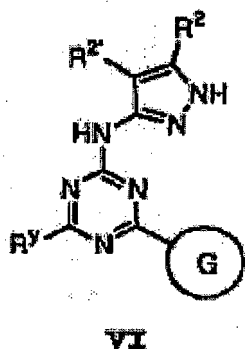
$R^a$  ist aus Halogen,  $=OR$ ,  $=C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatisch)  $N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-OC(=O)N(R^4)_2$ , oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocycl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist, ausgewählt.

**[0086]** Die Verbindungen von Formel V können durch Spezifizierung von  $Z^1$  und  $Z^2$ , wie nachfolgend dargestellt, wiedergegeben werden:



**[0087]** Wenn die  $R^x$  und  $R^y$  Gruppen von Formel V zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann beinhalten die bevorzugten  $R^x/R^y$  Ringe einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei der genannte  $R^x/R^y$  Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dies bietet ein bicyklisches Ringsystem mit einem Pyrimidinring.

**[0088]** Eine andere Ausführungsform, die keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, betrifft die Verbindungen von Formel VI:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

G ist Ring C oder Ring D;

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

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bicyklischer Ring, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ausgewählt ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  substituiert ist und an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$ , vorausgesetzt, dass falls Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  dann an jeder Ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

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

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

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

$R^2$  und  $R^{2'}$  sind unabhängig aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> ausgewählt, oder  $R^2$  und  $R^{2'}$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff in dem genannten kondensierten, von  $R^2$  und  $R^{2'}$  gebildeten Ring durch Halogen, Oxo, -CN,

-NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff in dem genannten, von  $R^2$  und  $R^{2'}$  gebildeten Ring durch  $R^4$  substituiert ist;

$R^3$  ist eine gegebenenfalls substituierte Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub> aliphatisch, C<sub>3-10</sub> Carbocycl, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocycl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

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

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

jedes  $R^5$  ist unabhängig aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierte C1-6 aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> ausgewählt, oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um den genannten Ring, der an Ring C kondensiert, zu bilden;

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

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

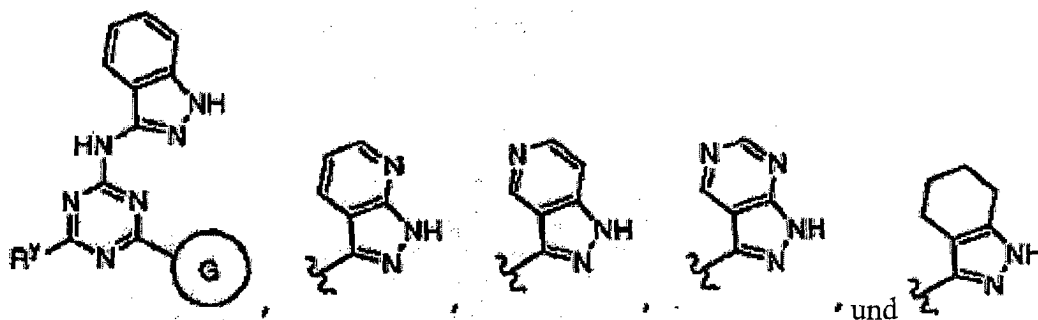
jedes  $R^6$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^6$  Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

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

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

Bevorzugte  $R^y$  Gruppen von Formel VI beinhalten T-R<sup>3</sup>, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  ist eine gegebenenfalls substituierte Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub> aliphatisch, C<sub>3-10</sub> Carbocycl, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist. Eine bevorzugte  $R^3$  Gruppe ist eine gegebenenfalls substituierte Gruppe, die aus C<sub>3-6</sub> Carbocycl, Phenyl oder einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl- oder Heterocyclring ausgewählt ist. Beispiele von bevorzugten  $R^y$  umfassen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Piperidiny, Morpholinyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl und ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl wie z.B. Phenyl oder halogensubstituiertes Phenyl.

**[0089]** Die  $R^2$  und  $R^{2'}$  Gruppen von Formel VI können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden und damit ein bzyklisches System mit einem Pyrazolring zu bieten. Bevorzugte kondensierte Ringe umfassen Benzo, Pyrido, Pyrimido und einen teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocyclring. Diese werden in den folgenden Verbindungen von Formel VI, mit einem pyrazolhaltigen bzyklischen Ringsystem veranschaulicht:



**[0090]** Die bevorzugten Substituenten für den  $R^2/R^2'$  kondensierten Ring umfassen einen oder mehrere der folgenden: -Halogen,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-4}$ Alkyl,  $-C_{1-4}$ Haloalkyl,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-4}$ Alkyl),  $-CO_2(C_{1-4}$ Alkyl),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-4}$ Alkyl),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ Alkyl),  $-NHC(O)(C_{1-4}$ Alkyl),  $-C(O)NH_2$  und  $-CO(C_{1-4}$ Alkyl), wobei das ( $C_{1-4}$ Alkyl) eine gerade, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist. Die ( $C_{1-3}$ Alkyl) Gruppe ist bevorzugt Methyl. Wenn das Pyrazol-Ringsystem monozyklisch ist, dann umfassen die bevorzugten  $R^2$  Gruppen von Formel VI Wasserstoff,  $C_{1-4}$  aliphatisch, Alkoxy-carbonyl, (un)substituiertes Phenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Phenylaminocarbonyl und (N-Heterocyclyl) Carbonyl. Beispiele solcher bevorzugter  $R^2$  Substituenten umfassen Methyl, Cyclopropyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, T-Butyl, Cyclopentyl, Phenyl,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CO_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ ,  $CONHCH(CH_3)_2$ ,  $CONHCH_2CH=CH_2$ ,  $CONHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $CONHCH_2Ph$ ,  $CONH(Cyclohexyl)CON(Et)_2$ ,  $CON(CH_3)CH_2Ph$ ,  $CONH(n-C_3H_7)$ ,  $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ ,  $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CON(n-C_3H_7)_2$ ,  $CO(3-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)$ ,  $CONH(3-Tolyl)$ ,  $CONH(4-Tolyl)$ ,  $CONHCH_3$ ,  $CO(Morpholin-1-yl)$ ,  $CO(4-Methylpiperazin-1-yl)$ ,  $CONHCH_2CH_2OH$ ,  $CONH_2$  und  $CO(Piperidin-1-yl)$ . Eine bevorzugte  $R^2$  Gruppe ist Wasserstoff.

**[0091]** Wenn G Ring C ist, sind die bevorzugten Ring C Gruppen von Formel VI Phenyl und Pyridinyl. Wenn zwei benachbarte Substituenten an Ring C zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann ist Ring C in einem bicyklischen Ringsystem enthalten. Bevorzugte kondensierte Ringe beinhalten einen Benzo- oder Pyridoring. Solche Ringe werden bevorzugt an Ortho- und Metapositionen von Ring C kondensiert. Beispiele von bevorzugten bicyklischen Ring C Systemen beinhalten Naphthyl und Isochinoliny. Bevorzugte  $R^1$  Gruppen beinhalten -Halogen, eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe, Phenyl,  $COR^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NHCOR^6$ ,  $-OC(O)NH_2$  oder  $-NHSO_2R^6$ . Ist  $R^1$  eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe, sind besonders bevorzugte Substituenten Halogene. Beispiele bevorzugter  $R^1$  Gruppen umfassen  $-CF_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-COCH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_2CH_3$ , Cyclohexyl, t-Butyl, Isopropyl, Cyclopropyl,  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2CH_3$ , und  $-OCF_3$ .

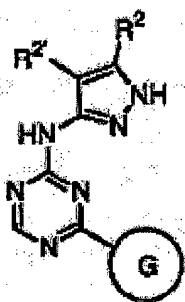
**[0092]** An Ring C bevorzugte  $R^5$  Substituenten, falls vorhanden, umfassen -Halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$  und  $N(R^4)SO_2R$ . Mehr bevorzugte  $R^5$  Substituenten umfassen  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  aliphatisch),  $-N(C_{1-4}$  aliphatisch) $_2$ ,  $-O(C_{1-4}$  aliphatisch),  $C_{1-4}$  aliphatisch, und  $-CO_2(C_{1-4}$  aliphatisch). Beispiele dieser bevorzugten  $R^5$  Substituenten umfassen  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHMe$ ,  $-Nme_2$ ,  $-Oet$ , Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, T-Butyl und  $-CO_2Et$ .

**[0093]** Wenn G Ring D ist, umfassen die bevorzugten Ring D monozyklischen Ringe von Formel VI substituierte und unsubstituierte Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl- und Morpholinylringe. Wenn zwei benachbarte Substituenten an Ring D zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann ist das Ring D System bicyklisch. Bevorzugte Ring D bicyklische Ringe von Formel VI umfassen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny, 2,3-Dihydro-1H-Isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl, Isochinoliny, Chinoliny und Naphthyl. Beispiele für bevorzugtere bicyklische Ring D Systeme beinhalten Naphthyl und Isochinoliny.

**[0094]** Bevorzugte Substituenten von Formel VI Ring D beinhalten eines oder mehrere der folgenden: Halogen, Oxo,  $CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ , oder substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die aus 5-6 gliedrigen Heterocyclyl,  $C_{6-10}$  Aryl oder  $C_{1-6}$  aliphatisch ausgewählt ist. Bevorzugtere Ring D Substituenten umfassen -Halogen,  $-CN$ ,  $-Oxo$ ,  $-SR$ ,  $-OR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C(O)R$ , oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die aus 5-6 gliedrigen Heterocyclyl,  $C_{6-10}$  Aryl oder  $C_{6-10}$  aliphatisch ausgewählt ist. Beispiele für Ring D Substituenten umfassen  $-OH$ , Phenyl, Methyl,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ , Pyrrolidinyl,  $OPh$ ,  $CF_3$ ,  $C\equiv CH$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $F$ ,  $I$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)CH_3$ , i-Propyl, tert-Butyl,  $SEt$ ,  $OMe$ ,  $N(Me)$ ,







VIa

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C aus einem Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazynyl, Pyrazinyl oder 1,2,4-Triazinyl-Ring ausgewählt ist, wobei der genannte Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig von  $-R^1$  gewählt sind, jede substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoff-Position an Ring C unabhängig durch  $-R^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten an;

Ring C gegebenenfalls mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6 gliedrigen Ring mit 0–3 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff gewählt sind, zu bilden, wobei der genannte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder  $-R^8$  substituiert ist;

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bityklischer Ring, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei der Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass falls der Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann  $-R^5$  an jeder Ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

$R^1$  ist aus  $-$ Halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $T-V-R^6$ , Phenyl, einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, einem 5–6 gliedrigen Heterocyclyl-Ring oder einer  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe gewählt, wobei die genannten Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind und den genannten Ring bilden, der mit Ring C kondensiert ist;

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

$R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff an dem genannten kondensierten, von  $R^2$  und  $R^2$  gebildeten Ring durch Halogen, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $-V-R^6$  substituiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff an dem genannten, von  $R^2$  und  $R^2$  gebildeten Ring durch  $R^4$  substituiert ist;

jedes R ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

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

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

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

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

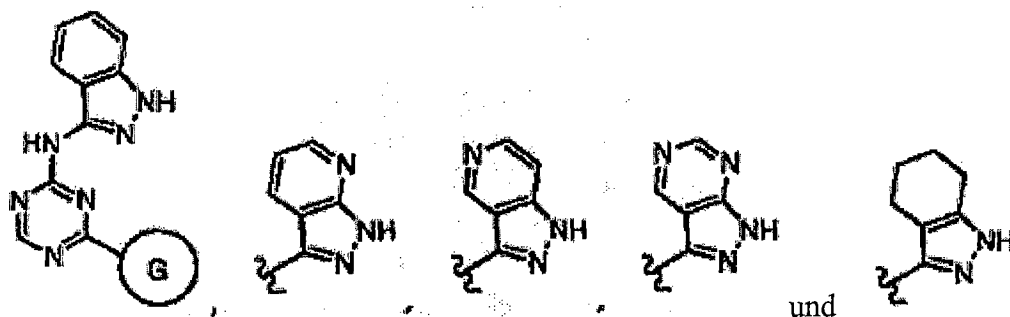
jedes  $R^6$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^6$  Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst,

um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

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

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

**[0099]** Bevorzugte Ringe, die durch die  $R^2$  und  $R^2$  Gruppen von Formel VIa gebildet werden, umfassen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- und einen teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring. Diese werden in den folgenden Verbindungen von Formel VIa, die ein pyrazolhaltiges bicyklisches Ringsystem aufweisen, veranschaulicht:



**[0100]** Die bevorzugten Substituenten für den  $R^2/R^2$  kondensierten Ring umfassen einen oder mehrere der folgenden: -Halogen,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-4}$  Alkyl,  $-C_{1-4}$  Haloalkyl,  $NO_2$ ,  $-O(C_{1-4}$  Alkyl),  $-CO_2(C_{1-4}$  Alkyl),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-4}$  Alkyl),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  Alkyl),  $-NHC(O)(C_{1-4}$  Alkyl),  $-C(O)NH_2$  und  $-CO(C_{1-4}$  Alkyl), wobei das ( $C_{1-4}$  Alkyl) eine gerade, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist. Die ( $C_{1-4}$  Alkyl) Gruppe ist bevorzugt Methyl.

**[0101]** Ist G Ring C, so sind die bevorzugten Ring C Gruppen von Formel VIa Phenyl und Pyridinyl. Wenn zwei benachbarte Substituenten an Ring C zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann ist Ring C in einem bicyklischen Ringsystem enthalten.

**[0102]** Bevorzugte kondensierte Ringe beinhalten einen Benzo- oder Pydoring. Solche Ringe werden bevorzugt an Ortho- und Metapositionen von Ring C kondensiert. Beispiele von bevorzugten bicyklischen Ring C Systemen beinhalten Naphthyl und Isochinoliny. Bevorzugte  $R^1$  Gruppen beinhalten Halogen, eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe, Phenyl,  $-COR^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NHCOR^6$ ,  $-OC(O)NH_2$  oder  $-NHSO_2R^6$ . Wenn  $R^1$  eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe ist, dann stellt Halogen den bevorzugtesten Substituenten dar. Beispiele für bevorzugte  $R^1$  Gruppen beinhalten  $-CF_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-COCH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_2CH_3$ , Cyclohexyl, T-Butyl, Isopropyl, Cyclopropyl,  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2CH_3$ , und  $-OCF_3$ .

**[0103]** An Ring C bevorzugte  $R^5$  Substituenten, falls vorhanden, umfassen -Halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$  und  $N(R^4)SO_2R$ . Eher bevorzugte  $R^5$  Substituenten umfassen  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  aliphatisch),  $-N(C_{1-4}$  aliphatisch) $_2$ ,  $-O(C_{1-4}$  aliphatisch),  $C_{1-4}$  aliphatisch und  $-CO_2(C_{1-4}$  aliphatisch). Beispiele solcher bevorzugten  $R^5$  Substituenten umfassen  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHMe$ ,  $-NMe_2$ ,  $-OEt$ , Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, T-Butyl und  $-CO_2Et$ .

**[0104]** Wenn G Ring D ist, umfassen die bevorzugten Ring D monozyklischen Ringe von Formel VIa substituierte und unsubstituierte Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl- und Morpholinylringe. Wenn zwei benachbarte Substituenten an Ring D zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann ist das Ring D System bicyklisch. Bevorzugte Ring D bicyklische Ringe von Formel VIa umfassen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny, 2,3-Dihydro-1H-Isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl, Isochinoliny, Chinoliny und Naphthyl. Beispiele für bevorzugtere bicyklische Ring D Systeme beinhalten Naphthyl und Isochinoliny.

**[0105]** Bevorzugte Substituenten von Formel VIa Ring D beinhalten eines oder mehrere der folgenden: Halogen, Oxo,  $CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-OR$ ,  $-C(O)R$  oder substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die aus 5–6 gliedrigen Heterocycl,  $C_{6-10}$  Aryl oder  $C_{1-6}$  aliphatisch

tisch ausgewählt ist. Bevorzugtere Ring D Substituenten umfassen -Halogen, -CN, -Oxo, -SR, -OR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die aus 5–6 gliedrigen Heterocyclen, C<sub>6–10</sub> Aryl oder C<sub>1–6</sub> aliphatisch ausgewählt ist. Beispiele für Ring D Substituenten umfassen -OH, Phenyl, Methyl, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, Pyrrolidiny, OPh, CF<sub>3</sub>, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub> i-Propyl, tert-Butyl, SEt, OMe, N(Me)<sub>2</sub>, Methylendioxy und Ethylendioxy.

**[0106]** Bevorzugte Formel VIa Verbindungen verfügen über eine oder mehrere, bevorzugterweise über alle, der Merkmale, die aus der Gruppe ausgewählt wurden, bestehend aus:

- (a) Ring C ist ein Phenyl- oder Pyridinylring, der gegebenenfalls durch -R<sup>5</sup> substituiert wird, wobei falls Ring C und zwei benachbarte Substituenten ein bicyklisches Ringsystem bilden, dann das bicyklische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinoliny- oder Isochinolinyring ausgewählt ist, und R<sup>1</sup> -Halogen, eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1–6</sub> aliphatische Gruppe, Phenyl -COR<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>6</sup>, -OC(O)NH<sub>2</sub> oder NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus einem Phenyl, Pyridinyl, Piperidiny, Piperazinyl, Pyrrolidiny, Thienyl, Azepanyl, Morpholiny, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny, 2,3-Dihydro-1H-Isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl, Isochinoliny, Chinoliny oder Naphthylring ausgewählt ist; und
- (b) R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder unsubstituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

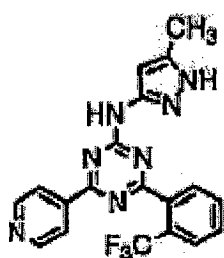
**[0107]** Bevorzugtere Formel VIa Verbindungen verfügen über eine oder mehrere, bevorzugterweise über alle, der Merkmale, die aus der Gruppe ausgewählt wurden, bestehend aus:

- (a) Ring C ist ein Phenyl- oder Pyridinylring, der gegebenenfalls durch -R<sup>5</sup> substituiert wird, wobei falls Ring C und zwei benachbarte Substituenten ein bicyklisches Ringsystem bilden, dann das bicyklische Ringsystem ein Naphthylring ist, und R<sup>1</sup> -Halogen, eine C<sub>1–6</sub> halogenaliphatische Gruppe, eine C<sub>1–6</sub> aliphatische Gruppe, Phenyl oder -CN ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidiny, Piperazinyl, Pyrrolidiny, Morpholiny, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny, 2,3-Dihydro-1H-Isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl, Isochinoliny, Chinoliny oder Naphthyl ausgewählt ist;
- (b) R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder einen teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls durch -Halogen, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1–4</sub>Alkyl, -C<sub>1–4</sub>Halogenalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1–4</sub>Alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1–4</sub>Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1–4</sub>Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1–4</sub>Alkyl), -NHC(O)(C<sub>1–4</sub>Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> und -CO(C<sub>1–4</sub>Alkyl) substituiert ist, wobei das (C<sub>1–4</sub>Alkyl) eine gerade, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist; und
- (c) Ring D ist durch Oxo oder R<sup>5</sup> substituiert, wobei jedes R<sup>5</sup> unabhängig aus Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> gegebenenfalls substituierte C<sub>1–6</sub> aliphatische Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R ausgewählt ist.

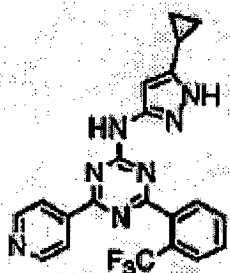
**[0108]** Noch bevorzugtere Formel VIa Verbindungen verfügen über eine oder mehrere, bevorzugterweise über alle, der Merkmale, die aus der Gruppe ausgewählt wurden, bestehend aus:

- (a) Ring C ist ein Phenyl- oder Pyridinylring, der gegebenenfalls durch -R<sup>5</sup> substituiert wird, wobei falls Ring C und zwei benachbarte Substituenten ein bicyklisches Ringsystem bilden, dann das bicyklische Ringsystem ein Naphthylring ist, und R<sup>1</sup> -Halogen, eine C<sub>1–4</sub> halogenaliphatische Gruppe, die gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder -CN ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidiny, Piperazinyl, Pyrrolidiny, Morpholiny, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, Chinoliny oder Naphthyl ausgewählt ist;
- (b) R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls durch -Halogen, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1–4</sub>Alkyl, -C<sub>1–4</sub>Halogenalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1–4</sub>Alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1–4</sub>Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1–4</sub>Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1–4</sub>Alkyl), -NHC(O)(C<sub>1–4</sub>Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CO(C<sub>1–4</sub>Alkyl) substituiert ist, wobei das (C<sub>1–4</sub>Alkyl) eine gerade, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist; und
- (d) Ring D ist durch Oxo oder R<sup>5</sup> substituiert, wobei jedes R<sup>5</sup> unabhängig aus -Cl, -F, -CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1–4</sub>aliphatisch), -N(C<sub>1–4</sub>aliphatisch)<sub>2</sub>, -O(C<sub>1–4</sub>aliphatisch), C<sub>1–4</sub>aliphatisch und -CO<sub>2</sub>(C<sub>1–4</sub>aliphatisch) ausgewählt ist.

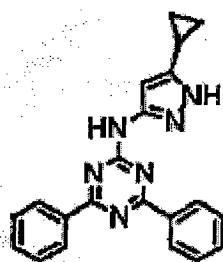
**[0109]** Charakteristische Verbindungen von Formel VI und VIa sind in Tabelle 5 nachfolgend dargestellt.



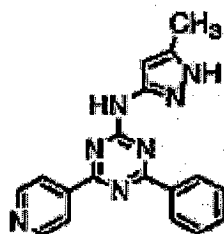
VI-1



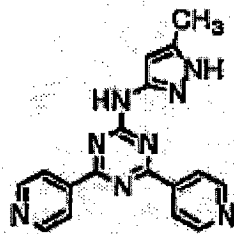
VI-2



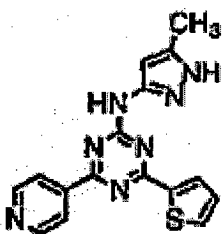
VI-3



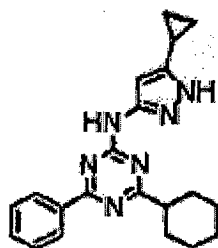
VI-4



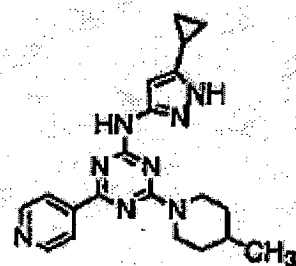
VI-5



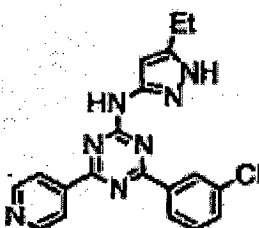
VI-6



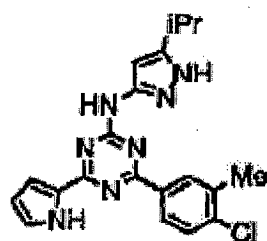
VI-7



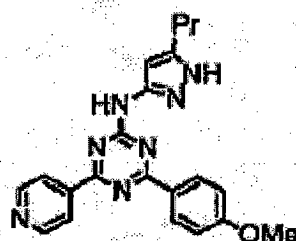
VI-8



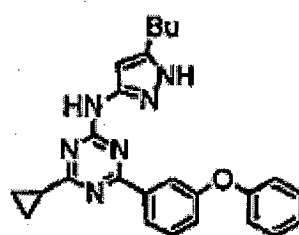
VI-9



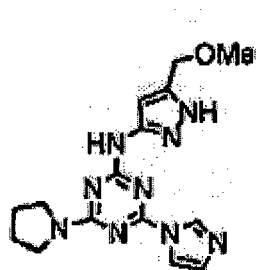
VI-10



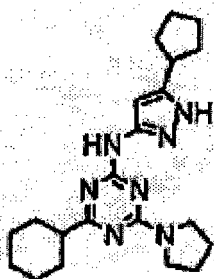
VI-11



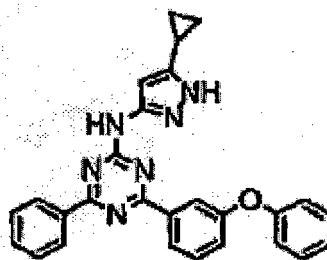
VI-12



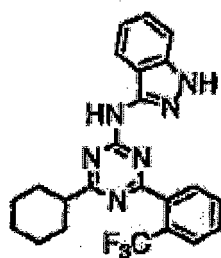
VI-13



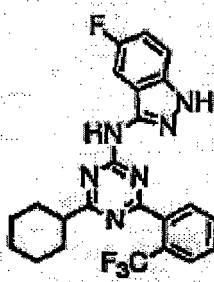
VI-14



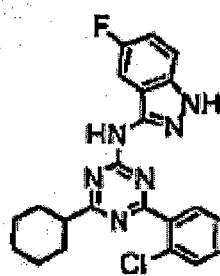
VI-15



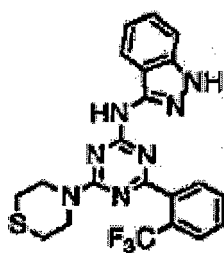
VI-16



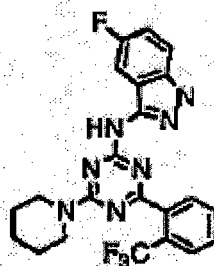
VI-17



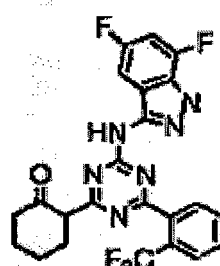
VI-18



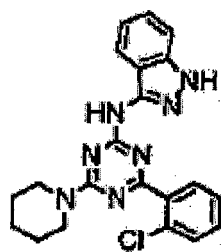
VI-19



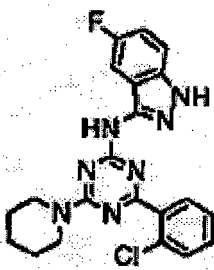
VI-20



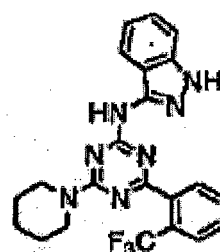
VI-21



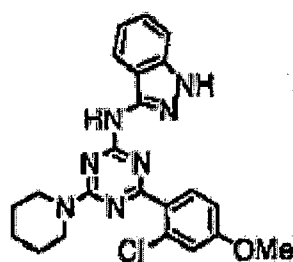
VI-22



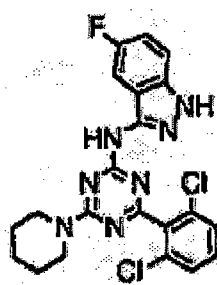
VI-23



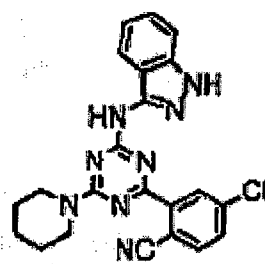
VI-24



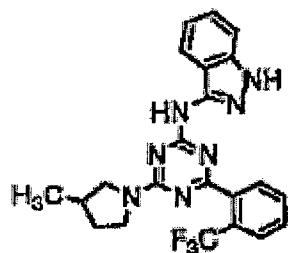
VI-25



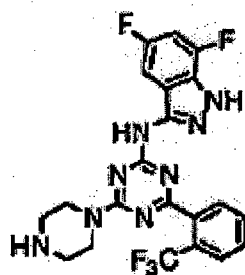
VI-26



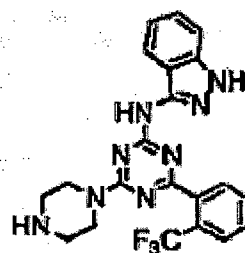
VI-27



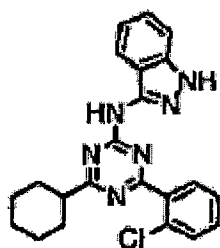
VI-28



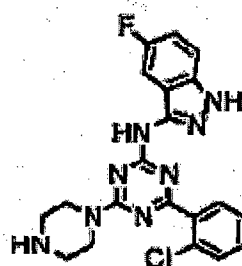
VI-29



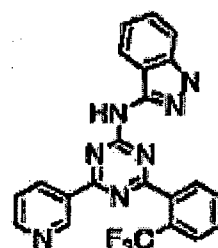
VI-30



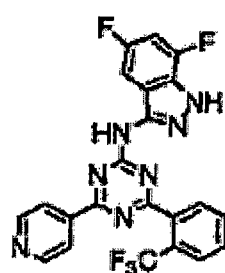
VI-31



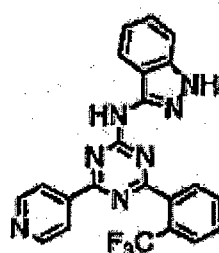
VI-32



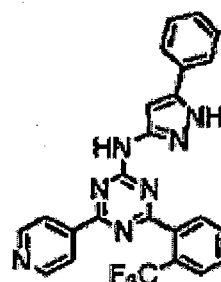
VI-33



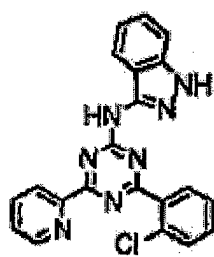
VI-34



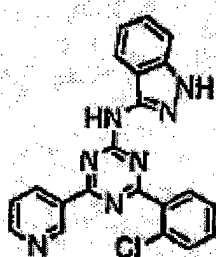
VI-35



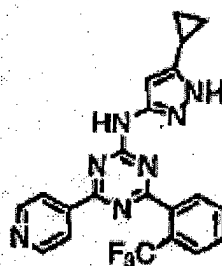
VI-36



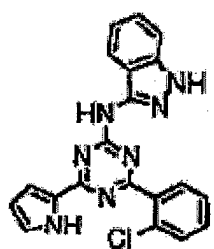
VI-37



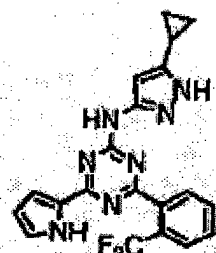
VI-38



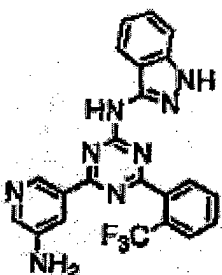
VI-39



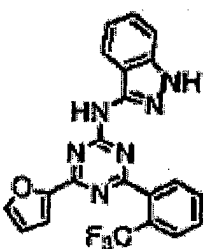
VI-40



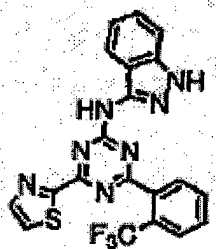
VI-41



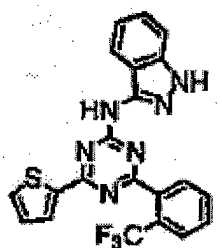
VI-42



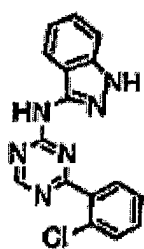
VI-43



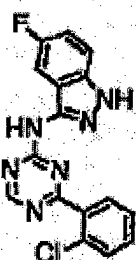
VI-44



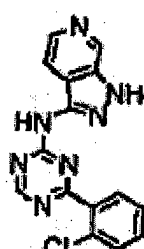
VI-45



VIa-1

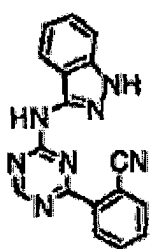


VIa-2

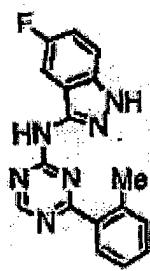


VIa-3

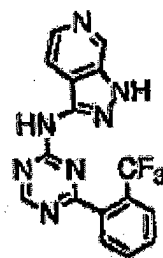




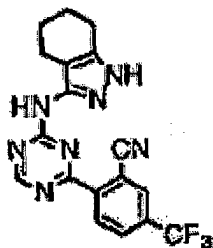
VIa-4



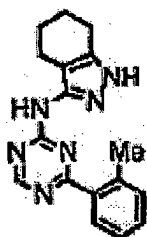
VIa-5



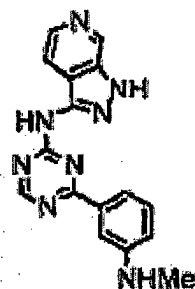
VIa-6



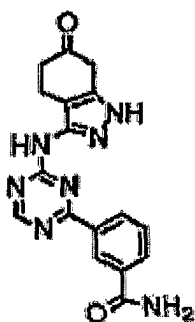
VIa-7



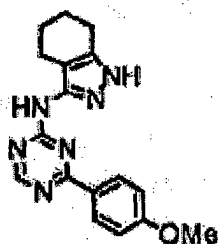
VIa-8



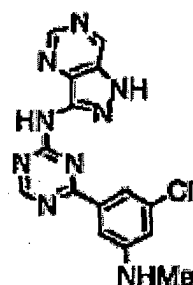
VIa-9



VIa-10



VIa-11



VIa-12

[0110] In einer anderen Ausführungsform bietet diese Erfindung eine Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel VI oder VIa und einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.

[0111] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel VI oder VIa zur Verwendung zum Hemmen der GSK-3 Aktivität in einem Patienten.

[0112] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel VI oder VIa zur Verwendung zum Behandeln einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem GSK-3 Inhibitor gelindert wird.

[0113] Ein weiterer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel VI oder VIa zur Verwendung zum Verbessern der Glycogensynthese und/oder Senken des Blutzuckerspiegels bei einem Patienten. Dieser Aspekt ist insbesondere für diabetische Patienten nützlich.

[0114] Ein weiterer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel VI oder VIa zur Verwendung zum Hemmen der Produktion von hyperphosphoryliertem Tau-Protein in einem Patienten. Dieser Aspekt ist insbesondere zum Anhalten oder Verlangsamen des Fortschreitens der Alzheimer'schen Krankheit nützlich.

[0115] Ein weiterer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel VI oder VIa zur Verwendung zum Hemmen der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin in einem Patienten. Dieser As-

pekt ist insbesondere zur Behandlung von Schizophrenie nützlich.

**[0116]** Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel VI oder VIa zur Verwendung beim Hemmen der Aurora-Aktivität in einem Patienten.

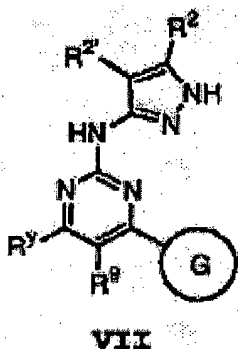
**[0117]** Ein weiterer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel VI oder VIa zur Verwendung beim Behandeln einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem Aurora-Inhibitor gelindert wird. Dieser Aspekt ist insbesondere zur Behandlung von Krebs, wie z.B. Kolonkrebs, Eierstockkrebs und Brustkrebs nützlich.

**[0118]** Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel VI oder VIa zur Verwendung beim Hemmen der CDK-2 Aktivität in einem Patienten.

**[0119]** Ein weiterer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel VI oder VIa zur Verwendung beim Behandeln einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem CDK-2-Inhibitor gelindert wird. Dieser Aspekt ist insbesondere zur Behandlung von Krebs, der Alzheimerschen Krankheit, Restenose, Angiogenese, Glomerulonephritis, Zytomegalievirus, HIV, Herpes, Psoriasis, Atherosklerose, Calvitits und Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis nützlich.

**[0120]** Ein weiterer Aspekt betrifft das Hemmen der Aktivität von GSK-3, Aurora oder CDK-2 in einer biologischen Probe, welches Verfahren das in Kontaktbringen der biologische Probe mit dem GSK-3 oder Aurora-Inhibitor der Formel VI oder VIa, oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon, in einer Menge, die wirksam ist, die GSK-3, Aurora oder CDK-2 zu hemmen, aufweist.

**[0121]** Jeder der vorgenannten Aspekte zur Hemmung von GSK-3, Aurora oder CDK-2, oder zur Behandlung einer Krankheit, die dadurch gelindert wird, wird vorzugsweise mit der bevorzugten Verbindung der Formel VI oder VIa, wie oben beschrieben, durchgeführt. Eine andere Ausführungsform, die keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, betrifft die Verbindungen der Formel VII:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

G Ring C oder Ring D ist,

Ring C aus einem Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl oder 1,2,4-Triazinyl-Ring ausgewählt ist, wobei besagter Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig von -R¹ gewählt sind, jede substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoff-Position an Ring C ist unabhängig durch -R⁵ substituiert und zwei benachbarte Substituenten an Ring C sind gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6 gliedrigen Ring mit 0–3 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, zu bilden, wobei der besagte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R⁸ substituiert ist;

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bityklischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R⁵ und an jedem substituierbaren Ringstickstoff durch -R⁴ substituiert ist, vorausgesetzt, dass wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann -R⁵ an jeder Ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

R¹ aus -Halogen, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, Phenyl, einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, einem 5–6 gliedrigen Heterocyclyl-Ring oder einer C₁₋₆ aliphatischen Gruppe gewählt ist, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder -R⁸ ausgewählt sind, wobei die C₁₋₆ aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano,

Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst und bilden den besagten Ring, der mit Ring C kondensiert ist;

$R^7$  Wasserstoff oder  $T-R^{3''}$  ist,

T eine Valenzbindung, Wasserstoff oder eine  $C_{1-4}$  Alkylidenkette ist;

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

$R^{3''}$  aus einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ist, die aus  $C_{3-10}$  Carbocyclyl,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist,

jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

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

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

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

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

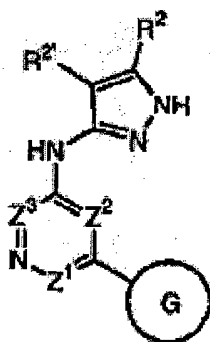
jedes  $R^6$  unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe ausgewählt ist, oder zwei  $R^6$  Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–6 gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

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

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

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

**[0122]** Eine andere Ausführungsform, die keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, betrifft die Verbindungen der Formel VIII:



**VIII**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

G Ring C oder Ring D ist;

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

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bityklischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ringheteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Halogen, Oxo oder  $-R^5$  und an jedem substituierbaren Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann  $-R^5$  an jeder Ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

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

$R^x$   $T-R^3$  ist;

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

$R^2$  und  $R^2$  unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  ausgewählt sind, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am besagten kondensierten, von  $R^2$  und  $R^2$  gebildeten Ring durch Halogen, Oxo,  $-CN$ ,

$-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $-V-R^6$  substituiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff am besagten, von  $R^2$  und  $R^2$  gebildeten Ring durch  $R^4$  substituiert ist;

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

jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

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

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

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

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

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

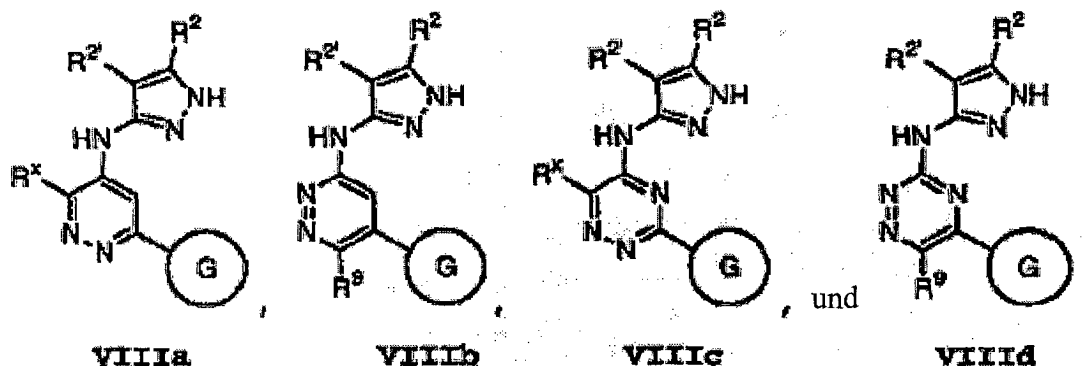
jedes  $R^7$  unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe ausgewählt ist, oder zwei  $R^7$  am selben Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

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

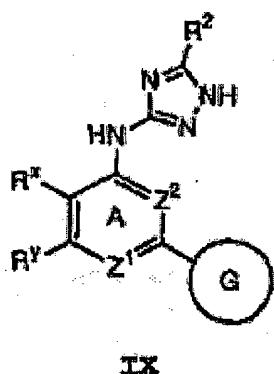
$R^9$  aus  $-R$ , Halogen  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,

$-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituierter  $\text{C}_{1-6}$  Aliphath)  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ , oder  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$  ausgewählt ist.

[0123] Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel VIIIa, VIIIb, VIIIc und VIId, wie nachfolgend dargestellt ist:



[0124] Die vorstehenden Formel I Verbindungen beinhalten einen Pyrazolring, der die  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  Substituenten trägt. Bei ihrer Suche nach weiteren Inhibitoren der Proteinkinasen GSK und Aurora, haben die Antragsteller versucht, den Pyrazolrest der Formel I durch andere heteroaromatische Ringe zu ersetzen. Es ist festgestellt worden, dass eine der effektiveren Pyrazolringersetzungen ein Triazolring ist. Inhibitoren mit diesem Triazolring sind ansonsten zu den Formel I Verbindungen strukturell ähnlich und werden durch die allgemeine Formel IX dargestellt:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

$\text{Z}^1$  Stickstoff oder  $\text{CR}^9$  ist,  $\text{Z}^2$  Stickstoff oder CH ist, vorausgesetzt, dass mindestens eines von  $\text{Z}^1$  und  $\text{Z}^2$  Stickstoff ist;

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C aus einem Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl oder 1,2,4-Triazinyl-Ring ausgewählt ist, wobei besagter Ring C einen oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig von  $-\text{R}^1$  gewählt sind, jede substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoff-Position an Ring C unabhängig durch  $-\text{R}^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten an Ring C sind gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6 gliedrigen Ring mit 0–3 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, zu bilden, wobei der besagte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder  $-\text{R}^8$  substituiert ist;

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bicyklischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ringheteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-\text{R}^5$  und an jedem substituierbaren Ringstickstoff durch  $-\text{R}^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann  $-\text{R}^5$  an jeder Ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

$\text{R}^1$  aus  $-\text{Halogen}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , T-V- $\text{R}^6$ , Phenyl, einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, einem 5–6 gliedrigen Heterocyclyl-Ring oder einer  $\text{C}_{1-6}$  aliphatischen Gruppe gewählt ist, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halo-

gen, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst und bilden den besagten Ring, der mit Ring C kondensiert ist;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

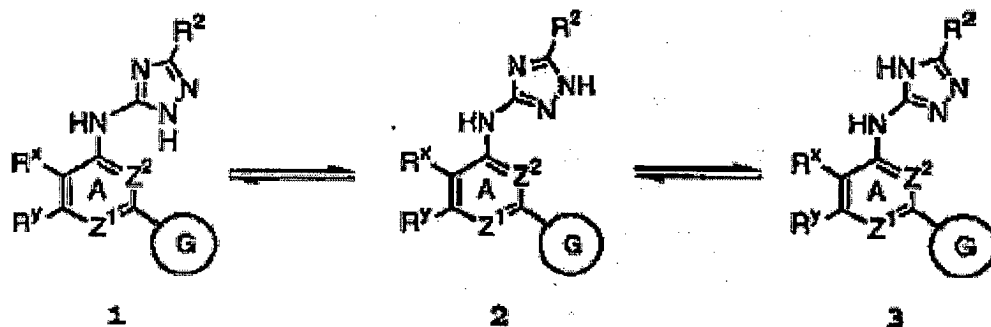
jedes R<sup>6</sup> unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe ausgewählt ist, oder zwei R<sup>6</sup> Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–6 gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring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

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

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

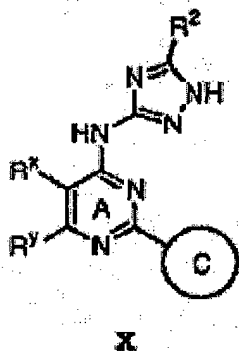
R<sup>9</sup> aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls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

**[0125]** Die Verbindungen der Formel IX können in alternativen tautomeren Formen auftreten, wie in den Tautomeren 1–3 nachfolgend dargestellt ist. Wenn nicht anderweitig angegeben, beinhaltet die Darstellung eines dieser Tautomere automatisch auch die anderen beiden Tautomere.



**[0126]** Die  $R^x$  und  $R^y$  Gruppen der Formel IX können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, der ein bicyclisches Ringsystem mit Ring A bietet. Zu bevorzugten  $R^x/R^y$  Ringen zählen ein 5-, 6-, 7- oder 8-gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei besagter  $R^x/R^y$  Ring gegebenenfalls substituiert ist.

**[0127]** Eine Ausführungsform, die keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt und die insbesondere für die Behandlung von GSK3-vermittelten Krankheiten nützlich ist, betrifft die Verbindungen der Formel X, wobei Ring A ein Pyrimidinring ist:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

$R^1$  aus  $-$ Halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $T-V-R^6$ , Phenyl, einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, einem 5–6 gliedrigen Heterocycl-Ring oder einer  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe gewählt ist, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig aus Halogen, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst und bilden den besagten Ring, der mit Ring C kondensiert ist;

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

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

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

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

gewählt ist;

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

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

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

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

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

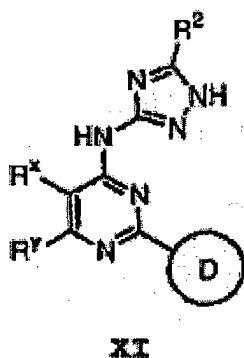
jedes R<sup>6</sup> unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe ausgewählt ist, oder zwei R<sup>6</sup> Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–6 gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring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

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

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

**[0128]** Die Verbindungen der Formel X sind zu den Verbindungen der Formel II strukturell ähnlich, abgesehen von der Ersetzung des Pyrazolringrests durch den Triazolringrest. Bevorzugte R<sup>2</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> und Ring C Gruppen der Formel X sind wie vorstehend für die Formel II Verbindungen beschrieben.

**[0129]** Eine andere Ausführungsform, die keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, betrifft die Verbindungen der Formel XI:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bityklischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei besagter Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ringheteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann -R<sup>5</sup> an jeder Ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

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

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

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

R<sup>3</sup> aus -R, Halogen, =O, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, SR,



$-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphath),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  ausgewählt ist;

jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

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

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

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

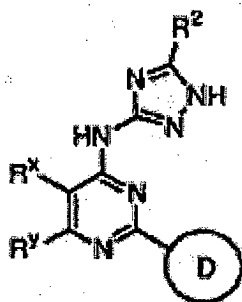
W  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$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

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

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

**[0130]** Die Verbindungen der Formel XI sind zu den Verbindungen der Formel III strukturell ähnlich, mit Ausnahme der Ersetzung des Pyrazolringrests durch den Triazolringrest. Bevorzugte  $R^2$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  und Ring D Gruppen der Formel XI sind wie oben für die Formel III Verbindungen beschrieben.

**[0131]** Eine andere Ausführungsform, die keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, betrifft die Verbindungen der Formel XII:



XII

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bityklischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem substituierbaren Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann  $-R^5$  an jeder Ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

$R^x$  und  $R^y$  unabhängig aus  $T-R^3$  ausgewählt sind, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–8 gliedrigen Ring mit 1–3 Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am besagten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch  $T-R^3$  substituiert ist, und jeder substituierbare Stickstoff am besagten Ring durch  $R^4$  substituiert ist;

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

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

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

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

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

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

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

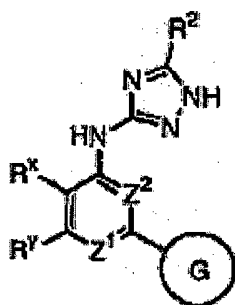
W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-,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

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

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

**[0132]** Die Verbindungen der Formel XIII sind zu den Verbindungen der Formel IV strukturell ähnlich, abgesehen von der Ersetzung des Pyrazolringrests durch den Triazolringrest. Bevorzugte R<sup>2</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> und Ring D Gruppen der Formel XII sind wie oben für die Formel IV Verbindungen beschrieben.

**[0133]** Eine andere Ausführungsform, die keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, betrifft die Verbindungen der Formel XIII:



**XIII**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

G Ring C oder Ring D ist;

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

Ring D ein 5–7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bityklischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Hete-

roatoome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem substituierbaren Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann  $-R^5$  an jeder Ortho-Kohlenstoffposition in Ring D Wasserstoff ist;

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

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

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

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

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

jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist;

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

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

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

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

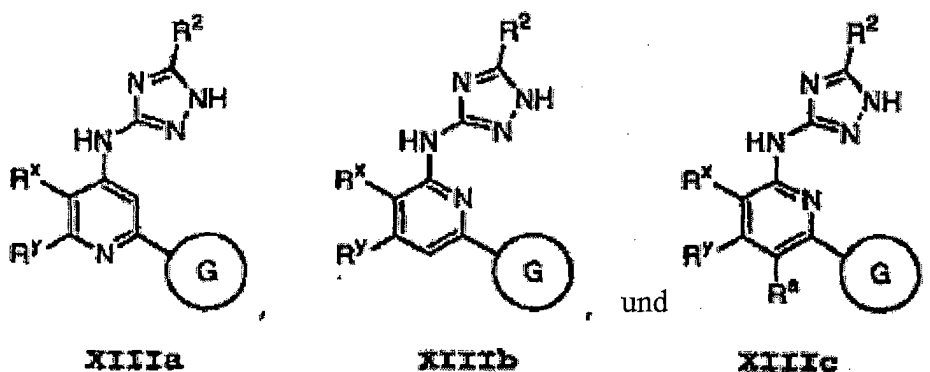
jedes  $R^6$  unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe ausgewählt ist, oder zwei  $R^6$  Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–6 gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

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

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

$R^a$  aus Halogen, -OR,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ , -CN,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ , -SR,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphath)  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-OC(=O)N(R^4)_2$  oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen ausgewählt ist.

**[0134]** Die Verbindungen der Formel XIII können durch Spezifizierung von  $Z^1$  und  $Z^2$ , wie nachfolgend dargestellt, wiedergegeben werden:



**[0135]** Die Verbindungen von Formel XIII sind zu den Verbindungen der Formel V strukturell ähnlich, abgesehen von der Ersetzung des Pyrazolringrests durch den Triazolringrest. Bevorzugte  $R^2$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^a$  und Ring G Gruppen der Formel XIII sind wie oben für die Formel V Verbindungen beschrieben.

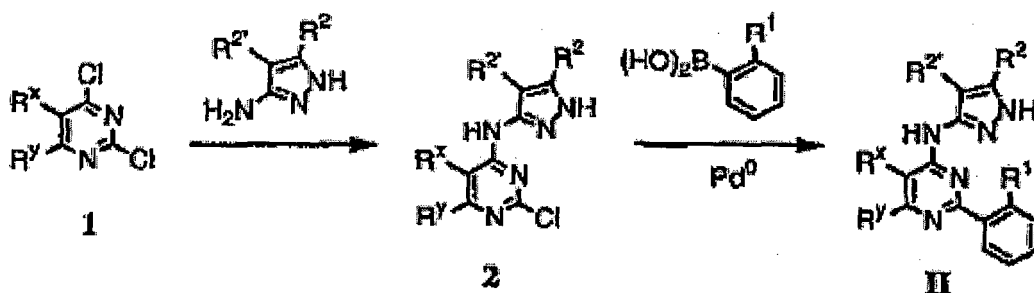
**[0136]** Die Verbindungen dieser Erfindung können anhand der nachfolgend beschriebenen Synthetischen Verfahren, anhand der hierin beschriebenen Synthetischen Beispiele und anhand der allgemeinen Verfahren, die den Fachleuten bekannt sind, hergestellt werden.

#### Allgemeine Synthetische Verfahren

**[0137]** Die nachfolgenden allgemeinen synthetischen Verfahren bieten eine Reihe von allgemeinen Reaktionswegen, die zum Herstellen der Verbindungen dieser Erfindung verwendet wurden. Die nachfolgenden Verfahren A–F sind insbesondere nützlich zum Herstellen der Formel II Verbindungen. In den meisten Fällen wird Ring C als ein Phenylring gezeichnet, der einen Ortho- $R^1$  Substituenten trägt. Es ist für einen Fachmann offensichtlich, dass Verbindungen mit anderen Ring C Gruppen auf ähnliche Art und Weise erhalten werden können.

**[0138]** Verfahren analog zu den Verfahren A–F sind außerdem nützlich zum Herstellen von anderen Verbindungen dieser Erfindung. Die nachfolgenden Verfahren F–I sind besonders nützlich zum Herstellen von Verbindungen der Formel III oder IV.

#### Verfahren A



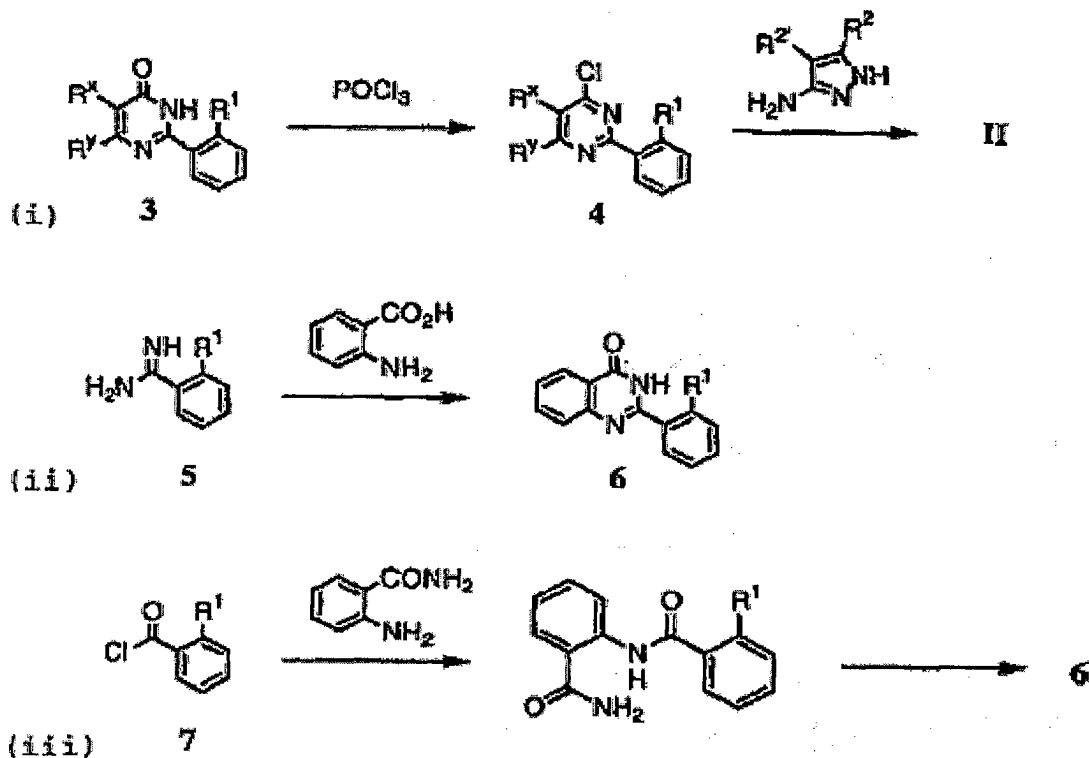
**[0139]** Verfahren A ein allgemeiner Weg zur Herstellung von Verbindungen, worin Ring C ein Aryl- oder Heteroarylring ist. Die Herstellung von Anfangsdichloropyrimidin 1 kann auf ähnliche Art und Weise erreicht werden wie in Chem. Parm. Bull., 30, 9, 1982, 3121–3124 beschrieben ist. Das Chlor an Position 4 des Zwischenprodukts 1 kann durch ein Aminopyrazol oder Aminoindazol ersetzt werden, um Zwischenprodukt 2 auf ähnliche Art und Weise wie in J. Med. Chem, 38, 3547–3557 (1995) beschrieben, bereitzustellen. Ring C wird dann unter Verwendung eines Bor-Esters unter Palladiumkatalyse eingeführt (siehe Tetrahedron, 48, 37, 1992, 8117–8126). Dieses Verfahren wird durch die folgende Vorgehensweise dargestellt.

**[0140]** Eine Suspension von 1H-Chinazolin-2,4-dion (10,0 g; 61,7 mmol) in  $\text{POCl}_3$  (60 ml, 644 mmol) und N,N-Dimethylanilin (8 mL; 63,1 mmol) wird unter Reflux für 2 h erhitzt. Überschüssiges  $\text{POCl}_3$  wird im Vakuum eingedampft, die Rückstände werden in Eis gegossen und das Präzipitat wird mittels Filtration gesammelt. Das rohe feste 2,4-Dichlorchinazolin-Produkt kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

**[0141]** Zu einer Lösung von 2,4-Dichlorchinazolin (3,3 g, 16,6 mmol) in wasserfreiem Ethanol (150 mL) wird 5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl-amin (3,2 g; 32,9 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur für 4 h gerührt und das resultierende Präzipitat wird mittels Filtration gesammelt, mit Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet, um (2-Chlorochinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin zu liefern.

**[0142]** Zu einer Lösung von (2-Chlorochinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin (50 mg, 0,19 mmol) in DMF (1,0 mL) werden die gewünschte Arylborsäure (0,38 mmol), 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,96 mmol) und Tri-*t*-Butylphosphin (0,19 mmol) hinzugefügt. Unter Stickstoff wird  $\text{PdCl}_2$  (dppf) (0,011 mmol) in einer Portion hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird dann für 5 bis 10 Stunden bei 80°C erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser (2 mL) geschüttelt. Das resultierende Präzipitat wird mittels Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und mittels HPLC gereinigt.

## Verfahren B



**[0143]** Die Verfahren B bis F beschreiben Wege, bei welchen das Pyrazolringsystem erst eingeführt wird, nachdem Ring C und der Pyrimidinringteil ausgebildet wurden. 4-Chlorpyrimidin 4 ist ein vielseitiges Zwischenprodukt, das leicht aus Pyrimidinon 3 gewonnen wird, wie in Verfahren B (i) dargestellt ist. Diese Reaktionssequenz ist für eine Vielzahl von Ring C Gruppen, einschließlich Aliphate, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl allgemein verwendbar. Siehe J. Med. Chem., 38, 3547–3557 (1995).

**[0144]** Für Chinazolinringsysteme (bei denen  $\text{R}^x$  und  $\text{R}^y$  zusammengefasst werden, um einen Benzoring zu bilden) kann das nützliche Zwischenprodukt 6 durch Kondensierung einer Anthranilsäure oder ihrer Derivate mit einem Benzamidin, wie in Verfahren B (ii) dargestellt, oder durch Kondensierung eines Benzoylchlorids mit einem Anthranilamid, wie in Verfahren B (iii) dargestellt, gewonnen werden. Viele substituierte Anthranilsäure, Anthranilamid, Benzamidin und Benzoylchlorid Ausgangsmaterialien können durch bekannte Verfahren gewonnen werden. Siehe Aust. J. Chem., 38, 467–474 und J. Med. Chem., 38, 3547–3557 (1995). Verfahren B (iii) wird in der folgenden Vorgehensweise dargestellt.

**[0145]** Zu einer Lösung von Anthranilamid (33 mmol) in THF und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 70 mL) werden bei Raumtemperatur das gewünschte Benzoylchlorid (33 mmol) und Triethylamin (99 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wird für ca. 14 Stunden gerührt. Das resultierende Präzipitat wird mittels Filtration gesammelt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das rohe 2-Benzoylaminobenzamid kann ohne weitere Reinigung sofort für den nächsten Schritt verwendet werden.

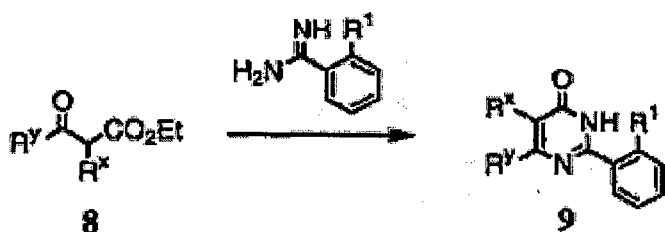
**[0146]** Zu einer Lösung des obigen Rohprodukts (13 mmol) in Ethanol (50 mL) wird bei Raumtemperatur Na-

OEt (26 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wird unter Reflux für 48 bis 96 h erhitzt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand wird unter Verwendung von konzentrierter HCl auf pH 7 neutralisiert. Das Produkt wird dann mittels Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet, um 2-Phenyl-3H-Chinazolin-4-on zu liefern, das ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

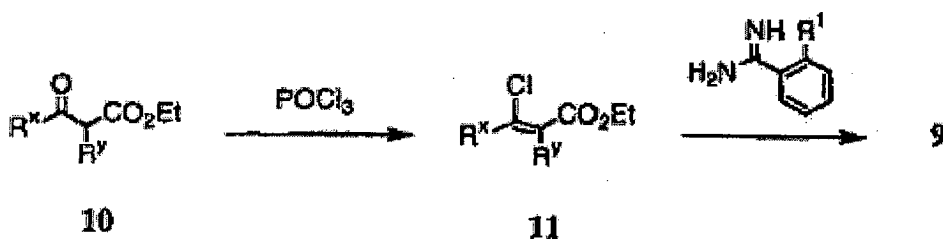
**[0147]** Zu einer Lösung des obigen Produkts (12 mmol) in  $\text{POCl}_3$  (120 mmol) wird Tri-n-Propylamin (24 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wird unter Reflux für 1 h erhitzt. Nach der Entfernung des überschüssigen  $\text{POCl}_3$  mittels Eindampfung, wird der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst und mit 1 N NaOH (zwei Mal) und Wasser (zwei Mal) gewaschen. Die organische Schicht wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Eluierung mit 10% Ethylacetat in Hexanen), um 4-Chlor-2-Arylchinazolin zu erhalten.

**[0148]** Zu einer Lösung von 4-Chlor-2-Arylchinazolin (0,16 mmol) in DMF (oder THF, Ethanol) (1 mL) wird das gewünschte Aminopyrazol oder Aminoindazol (0,32 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wird in DMF (oder THF unter Reflux) für 16 h auf 100 bis 110°C (oder in Ethanol für 16 h auf 130–160°C) erhitzt und dann in Wasser (2 mL) geschüttelt. Das Präzipitat wird mittels Filtration gesammelt und durch HPLC gereinigt.

#### Verfahren C



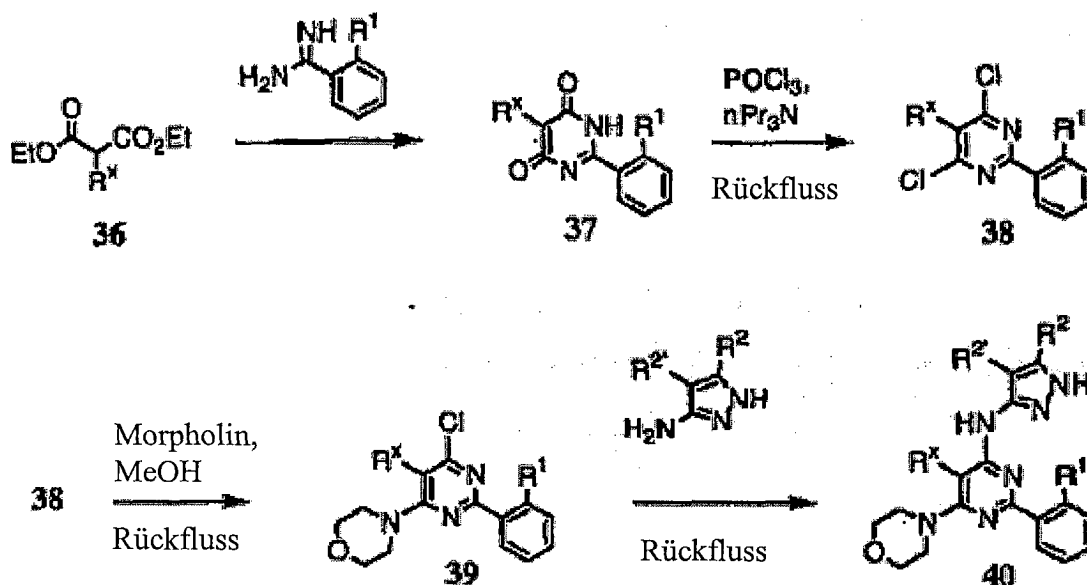
#### Verfahren D(i)



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

**[0150]** Zu einer Lösung eines  $\beta$ -Ketoester (5,2 mmol) und Amidiniumchlorid (5,7 mmol) in Ethanol (5 mL) wird das Natriumethoxid (7,8 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wird unter Reflux für 7–14 h erhitzt. Nach dem Eindampfen wird der resultierende Rückstand in Wasser gelöst, mit konzentrierter HCl auf pH 6 angesäuert und dann gefiltert, um ein festes Produkt 2-Aryl-3H-pyrimidin-4-on (Ausbeute 75–87%) zu erhalten, das durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt werden kann, falls erforderlich. Zu diesem Pyrimidinon (3,7 mmol) werden  $\text{POCl}_3$  (4 mL) und  $n\text{-Pr}_3\text{N}$  (1,4 mL) hinzugefügt. Die Mischung wird unter Reflux für 1 h erhitzt. Nach Eindampfung des überschüssigen  $\text{POCl}_3$ , wird der Rückstand in Ethylacetat gelöst, mit 1 N NaOH-Lösung (drei Mal) und  $\text{NaHCO}_3$  (ein Mal) gewaschen, und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie bei einer Eluierung mit 10% Ethylacetat in Hexanen gereinigt, um 2-Aryl-4-Chlorpyrimidin als blassgelben Sirup zu erhalten. Dieses Rohprodukt kann mit einem 3-Aminopyrazol oder 3-Aminoindazol, wie oben beschrieben ist, behandelt werden.

## Verfahren D(ii)



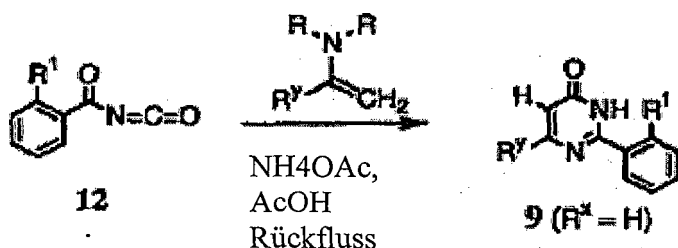
**[0151]** Das obige Verfahren D(ii) zeigt einen allgemeinen Weg zur Herstellung der vorliegenden Verbindungen, wie Verbindung 40, wobei R<sup>y</sup> N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> ist. Siehe II Farmaco, 52(1) 61–65 (1997). Die Verdrängung der 6-Chlor Gruppe wird hier unter Verwendung von Morpholin veranschaulicht. Dieses Verfahren wird durch die folgende Verfahrensweise dargestellt.

**[0152]** Zu einer Lösung von 2-Methylmalonsäurediethylester (5 mmol) und Natriumethoxid (15 mmol) wird das entsprechende Amidinsalz (5 mmol) in Ethanol (10 mL) hinzugefügt und die Reaktion wird bei Reflux für 2–24 Stunden erhitzt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit 2 N HCl angesäuert. Das resultierende Präzipitat wird abfiltriert und mittels Flash-Chromatographie (Ausbeute 5–35%) weiter gereinigt, um das Pyrimidindion 37 zu erhalten. Zu 37 (1,6 mmol) werden POCl<sub>3</sub> (32 mmol) und Tri-n-Propylamin (6,4 mmol) hinzugefügt und die Reaktion wird für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen des überschüssigen POCl<sub>3</sub> wird der Rückstand in Ethylacetat gelöst, mit 1 N NaOH basisch gemacht, getrennt und die wässrige Phase wird zwei weitere Male mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Verbindungen werden getrocknet (Natriumsulfat) und eingedampft. Die Reinigung mittels Flash-Chromatographie liefert das Dichlorpyrimidin (38) als ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 23%.

**[0153]** Eine Lösung von 38 (0,33 mmol) in Methanol (5 mL) wird mit einem Amin behandelt, wobei hier exemplarisch Morpholin (0,64 mmol) verwendet wird, und für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt, um das Mono-Chlorpyrimidin 39 als ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 75% zu liefern.

**[0154]** Das Mono-Chlorpyrimidin, 39, (0,19 mmol) kann mit einer 3-Aminopyrazol- oder 3-Aminoindazolverbindung auf eine Art und Weise behandelt werden, die im Wesentlichen zu den oben, in Verfahren A und B beschriebenen, ähnlich sind.

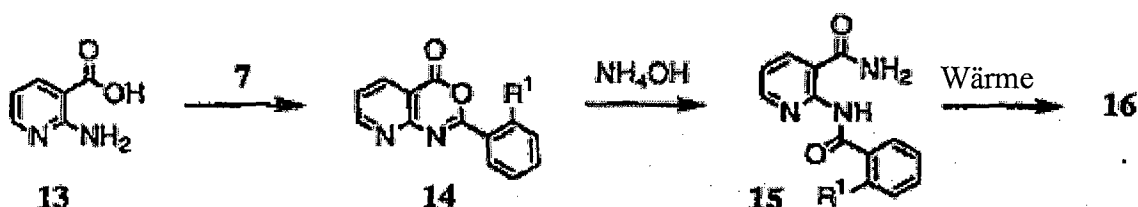
## Verfahren E



**[0155]** Wie in Verfahren E dargestellt, kann ein Acylisocyanat 12 mit einem Enamin kondensiert werden, um Pyrimidinon 9 zu erhalten (J. Org. Chem (1993), 58, 414–418; J. Med. Chem, (1992), 35, 1515–1520; J. Org. Chem, 1967, 32, 313–214). Dieses Verfahren wird durch die folgende allgemeine Vorgehensweise dargestellt.

**[0156]** Das Enamin wird nach W. White et al, J. Org. Chem. (1967), 32, 213–214 hergestellt. Das Acylisocyanat wird nach G. Bradley et al., J. Med. Chem. (1992), 35, 1515–1520 hergestellt. Die Kupplungsreaktion folgt dann der Vorgehensweise von S. Kawamura et al., J. Org. Chem. (1993), 58, 414–418. Zu dem Enamin (10 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) bei 0°C unter Stickstoff wird tropfenweise über 5 min eine Lösung aus Acylisocyanat (10 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) hinzugefügt. Nach dem Rühren für 0,5 h wird Essigsäure (30 mL) hinzugefügt, gefolgt von Ammoniumacetat (50 mmol). Die Mischung wird unter Rückfluss für 2 h bei kontinuierlicher Entfernung des Tetrahydrofurans erhitzt. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und wird in Wasser (100 mL) geschüttet. Das Präzipitat wird filtriert, mit Wasser und Ether gewaschen und getrocknet, um das 2-Aryl-3H-Pyrimidin-4-on zu erhalten.

## Verfahren F



**[0157]** Das Verfahren F zeigt einen allgemeinen Weg zur Herstellung der vorliegenden Verbindungen, wobei  $R^x$  und  $R^y$  zusammengefasst werden, um einen 5–8 gliedrigen, teilweise ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten Ring mit 1–3 Heteroatomen zu bilden. Die Kondensation einer 2-Amino-Carbonsäure, wie z.B. 2-Aminonikotinsäure 13, und eines Säurechlorids 7 liefert ein Oxazinon 14. Die Behandlung von 14 mit Ammoniumhydroxid liefert das Benzamid 15, das zu einem 2-(substituiert)-Pyrido[2,3-d][1,3]Pyrimidin-4-on 16 cyclisiert werden kann. Dieses Verfahren wird durch die folgende Verfahrensweise dargestellt.

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

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

**[0160]** 2-(2-Trifluormethylbenzoylamino)-nikotinamid (800 mg; 2,6 mmol) wird in 10 ml Ethanol gelöst. Kaliummethoxid (435 mg; 5,2 mmol) wird zur Lösung hinzugefügt, die dann bei Rückfluss für 16 h erhitzt wird. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingedampft, um einen gummiartigen Rückstand zu erhalten, der in Wasser gelöst wird und mit 10% Natriumhydrogensulfat auf pH 7 angesäuert wird. Das resultierende Präzipitat wird filtriert und im Vakuum bei 50°C getrocknet, um 2-(2-Trifluormethylphenyl)-3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-on zu erhalten.

## Verfahren G

**[0161]** Das Verfahren G ist analog zu obigem Verfahren B(i). Dieses Verfahren wird durch die folgende allgemeine Vorgehensweise dargestellt.

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

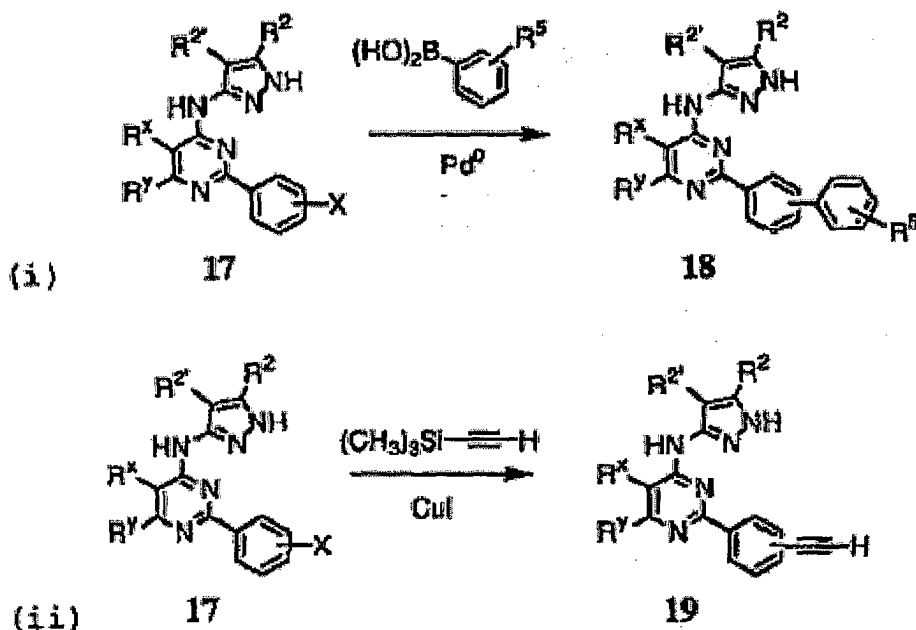
**[0163]** Zum 4-Chlor-2-(3,5-dichlorphenyl)-chinazolin (400 mg; 1,29 mmol) in THF (30 mL) wird 3-Amino-5-Methylpyrazol (396 mg; 2,58 mmol) hinzugefügt und das Reaktionsmischung wird über Nacht bei 65°C erhitzt. Die Lösungsmittel werden dann eingedampft und der Rückstand wird mit Ethylacetat zerrieben, filtriert



und mit einer minimalen Menge an Ethanol gewaschen, um [2-(3,4-Dichlorphenyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin als weißen Feststoff (311 mg; 65%) zu erhalten: Schmelzpunkt (S.p.) 274°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2,34 (3H, s), 6,69 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,84 (1H, d), 7,96 (2H, d), 8,39 (1H, dd), 8,60 (1H, d), 8,65 (1H, d), 10,51 (1H, s), 12,30 (1H, s); IR (Feststoff) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370,5 ( $M + H$ ) $^+$ .

**[0164]** Das im vorigen Schritt verwendete THF Lösungsmittel kann durch andere organische Lösungsmittel ersetzt werden, wie etwa Ethanol, N,N-Dimethylformamid oder Dioxan.

## Verfahren H



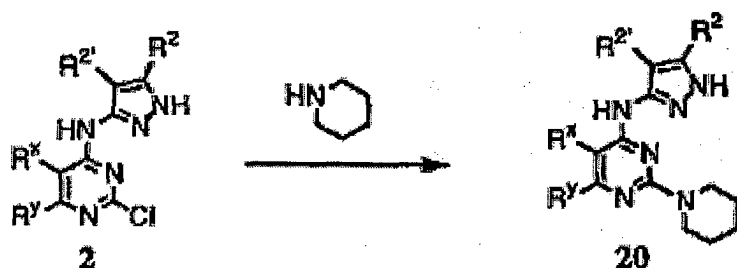
**[0165]** Verfahren H zeigt Wege, in welchen eine halogen-tragende Ring D Arylgruppe (X ist Br oder I) in andere Formel III Verbindungen umgewandelt werden kann. Verfahren H(i) zeigt eine Phenylborsäurekopplung zu Ring D, um Verbindung 18 bereitzustellen, und Verfahren H(ii) zeigt eine Acetylenkopplung, um Verbindung 19 zu liefern. Substituent X in Verbindung 17 kann Brom oder Jod sein. Diese Verfahren werden durch folgende Vorgehensweise dargestellt.

**[0166]** Methode H(i). Zu einer Mischung aus [2-(4-Bromo-phenyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (196 mg; 0,51 mmol) und Phenylborsäure (75 mg; 0,62 mmol) in THF/Wasser (1/1, 4 mL) werden  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (219 mg; 2,06 mmol), Triphenylphosphin (9 mg; 1115 mol%) und Palladiumacetat (1 mg; 1/135 mol%) hinzugefügt. Die Mischung wird über Nacht bei 80°C erhitzt, die Lösungsmittel werden eingedampft und der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Gradient von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) gereinigt, um (2-Biphenyl-4-yl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin als einen gelben Feststoff (99 mg; 51%) zu erhalten:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2,37 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,39–7,57 (4H, m), 7,73–7,87 (6H, m), 8,57 (2H, d), 8,67 (1H, d), 10,42 (1H, s), 12,27 (1H, s); MS 378,2 ( $M + H$ ) $^+$ .

**[0167]** Methode H(ii). Zu einer Mischung von [2-(4-Bromo-phenyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (114 mg; 0,3 mmol) und Trimethylsilylacetylen (147 mg; 1,5 mmol) in DMF (2 mL) werden CuI (1,1 mg; 1/50 mol%),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (4,2 mg; 1/50 mol%) und Triethylamin (121 mg; 0,36 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wird über Nacht bei 120°C erhitzt und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat zerrieben und das Präzipitat wird mittels Filtration gesammelt.

**[0168]** Zu dem obigen, in THF (3 mL) suspendierten Präzipitat wird Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF; 1,1 äq) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Gradient von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) gereinigt, um [2-(4-Ethynylphenyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin als einen weißen Feststoff (68 mg; 70%) zu geben:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2,34 (3H, s), 4,36 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,55 (1H, m), 7,65 (2H, d), 7,84 (2H, m), 8,47 (2H, d), 8,65 (1H, d), 10,43 (1H, s), 12,24 (1H, s); MS 326,1 ( $M + H$ ) $^+$ .

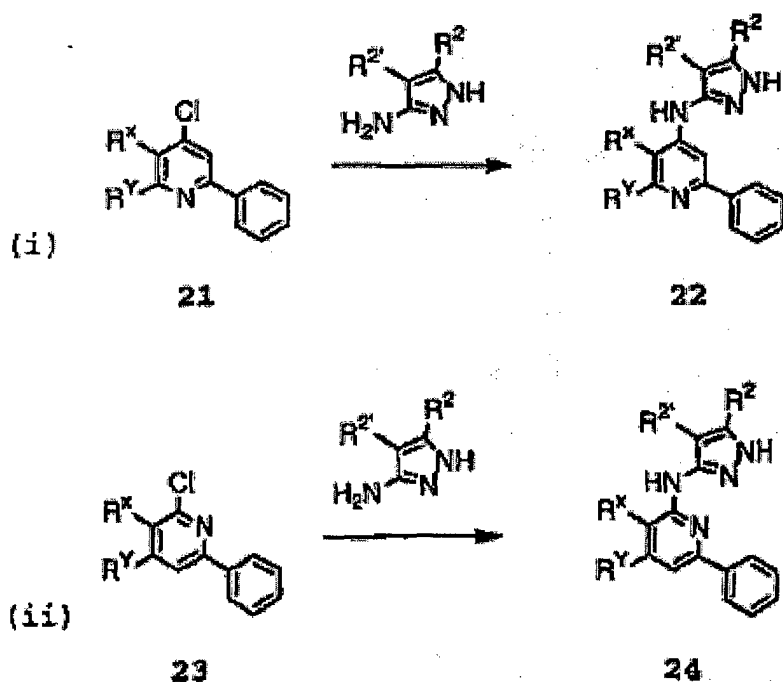
## Verfahren I



[0169] Das obige Verfahren I zeigt einen allgemeinen Weg zur Herstellung der vorliegenden Verbindungen, wobei Ring D ein Heteroaryl- oder Heterocyclring ist, der über ein Stickstoffatom direkt mit der Pyrimidin 2-Position verbunden ist. Die Verdrängung der 2-Chlor Gruppe, hier exemplarisch unter Verwendung von Piperidin dargestellt, kann auf eine Art und Weise ausgeführt werden, die jener ähnlich ist, die in J. Med. Chem., 38, 2763–2773 (1995) und J. Chem. Soc., 1766–1771 (1948) beschrieben ist. Diese Methode wird durch die folgende Vorgehensweise dargestellt.

[0170] Zu einer Lösung von (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(1H-indazol-3-yl)-amin (1 Äquivalent; 0,1–0,2 mmol) in N,N-Dimethylacetamid (1 mL) wird das gewünschte Amin (3 Äquivalente) hinzugefügt. Die resultierende Mischung wird für 6 h bei 100°C belassen und dann mittels Umkehrphasen-HPLC gereinigt.

## Verfahren J



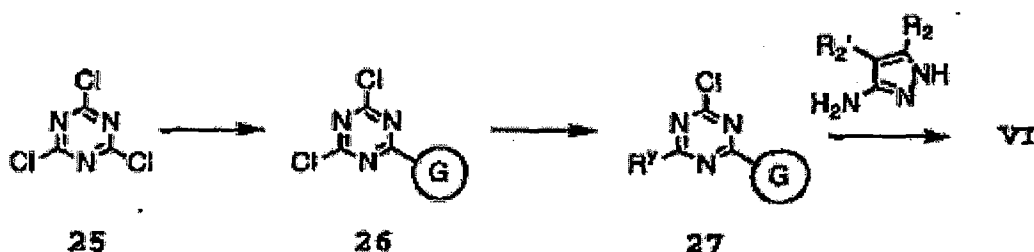
[0171] Das Verfahren J oben zeigt die Herstellung von Verbindungen der Formel V durch die Verdrängung einer Chlorgruppe von einem geeignet substituierten Pyridylring. Verfahren J(i) stellt einen Weg zur Herstellung von Verbindungen der Formel Va dar (siehe Indian J. Chem. Sect. B, 35, 8, 1996, 871–873). Verfahren J(ii) zeigt einen Weg zur Herstellung von Verbindungen der Formel Vb (siehe Bioorg. Med. Chem, 6, 12, 1998, 2449–2458). Der Einfachheit halber sind die Chlorpyridine 21 und 23 mit einem Phenylsubstituenten dargestellt, der Ring D der Formel V entspricht. Es ist für Fachleute offensichtlich, dass Verfahren J auch zur Herstellung von Verbindungen der Formel V geeignet ist, worin Ring D Heteroaryl, Heterocycl, Carbocycl oder ein anderer Arylring ist. Das Verfahren J wird durch die folgende Vorgehensweise veranschaulicht.

[0172] Verfahren J(i). (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylchinolin-4-yl)-amin. Zu 4-Chlor-2-phenylchinolin (J. Het. Chem, 20, 1983, 121–128) (0,53 g, 2,21 mmol) in Diphenylether (5 ml) wurde 3-Amino-5-methylpyrazol (0,43 g, 4,42 mmol) hinzugegeben, und die Mischung wurde über Nacht unter Rühren bei 200°C erhitzt. Zur gekühlten Mischung wurde Petroleumether (20 ml) hinzugegeben und das resultierende rohe Präzipitat wurde

filtriert und mit Petroleumether erneut gewaschen. Der rohe Feststoff wurde durch Flash-Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Gradient DCM-MeOH) gereinigt, und die Titel-Verbindung als weißen Feststoff zu ergeben. S.p. 242–244°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2,27 (3H, s), 6,02 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,53–7,40 (2H, Br m), 7,67 (1H, m), 7,92 (1H, m), 8,09 (2H, d), 8,48 (2H, m), 9,20 (1H, s), 12,17 (1H, br s); IR (Feststoff) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301,2 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

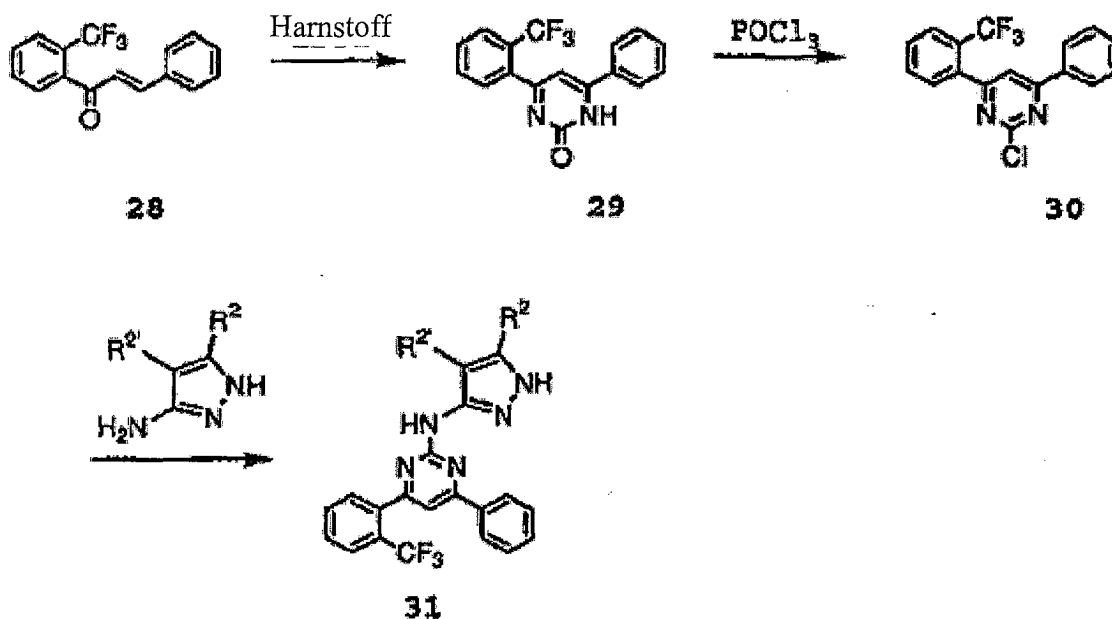
**[0173]** Verfahren J(ii). (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(3-phenyl-isochinolin-1-yl)-amin. Zu 1-Chlor-3-Phenylisochinolin (J. Het. Chem., 20, 1983, 121–128) (0,33 g, 1,37 mmol) in trockenem DMF (5 ml) wurden 3-Amino-5-methylpyrazol (0,27 g, 2,74 mmol) und Kaliumkarbonat (0,57 g, 4,13 mmol) hinzugegeben, und die Mischung wurde unter Rückfluss 6 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und der Großteil des DMFs eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, und die kombinierten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und konzentriert. Das Rohmaterial wurde durch Flash-Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Gradient DCM-MeOH) gereinigt, um die Titel-Verbindung als farbloses Öl zu ergeben.  $^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta$  2,23 (3H, s), 5,61 (1H, s), 7,41 (1H, m), 7,52 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,81 (1H, m), 8,07 (1H, d), 8,19 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,54 (1H, d); MS 301,2 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Verfahren K



**[0174]** Verfahren K zeigt einen Weg für die Herstellung von Verbindungen der Formel VI. Ein vielseitiges Ausgangsmaterial ist 2,4,6-Trichlor-[1,3,5]triazin 25, in welchem die Chlorsubstituenten nacheinander verdrängt werden können. Die Verdrängung eines der Chlore durch ein Aryl-Grignard-Reagens oder eine Aryl-Borsäure wird in der PCT-Patentanmeldung WO 01125220 und in Helv. Chim. Acta, 33, 1365 (1950) beschrieben. Die Verdrängung eines der Chlore durch einen Heteroaryling wird in WO 01/25220; J. Het. Chem., 11, 417 (1974) und in Tetrahedron 31, 1879 (1975) beschrieben. Diese Reaktionen liefern ein 2,4-Dichlor-(6-substituiertes)[1,3,5]triazin 26, das ein nützliches Zwischenprodukt für die Herstellung von Verbindungen der Formel VI ist. Alternativ kann das Zwischenprodukt 26 auch durch die Bildung eines Triazinrings mittels bekannter Verfahren erhalten werden. Siehe US-Patent 2.832.779 und US-Patent 2.691020 gemeinsam mit J. Am. Chem. Soc. 60, 1656 (1938). Eines der Chlore von 26 kann wiederum wie oben beschrieben verdrängt werden, um 2-Chlor-(4,6-disubstituiertes)[1,3,5]triazin 27 zu liefern. Die Behandlung von 27 mit einem geeigneten Aminopyrazol liefert die gewünschte Verbindung der Formel VI.

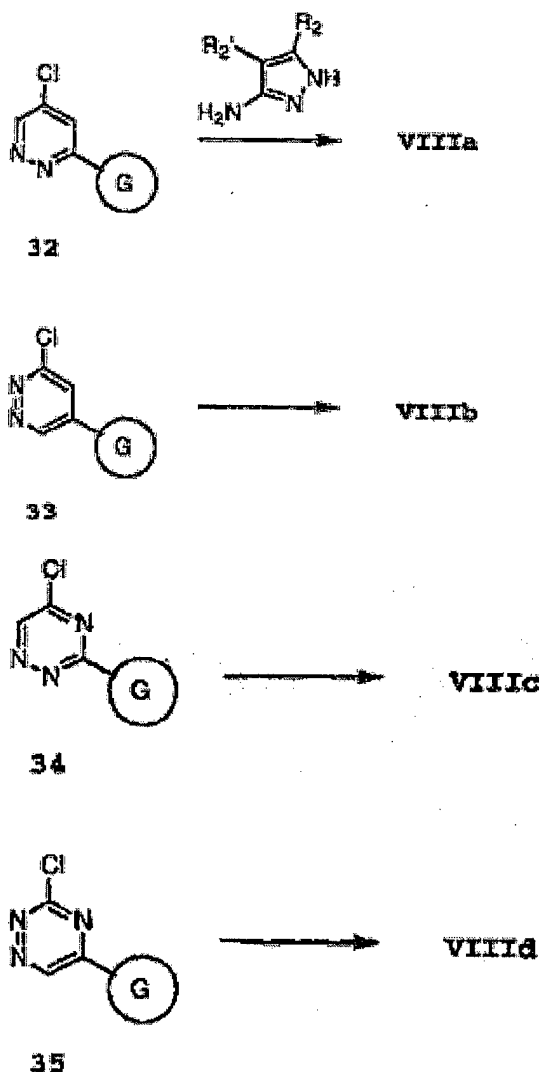
## Verfahren L



**[0175]** Verfahren L zeigt einen Weg zur Herstellung von Verbindungen der Formel VII. Zu Veranschaulichungszwecken wird das Trifluormethylchalcon 28 als Ausgangsmaterial verwendet. Es ist jedoch für den Fachmann zu erkennen, dass anstelle des Trifluormethylphenyls und der Phenylringe der Verbindung 28 auch andere Ringe verwendet werden können. Substituierte Chalkone können anhand bekannter Methoden hergestellt werden, wie z.B. in Indian J. Chemistry, 32B, 449 (1993) beschrieben. Die Kondensation eines Chalkons mit Harnstoff liefert das Pyrimidinon 29, das mit  $\text{POCl}_3$  behandelt werden kann, um das Chlorpyrimidin 30 zu liefern. Siehe J. Chem. Eng. Data, 30(4) 512 (1985) und Egypt. J. Chem., 37(3), 283 (1994). Bei einem alternativen Ansatz zur Verbindung 30 wird einer der an das Pyrimidin gebundenen Arylringe eingebaut durch Verdrängung der 4-Chlor-Gruppe des 2,4-Dichlor-(6-Aryl)-Pyrimidins durch eine Aryl-Borsäure unter Verwendung eines Palladiumkatalysators wie  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  in der Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat eingeführt, wie in Bioorg. Med. Lett., 9(7), 1057 (1999) beschrieben ist. Die Verdrängung des Chlors der Verbindung 30 durch ein geeignetes Aminopyrazol liefert Verbindungen dieser Erfindung, wie z.B. 31. Der letzte Schritt dieses Verfahrens ist durch die folgende Vorgehensweise veranschaulicht.

**[0176]** [4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin. Zu einer Lösung aus 2-Chlor-4-(4-methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin (hergestellt anhand eines Verfahrens, das ähnlich zu dem in Eur. J. Med. Chem., 26(7) 729 (1991) beschriebenen ist, 222 mg, 105 mmol) in BuOH (5 ml) wurde 3-Amino-5-methyl-2H-pyrazol (305 mg, 3,15 mmol) hinzugegeben, und die Reaktionsmischung dann über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wurde eingedampft, und der Rückstand wurde in einer Ethanol-Wasser-Mischung (1/3, 4 ml) aufgelöst. Kaliumkarbonat (57 mg, 0,41 mmol) wurde hinzugegeben und die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Suspension wurde filtriert, zweimal mit Wasser gewaschen und zweimal mit Ether gespült, um die Titel-Verbindung als weißen Feststoff (143 mg, 50%) zu erhalten. S.p. 193–195°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0,91 (3H, d), 1,04 (2H, m), 1,67 (3H, m), 2,16 (3H, s), 2,83 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,19 (2H, m), 7,87 (1H, d), 8,80 (1H, br s), 11,71 (1H, s); IR (Feststoff) 1627, 1579, 1541, 1498, 1417, 1388, 1322, 1246; MS 273,3 (M + H) $^+$

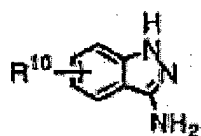
## Verfahren M



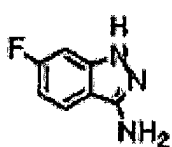
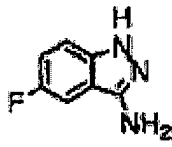
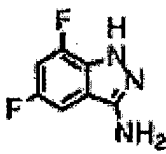
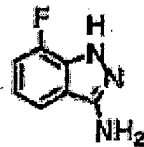
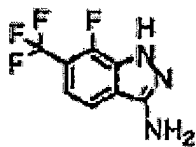
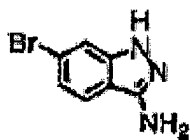
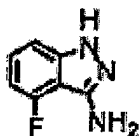
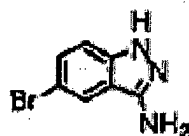
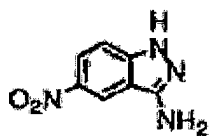
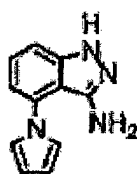
**[0177]** Verfahren M stellt Wege zur Gewinnung von Verbindungen der Formel VIII bereit. Eine allgemeine Vorgehensweise zur Verdrängung des Chlors eines 4-Chlor-6-substituierten-Pyridazins, 32, durch ein angemessen substituiertes Pyrazol zur Gewinnung von VIIIa wird in J. Het. Chem., 20, 1473 (1983) beschrieben. Analoge Reaktionen können wie folgt ausgeführt werden: (a) mit 3-Chlor-5-substituiertem-pyridazin, 33, zur Gewinnung von VIIIb, ist in J. Med. Chem., 41(3), 311 (1998) beschrieben; (b) mit 5-Chlor-3-substituiertem-[1,2,4]triazin, 34, zur Gewinnung von VIIIc, ist in Heterocycles, 26(12), 3529 (1987) beschrieben; und (c) mit 3-Chlor-5-substituiertem[1,2,4]triazin, 35, zur Gewinnung von VIId, ist in Pol. J. Chem., 57, 7 (1983); Indian J. Chem. Sect. B, 26, 496 (1987); und Agric. Biol. Chem., 54(12), 3367 (1990), beschreiben. Eine alternative Vorgehensweise für Verbindungen der Formel VIIIc wird in Indian J. Chem. Sect. B, 29(5), 435 (1990) beschrieben.

**[0178]** Verbindungen der Formel IX werden anhand von Verfahren hergestellt, die den oben für die pyrazolhaltigen Verbindungen der Formel I beschriebenen im Wesentlichen ähneln. Zur Herstellung der triazolhaltigen Verbindungen der Formel IX können die Verfahren A–J verwendet werden, wobei die Aminopyrazol-Verbindung durch eine Aminotriazol-Verbindung ersetzt wird. Solche Verfahren werden durch die Synthesebeispiele 415–422 weiter unten spezifischer veranschaulicht. Das Amino-triazol-Zwischenprodukt kann durch die in J. Org. Chem. USSR, 27, 952–957 (1991) beschriebenen Verfahren erhalten werden.

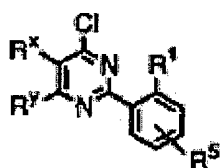
**[0179]** Bestimmte synthetische Zwischenprodukte, die zur Herstellung der Proteinkinaseinhibitoren dieser Erfindung geeignet sind, sind neu. Demzufolge betrifft ein weiterer Aspekt, der kein Aspekt dieser Erfindung ist, eine 3-Aminoindazol-Verbindung der Formel A:

**A**

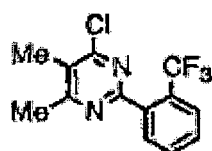
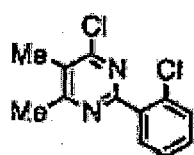
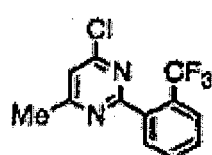
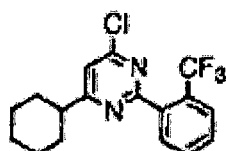
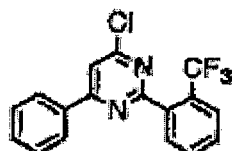
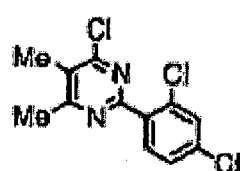
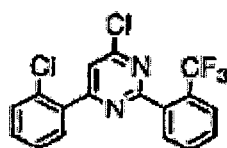
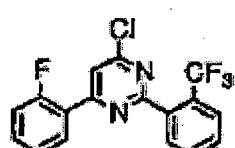
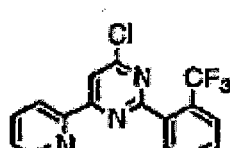
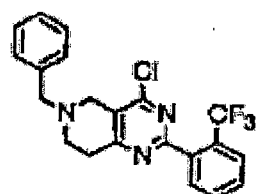
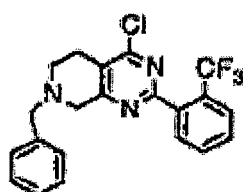
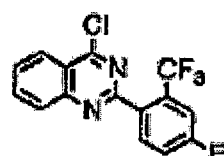
wobei  $R^{10}$  ein bis drei Substituent(en) ist, die jeweils unabhängig aus Fluor, Brom,  $C_{1-6}$  Halogenalkyl, Nitro und 1-Pyrrolyl ausgewählt sind. Zu Beispielen für derartige Verbindungen zählen die Folgenden:

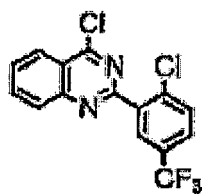
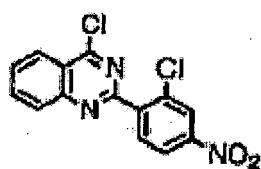
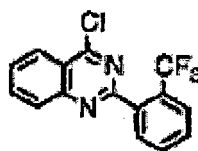
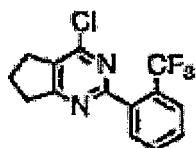
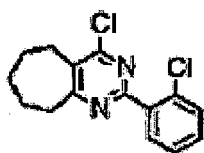
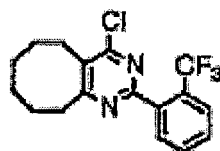
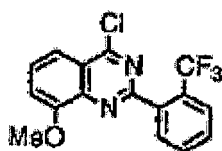
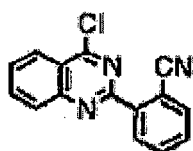
**A1****A2****A3****A4****A5****A6****A7****A8****A9****A10**

[0180] Ein weiterer Aspekt, der keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, betrifft eine 4-Chlorpyrimidin-Verbindung der Formel B:

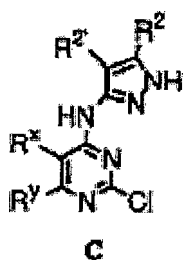
**B**

wobei  $R^x$  und  $R^y$  wie oben definiert sind;  $R^1$  aus Cl, F,  $CF_3$ , CN und  $NO_2$  ausgewählt ist; und ein bis drei Substituenten ist, die unabhängig aus H, Cl, F,  $CF_3$ ,  $NO_2$  und CN ausgewählt sind; vorausgesetzt dass  $R^1$  und  $R^7$  nicht gleichzeitig Cl sind. Beispiele für Verbindungen der Formel B sind unten dargestellt:

**B1****B2****B3****B4****B5****B6****B7****B8****B9****B10****B11****B12**

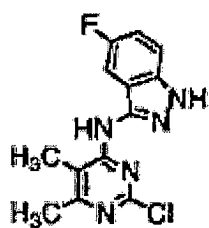
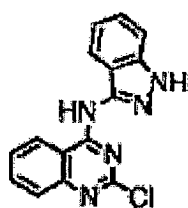
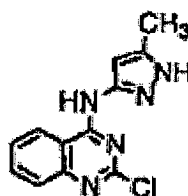
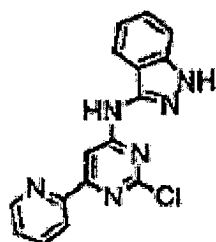
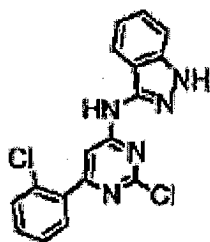
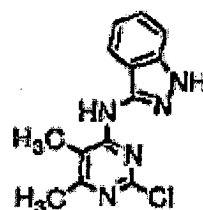
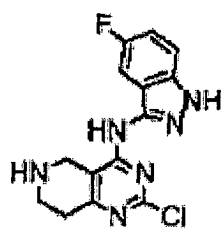
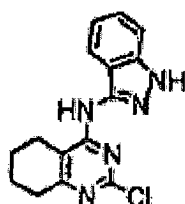
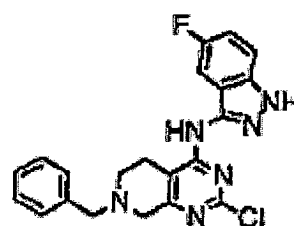
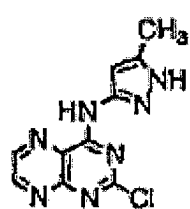
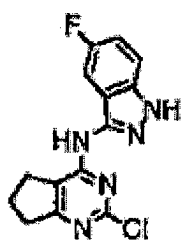
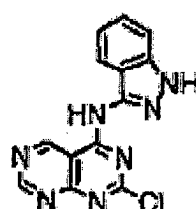
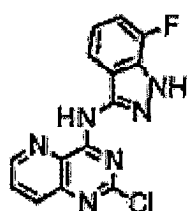
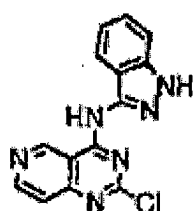
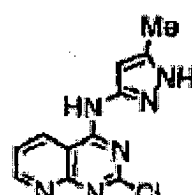
**B13****B14****B15****B16****B17****B18****B19****B20**

[0181] Ein weiterer Aspekt, der keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, betrifft Verbindungen der Formel C:

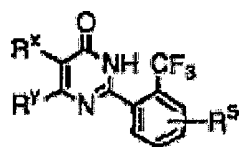


wobei  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^2$  und  $R^2$  wie oben definiert sind. Beispiele für Verbindungen der Formel C sind unten gezeigt:

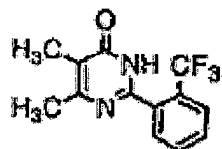
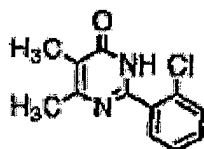
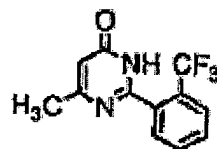
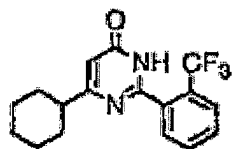
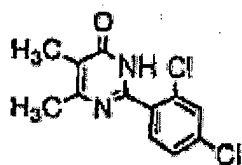
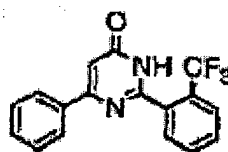
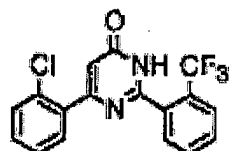
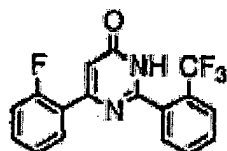
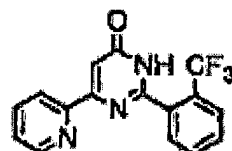
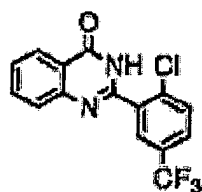
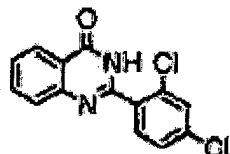
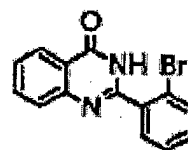
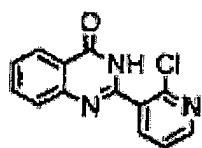
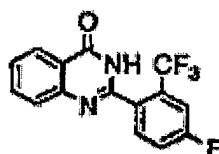
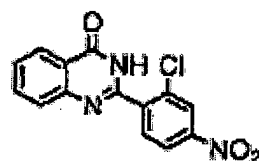


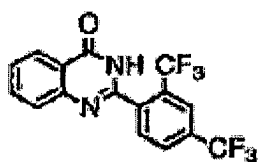
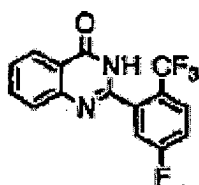
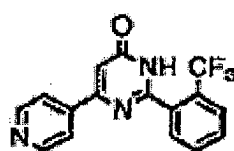
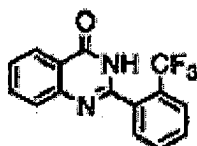
**C1****C2****C3****C4****C5****C6****C7****C8****C9****C10****C11****C12****C13****C14****C15**

[0182] Ein weiterer Aspekt, der keinen Aspekt dieser Erfindung darstellt, betrifft Verbindungen der Formel D:

**D**

wobei  $R^5$ ,  $R^x$  und  $R^y$  wie oben definiert sind. Beispiele für Verbindungen der Formel D und anderer nützlicher Pyrimidinon-Zwischenprodukte sind unten gezeigt:

**D1****D2****D3****D4****D5****D6****D7****D8****D9****D10****D11****D12****D13****D14****D15**

**D16****D17****D18****D20**

**[0183]** Damit die hierin beschriebene Erfindung besser verständlich wird, sind die folgenden Beispiele angeführt. Es ist selbstverständlich, dass diese Beispiele ausschließlich der Veranschaulichung dienen und nicht dahingehend auszulegen sind, dass sie diese Erfindung in jeglicher Weise eingrenzen.

#### SYNTHESEBEISPIELE

**[0184]** Bei der Analyse der Verbindungen wurden folgende HPLC-Verfahren wie in den nachstehenden Synthesebeispielen erläutert verwendet. Die Bezeichnung „Rt“ steht, wie hierin verwendet, für die bei Verwendung der genannten HPLC-Verfahren für die Verbindung ermittelte Retentionszeit.

##### HPLC-Verfahren A:

Säule: C18, 3  $\mu$ m, 2,1  $\times$  50 mm, „Lighting“ von Jones Chromatography.

Gradient: 100% Wasser (enthält 1% Acetonitril, 0,1%) auf 100% Acetonitril (enthält 0,1% TFA), über 4,0 min., gehalten bei 100% Acetonitril für 1,4 min, Rückkehr zu

Anfangsbedingungen: Gesamtlaufzeit: 7,0 min. Flussrate 0,8 ml/min

##### HPLC-Verfahren B:

Säule: C18, 5  $\mu$ m, 4,6  $\times$  150 mm, „Dynamax“ von Rainin.

Gradient: 100% Wasser (enthält 1% Acetonitril, 0,1% TFA) auf 100% Acetonitril (enthält 0,1% TFA) über 20 min, bei 100% Acetonitril für 7 min gehalten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 31,5 min.

Flussrate: 1,0 ml/min.

##### HPLC-Verfahren C:

Säule: Cyano, 5  $\mu$ m, 4,6  $\times$  150 mm, „Microsorb“ von Varian.

Gradient: 99% Wasser (0,1% TFA), 1% Acetonitril (enthält 0,1% TFA) auf 50% Wasser (0,1% TFA), 50% Acetonitril (enthält 0,1% TFA) über 20 min., gehalten für 8,0 min. und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 30 min. Flussrate 1,0 ml/min.

##### HPLC-Verfahren D:

Säule: Waters (YMC) ODS-AQ 2,0  $\times$  50 mm, S5, 120 Å.

Gradient: 90% Wasser (0,2% Ameisensäure), 10% Acetonitril (enthält 0,1% Ameisensäure) auf 10% Wasser (0,1% Ameisensäure), 90% Acetonitril (0,1% Ameisensäuregehalt) über 5,0 min., für 0,8 min. gehalten, und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 7,0 min.

Flussrate: 1,0 ml/min.

##### HPLC-Verfahren E:

Säule: 50  $\times$  2,0 mm Hypersil C18 BDS; 5  $\mu$ m

Gradient: Elution 100% Wasser (0,1% TFA) auf 5% Wasser (0,1% TFA), 95% Acetonitril (enthält 0,1% TFA) über 2,1 min., nach 2,3 min. Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtdauer 7,0 min.  
 Flussrate: 1,0 ml/min.

## BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

**[0185]** Die Aktivität der Verbindungen als Proteinkinaseinhibitoren kann in vitro, in vivo oder in einer Zelllinie untersucht werden. Zu in vitro-Untersuchungen zählen Untersuchungen, die die Hemmung entweder der Phosphorylierungsaktivität oder der ATPase-Aktivität der aktivierten Proteinkinase bestimmen. Alternierende in vitro-Untersuchungen quantifizieren die Fähigkeit des Inhibitors die Proteinkinase zu binden. Die Inhibitorbindung kann durch radioaktives Markieren des Inhibitors vor dem Binden, Isolieren des Inhibitor-Proteinkinase-Komplexes und Bestimmen der Menge an gebundener radioaktiver Markierung gemessen werden. Wahlweise kann die Inhibitorbindung anhand eines Kompetitionsexperiments bestimmt werden, bei dem neue Inhibitoren mit der an bekannte Radioliganden gebundenen Proteinkinase inkubiert werden.

### BIOLOGISCHES UNTERSUCHUNGSBEISPIEL 1

#### K<sub>i</sub>-BESTIMMUNG FÜR DIE HEMMUNG VON GSK-3

**[0186]** Verbindungen wurden mittels eines standardmäßig gekoppelten Enzymsystems auf ihre Fähigkeit zur Hemmung der Aktivität von GSK-3 $\beta$  (AA 1-420) hin untersucht (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249). Die Reaktionen wurden in einer Lösung aus 100 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM NaCl, 300  $\mu$ M NADH, 1 mM DTT und 1,5% DMSO durchgeführt. Die Substratendkonzentrationen in der Untersuchung waren 20  $\mu$ M ATP (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) und 300  $\mu$ M Peptid (HSSPHQS (PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Die Reaktionen wurden bei 30°C und 20 nM GSK-3 $\beta$  durchgeführt. Die Endkonzentrationen der Bestandteile des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300  $\mu$ M NADH, 30  $\mu$ g/ml Pyruvatkinase und 10  $\mu$ g/ml Lactatdehydrogenase.

**[0187]** Eine Untersuchungsstammpufferlösung wurde hergestellt, die alle oben aufgeführten Reagenzien mit Ausnahme von ATP und der betreffenden Testverbindung enthält. Die Untersuchungsstammpufferlösung (175  $\mu$ l) wurde in einer 96 Kammer Mikrotiterplatte mit 5  $\mu$ l der betreffenden Testverbindung, mit Endkonzentrationen im Bereich von 0,002  $\mu$ M bis 30  $\mu$ M, bei 30°C für 10 min inkubiert. Meist wurde eine 12-Punkt-Titration durchgeführt, indem Reihenverdünnungen (von 10 mM Verbindungsstammlösungen) mit DMSO der Testverbindungen in Tochterplatten hergestellt wurden. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 20  $\mu$ l ATP (Endkonzentration 20  $\mu$ M) ausgelöst. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden über einen Zeitraum von 10 min. bei 30°C mittels eines Molecular Devices Spectramax Mikrotiterplattenlesers (Sunnyvale, CA) erhalten. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

### BIOLOGISCHES UNTERSUCHUNGSBEISPIEL 2

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

**[0188]** Verbindungen wurden in der folgenden Weise mittels einer Standard-gekoppelten Enzymuntersuchung auf ihre Fähigkeit, die Aurora-2 zu inhibieren, durchsucht. (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249).

**[0189]** Zu einer Untersuchungsstammpufferlösung, die 0,1 M HEPES 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvatkinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 40 mM ATP und 800  $\mu$ M Peptid (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthält, wurde eine DMSO-Lösung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einer Endkonzentration von 30  $\mu$ M hinzugegeben. Die resultierende Mischung wurde 10 min bei 30°C inkubiert. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10  $\mu$ l der Aurora-2-Stammlösung ausgelöst, um in der Untersuchung eine Endkonzentration von 70 nM zu ergeben. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden durch die Überwachen der Absorbanz bei 340 nm über eine Ablesezeit von 5 Minuten bei 30°C mittels eines BioRad Ultramark Mikrotiterplattenlesers (Hercules, CA) ermittelt. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

### BIOLOGISCHES UNTERSUCHUNGSBEISPIEL 3

#### CDK-2-INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

**[0190]** Verbindungen wurden in der folgenden Weise mittels einer Standard gekoppelten Enzymuntersu-

chung auf ihre Fähigkeit, die CDK-2 zu inhibieren, durchsucht. (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249).

**[0191]** Zu einer Untersuchungsstammplüferröfung, die aus 0,1 M HEPES 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvatkinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 100 mM ATP und 100 µM Peptid (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthält, wurde eine DMSO-Löfung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einer Endkonzentration von 30 µM hinzugegeben. Die resultierende Mischung wurde 10 min bei 30°C inkubiert.

**[0192]** Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 µL einer CDK-2/Cyclin-A-Stammlöfung ausgelöst, um in der Untersuchung eine Endkonzentration von 25 nM zu ergeben. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden durch Überwachen der Absorbanz bei 340 nm über eine Lesezeit von 5 min. bei 30°C mittels eines BioRad Ultramark Mikrotiterplattenlesers (Hercules, CA, USA) ermittelt. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

#### BIOLOGISCHES UNTERSUCHUNGSBEISPIEL 4

##### ERK-INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

**[0193]** Verbindungen wurden anhand einen gekoppelten enzymatischen spektrophotometrischen Untersuchung (Fox et al, (1998) Protein Sci 7, 2249) auf ihre Fähigkeit zur Hemmung von ERK2 hin untersucht. Bei dieser Untersuchung wurde eine feste Konzentration des aktivierten ERK2 (10 nM) mit verschiedenen Konzentrationen der Verbindung in DMSO (2,5%) für 10 min. bei 30°C in 0,1 M HEPES-Puffer, pH 7,5, welcher 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200 µM NADH, 150 µg/mL Pyruvatkinase, 50 µg/mL Lactatdehydrogenase und 200 µM Erktide-Peptid enthält, inkubiert. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 65 µM ATP ausgelöst. Die Abnahmegeschwindigkeit der Absorbanz bei 340 nm wurde überwacht. Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als Funktion der Inhibitorkonzentration bewertet.

#### BIOLOGISCHES UNTERSUCHUNGSBEISPIEL 5

##### AKT-INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

**[0194]** Verbindungen wurden mittels einer standardmäßig gekoppelten Enzymuntersuchung auf ihre Fähigkeit, die AKT zu inhibieren, durchsucht (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Die Untersuchungen wurden in einer Mischung aus 100 mM HEPES 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM NaCl, 1 mM DTT und 1,5% DMSO durchgeführt. Die Substrat-Endkonzentrationen in der Untersuchung waren 170 µM ATP (Sigma Chemicals) und 200 µM Peptid (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Die Untersuchungen wurden bei 30°C und 45 nM AKT durchgeführt. Die Endkonzentrationen der Bestandteile des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 µM NADH, 30 µg/ml Pyruvatkinase und 10 µg/ml Lactatdehydrogenase.

**[0195]** Eine Untersuchungsstammplüferröfung wurde hergestellt, die alle oben angeführten Reagenzien mit Ausnahme von AKP, DTT und der betreffenden Testverbindung enthielt. 56 µl der Stammlöfung wurden in eine 384 Mikrotiterplatte gegeben, anschließend wurde 1 µl einer 2 mM DMSO-Stammlöfung hinzugegeben, die die Testverbindung enthält (Endkonzentration der Verbindung 30 µM). Die Platte wurde für etwa 10 min bei 30°C vorinkubiert und die Reaktion durch die Zugabe von 10 µl Enzym (Endkonzentration 45 nM) und 1 mM DTT ausgelöst. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden über eine Lesezeit von 5 min bei 30°C mittels eines BioRad Ultramark Mikrotiterplattenlesers (Hercules, CA) ermittelt. Verbindungen, bei denen sich verglichen mit Standardkammern, die die Untersuchungsmischung und DMSO ohne Testverbindung enthielten, eine Hemmung von mehr als 50% feststellen ließ, wurden zur Ermittlung der IC<sub>50</sub>-Werte titriert.

#### BIOLOGISCHES UNTERSUCHUNGSBEISPIEL 6

##### SRC-INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

**[0196]** Die Verbindungen wurden entweder mittels einer Radioaktivitätsuntersuchung oder einer spektrophotometrischen Untersuchung als Inhibitoren menschlicher Src-Kinase evaluiert.

##### Src-Inhibierungsuntersuchung A: Radioaktivitätsbasierende Untersuchung

**[0197]** Die Verbindungen wurden auf ihre Eignung als Inhibitoren rekombinanter menschlicher Src-Kinase mit voller Länge (von Upstate Biotechnology, Kat.-Nr. 14-117), die aus Baculoviruszellen gewonnen und gereinigt

wurde, hin untersucht. Die Src-Kinase Aktivität wurde überwacht, indem der Einbau von  $^{33}\text{P}$  aus ATP in das Tyrosin eines beliebigen poly-Glu-Tyr-Polymer-Substrats mit der Zusammensetzung Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, Kat.-Nr. P-0275) verfolgt wurde. Die Endkonzentrationen der Untersuchungsbestandteile waren wie folgt: 0,05 M HEPES, pH 7,6, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2 mM DTT, 0,25 mg/ml BSA, 10  $\mu\text{M}$  ATP (1–2  $\mu\text{Ci}$   $^{33}\text{P}$ -ATP pro Reaktion), 5 mg/ml Poly-Glu-Tyr sowie 1–2 Einheiten rekombinanter menschlicher Src-Kinase. In einer typischen Untersuchung wurden alle Reaktionsbestandteile mit Ausnahme von ATP vorgemischt und in die Kammern von Mikrotiterplatten aliquotiert. In DMSO aufgelöste Inhibitoren wurden zu den Kammern hinzugegeben, so dass sich eine Endkonzentration von 2,5% ergab. Die Mikrotiterplatte wurde 10 min bei 30°C inkubiert, bevor die Reaktion mit  $^{33}\text{P}$ -ATP ausgelöst wurde. Nach 20-minütiger Reaktion wurden die Reaktionen mit 150  $\mu\text{l}$  10%-iger Trichloressigsäure (TCA), die 20 mM  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  enthält, gelöscht. Anschließend wurden die gelöschten Proben auf eine auf einem Vakuumverteiler angebrachte Filterplatte mit 96 Kammern (Whatman, UNI-Filter GF/F Glasfaserfilter, Kat.-Nr. 7700-3310) gegeben. Die Filterplatten wurden viermal mit 10%-iger TCA, die 20 mM  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  enthält, und anschließend viermal mit Methanol gewaschen. Daraufhin wurden in jede Kammer 200  $\mu\text{l}$  Szintillationsflüssigkeit hinzugegeben. Die Platten wurden versiegelt, und die Menge an Radioaktivität, die mit den Filtern assoziiert ist, wurde auf einem TopCount Szintillationszähler quantifiziert. Die eingebaute Radioaktivität wurde als Funktion der Inhibitorkonzentration graphisch dargestellt. Zur Ermittlung der  $K_i$ -Werte für die Verbindung wurden die Daten an ein Kompetitions-hemmungskinetikmodell angepasst.

#### Src-Inhibierungsuntersuchung B: Spektrophotometrische Untersuchung

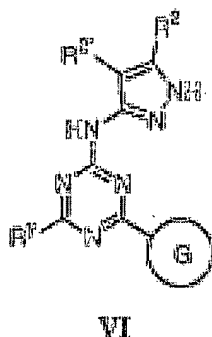
**[0198]** Das aus ATP durch die von der menschlichen rekombinanten Src-Kinase katalysierte Phosphorylierung von poly-Glu-Tyr-Substrat erzeugte ADP wurde mittels einer gekoppelten Enzymuntersuchung quantifiziert (Fox et al., (1998) Protein Sci 7, 2249). In dieser Untersuchung wird für jedes im Rahmen der Kinasereaktion erzeugte ADP-Molekül ein Molekül NADH zu NAD oxidiert. Das Verschwinden von NADH kann bequem bei 340 nm verfolgt werden.

**[0199]** Die Endkonzentrationen der Untersuchungsbestandteile waren wie folgt: 0,025 M HEPES, pH 7,6, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2 mM DTT, 0,25 mg/ml poly-Glu-Tyr und 25 nM rekombinante menschliche Src-Kinase. Die Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200  $\mu\text{M}$  NADH, 30  $\mu\text{g/ml}$  Pyruvatkinase und 10  $\mu\text{g/ml}$  Lactatdehydrogenase.

**[0200]** In einer typischen Untersuchung wurden alle Reaktionsbestandteile mit Ausnahme von ATP vorgemischt und in die Kammern von Mikrotiterplatten aliquotiert. In DMSO aufgelöste Inhibitoren wurden in die Kammern hinzugegeben, so dass sich eine DMSO-Endkonzentration von 2,5% ergab. Die Mikrotiterplatte wurde 10 min bei 30°C inkubiert, bevor die Reaktion mit 100  $\mu\text{M}$  ATP ausgelöst wurde. Die bei 340 nm mit der Zeit auftretende Absorbanzänderung – die Reaktionsgeschwindigkeit – wurde auf einem Molecular Device Plattenleser überwacht. Zur Ermittlung der  $K_i$ -Werte für die Verbindung wurden die Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration an ein Kompetitions-hemmungskinetikmodell angepasst.

#### Patentansprüche

##### 1. Verbindung der Formel VI:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinylring ausgewählt ist, wobei der genannte Ring C ein oder zwei Orthosubstituenten hat, die unabhängig voneinander aus  $-\text{R}^1$  ausgewählt sind, eine Nichtorthokohlenstoffposition an Ring C gegebenenfalls und unabhängig durch  $-\text{R}^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls, mit ihren dazwischenliegenden Ato-

men zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome hat, welche aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der genannte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo; Oxo oder  $-R^8$  substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der genannte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ring-Heteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an einem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem substituierbarem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

$R^1$  aus -Halo, -CN,  $-NO_2$ , T-V- $R^6$ , Phenyl, 5–6-gliedrigem Heteroarylring, 5–6-gliedrigem Heterocyclylring oder aliphatischer  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, wobei die genannten Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig voneinander aus Halo, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die genannte aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, den genannten Ring bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

$R^V$  T- $R^3$  ist;

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

$R^2$  und  $R^2$  unabhängig voneinander aus -R, -T-W- $R^6$  ausgewählt sind, oder  $R^2$  und  $R^2$ , mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der 0–3 Ring-Heteroatome hat, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten kondensierten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet ist, durch Halo, Oxo, -CN,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder -V- $R^6$  substituiert ist, und jedes substituierbare Stickstoffatom am genannten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet ist, durch  $R^4$  substituiert ist;

$R^3$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphath,  $C_{3-10}$ -Carbocyclyl,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome hat, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome hat, ausgewählt ist; jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphath,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;

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

jedes  $R^5$  unabhängig aus -R, -Halo, -OR,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ , -CN,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ , -SR,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$ -Aliphath),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  ausgewählt ist, oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um den genannten Ring zu bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

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

W  $-C(R^6)_2O$ -,  $-C(R^6)_2S$ -,  $-C(R^6)_2SO$ -,  $-C(R^6)_2SO_2$ -,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)$ -, -CO-,  $-CO_2$ -,  $-C(R^6)_2OC(O)$ -,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$ -,  $-C(R^6)=NN(R^6)$ -,  $-C(R^6)=N-O$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$  oder  $-CON(R^6)$  ist;

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

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

jedes  $R^8$  unabhängig aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)N(R^6)_2$ , -CN,  $-NO_2$ ,  $-CON(R^6)_2$  oder  $CO_2R^6$  gewählt ist zur Verwendung bei der Hemmung von GSK-3- oder Aurora-Aktivität in einem Patienten

und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocyclyl-, Carbocyclyl- und Alkylidenkettengruppen gegebenenfalls substituiert sind.

2. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe gewählt sind, welche aus folgendem besteht:

(a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylring ausgewählt ist; und  $R^1$  -Halo, eine gege-

benenfalls substituierte aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl,  $-\text{COR}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$  oder  $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$  ist oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolinyl-, Chinolinyl- oder Naphthylring ausgewählt ist;

(b)  $\text{R}^y$  ist  $\text{T-R}^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist; und

(c)  $\text{R}^2$  ist Wasserstoff, und  $\text{R}^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

### 3. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei:

(a) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylring ausgewählt ist, und  $\text{R}^1$  -Halo, eine gegebenenfalls substituierte aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl,  $-\text{COR}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$  oder  $\text{NHSO}_2\text{R}^6$  ist; oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolinyl-, Chinolinyl- oder Naphthylring ausgewählt ist;

(b)  $\text{R}^y$   $\text{T-R}^3$  ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist; und

(c)  $\text{R}^2$  Wasserstoff ist und  $\text{R}^2$  Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe ist, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

### 4. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe gewählt sind, welche aus folgendem besteht:

(a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $\text{R}^1$  ist -Halo, eine aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, haloaliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl oder -CN; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

(b)  $\text{R}^y$  ist  $\text{T-R}^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $\text{R}^3$  ist eine gegebenenfalls substituierte Gruppe, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphat,  $C_{3-6}$ -Carbocyclyl,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;

(c)  $\text{R}^2$  ist Wasserstoff, und  $\text{R}^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe, die aus Aryl ausgewählt ist, oder eine aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe, oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und

(d) Ring D ist durch Oxo oder  $\text{R}^5$  substituiert, wobei jedes  $\text{R}^5$  unabhängig aus -Halo, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , gegebenenfalls substituierter aliphatischer  $C_{1-6}$ -Gruppe, -OR,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  oder  $\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  ausgewählt ist.

### 5. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei:

(a) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $\text{R}^1$  -Halo, eine haloaliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, eine aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl oder -CN ist; oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

(b)  $\text{R}^y$   $\text{T-R}^3$  ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $\text{R}^3$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphat,  $C_{1-6}$ -Carbocyclyl,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;

(c)  $\text{R}^2$  Wasserstoff ist und  $\text{R}^2$  Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe ist, die aus Aryl oder einer aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und

(d) Ring D ist durch Oxo oder  $\text{R}^5$  substituiert, wobei jedes  $\text{R}^5$  unabhängig aus -Halo, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , gege-



benenfalls substituierter aliphatischer  $C_{1-6}$ -Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R ausgewählt ist.

6. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

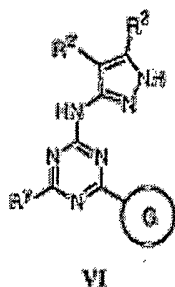
- (a) R<sup>y</sup> ist T-R<sup>3</sup>, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und R<sup>3</sup> ist eine gegebenenfalls substituierte Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub>-Aliphat, C<sub>3-6</sub>-Carbocyclyl, Phenyl oder einem 5-6-gliedrigen Heteroaryl- oder Heterocyclylring ausgewählt ist;
- (b) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und R<sup>1</sup> -Halo, eine aliphatische C<sub>1-4</sub>-Gruppe, die gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder -CN ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;
- (c) R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls mit -Halo, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>1-4</sub>-Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CO(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) substituiert ist, wobei das (C<sub>1-4</sub>-Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und
- (d) Ring D ist durch Oxo oder R<sup>5</sup> substituiert, wobei jedes R<sup>5</sup> unabhängig aus -Cl, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), -N(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), -O(C<sub>1-4</sub>-Aliphat)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-Aliphat und -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Aliphat) ausgewählt ist.

7. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei:

- (a) R<sup>y</sup> T-R<sup>3</sup> ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und R<sup>3</sup> eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus C<sub>1-6</sub>-Aliphat, C<sub>3-6</sub>-Carbocyclyl, Phenyl oder einem 5-6-gliedrigen Heteroaryl- oder Heterocyclylring ausgewählt ist;
- (b) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und R<sup>1</sup> -Halo, eine aliphatische C<sub>1-4</sub>-Gruppe, die gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder -CN ist; oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperadinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;
- (c) R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls mit -Halo, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>1-4</sub>-Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CO(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) substituiert ist, wobei das (C<sub>1-4</sub>-Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und
- (d) Ring D durch Oxo oder R<sup>5</sup> substituiert ist, wobei jedes R<sup>5</sup> unabhängig aus -Cl, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), -N(C<sub>1-4</sub>-Aliphat)<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Aliphat), C<sub>1-4</sub>-Aliphat und -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Aliphat) ausgewählt ist.

8. Verbindung zur Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1-7, wobei die genannte Verbindung die GSK-3-Aktivität hemmt.

9. Verbindung der Formel VI:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinylring ausgewählt ist, wobei der genannte Ring C ein oder zwei Orthosubstituenten hat, die unabhängig voneinander aus -R<sup>1</sup> ausgewählt sind, eine Nichtorthokohlenstoffposition an Ring C gegebenenfalls und unabhängig durch -R<sup>5</sup> substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls, mit ihren dazwischenliegenden Ato-

men zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome hat, welche aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der genannte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder  $-R^8$  substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der genannte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ring-Heteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an einem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem substituierbarem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist  $-R^5$  an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

$R^1$  aus  $-Halo$ ,  $-CN$ ,  $NO_2$ ,  $T-V-R^6$ , Phenyl, 5–6-gliedrigem Heteroarylring, 5–6-gliedrigem Heterocyclylring oder aliphatischer  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, wobei die genannten Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig voneinander aus Halo, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die genannte aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, den genannten Ring bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

$R^V$   $T-R^3$  ist;

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

$R^2$  und  $R^2$  unabhängig voneinander aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  ausgewählt sind, oder  $R^2$  und  $R^2$  mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der 0–3 Ring-Heteroatome hat, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten kondensierten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet ist, durch Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $-V-R^6$  substituiert ist, und jedes substituierbare Stickstoffatom am genannten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet ist, durch  $R^4$  substituiert ist;

$R^3$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphath,  $C_{3-10}$ -Carbocyclyl,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome hat, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome hat, ausgewählt ist; jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphath,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;

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

jedes  $R^5$  unabhängig aus  $-R$ ,  $-Halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$ -Aliphath),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  ausgewählt ist, oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um den genannten Ring zu bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

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

W  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)_2OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  oder  $-CON(R^6)-$  ist;

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

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

jedes  $R^8$  unabhängig aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)N(R^6)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CON(R^6)_2$  oder  $-CO_2R^6$  ausgewählt ist, zur Verwendung bei der Behandlung einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem GSK-3-Hemmstoff gelindert wird.

10. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

(a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylring ausgewählt ist, und  $R^1$  ist  $-Halo$ , eine gegebenenfalls substituierte aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl,  $-COR^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NHCOR^6$ ,  $-OC(O)NH_2$  oder  $NHSO_2R^6$ , oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter

Ring, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolinyl-, Chinolinyl- oder Naphthylring ausgewählt ist;

(b)  $R^y$  ist  $T-R^{3'}$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist; und

(c)  $R^2$  ist Wasserstoff und  $R^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

11. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 10, wobei

(a) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylring ausgewählt ist, und  $R^7$  -Halo, eine gegebenenfalls substituierte aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl,  $-\text{COR}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$  oder  $\text{NHSO}_2\text{R}^6$  ist, oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolinyl-, Chinolinyl- oder Naphthylring ausgewählt ist;

(b)  $R^y$   $T-R^{3'}$  ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist;

(c)  $R^2$  Wasserstoff ist und  $R^2$  Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe ist, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder  $R^2$  und  $R^2$  mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

12. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 10, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche aus folgendem besteht:

(a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $R^1$  -Halo, eine haloaliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, eine aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl oder  $-\text{CN}$  ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

(b)  $R^y$  ist  $T-R^{3'}$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^{3'}$  ist eine gegebenenfalls substituierte Gruppe, die aus  $C_{3-6}$ -Carbocyclyl,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;

(c)  $R^2$  ist Wasserstoff, und  $R^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe, die aus Aryl oder einer aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und

(d) Ring D ist durch Oxo oder  $R^5$  substituiert, wobei jedes  $R^5$  unabhängig aus -Halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , gegebenenfalls substituierter aliphatischer  $C_{1-6}$ -Gruppe,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  oder  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  ausgewählt ist.

13. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 12, wobei:

(a) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $R^1$  -Halo, eine haloaliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, eine aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl oder  $-\text{CN}$  ist; oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

(b)  $R^y$   $T-R^{3'}$  ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^{3'}$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphat,  $C_{3-6}$ -Carbocyclyl,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;

(c)  $R^2$  Wasserstoff ist und  $R^2$  Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe ist, die aus Aryl oder einer aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder  $R^2$  und  $R^2$  mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und

(d) Ring D ist durch Oxo oder  $R^5$  substituiert, wobei jedes  $R^5$  unabhängig aus -Halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , gegebenenfalls substituierter aliphatischer  $C_{1-6}$ -Gruppe,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  oder  $\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  ausgewählt ist.

14. Verbindung zur Verwendung nach Anspruch 12, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

- (a)  $R^y$  ist  $T-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  ist eine gegebenenfalls substituierte Gruppe, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphät,  $C_{3-6}$ -Carbocyclyl, Phenyl oder einem 5–6-gliedrigen Heteroaryl- oder Heterocyclylring ausgewählt ist;
- (b) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $R^1$  ist -Halo, eine aliphatische  $C_{1-4}$ -Gruppe, die gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder -CN; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;
- (c)  $R^2$  und  $R^2$  sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, umbilden einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls mit -Halo,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-C_{1-4}$ -Haloalkyl,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-CO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-NHC(O)(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-C(O)NH_2$  oder  $-CO(C_{1-4}$ -Alkyl) substituiert ist, wobei das ( $C_{1-4}$ -Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und
- (d) Ring D durch Oxo oder  $R^5$  substituiert ist, wobei jedes  $R^5$  unabhängig aus -Cl, -F, -CN,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ -Aliphät),  $-N(C_{1-4}$ -Aliphät),  $-O(C_{1-4}$ -Aliphät),  $C_{1-4}$ -Aliphät und  $-CO_2(C_{1-4}$ -Aliphät) ausgewählt ist.

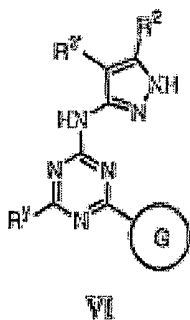
15. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei:

- (a)  $R^y$   $T-R^3$  ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphät,  $C_{3-6}$ -Carbocyclyl, Phenyl oder einem 5–6-gliedrigen Heteroaryl- oder Heterocyclylring ausgewählt ist;
- (b) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $R^1$  -Halo, eine aliphatische  $C_{1-4}$ -Gruppe, die gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder -CN ist; oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;
- (c)  $R^2$  und  $R^2$  mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls mit -Halo,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-C_{1-4}$ -Haloalkyl,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-CO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-NHC(O)(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-C(O)NH_2$  oder  $-CO(C_{1-4}$ -Alkyl) substituiert ist, wobei das ( $C_{1-4}$ -Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und
- (d) Ring D durch Oxo oder  $R^5$  substituiert ist, wobei jedes  $R^5$  unabhängig aus -Cl, -F, -CN,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ -Aliphät),  $-N(C_{1-4}$ -Aliphät),  $-O(C_{1-4}$ -Aliphät),  $C_{1-4}$ -Aliphät und  $-CO_2(C_{1-4}$ -Aliphät) ausgewählt ist.

16. Verbindung zur Verwendung gemäß einem der Ansprüche 9–15, die weiters einen zweiten therapeutischen Wirkstoff enthält.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 9 bis 15 zur Verwendung bei der Behandlung von Diabetes, der Alzheimerkrankheit oder Schizophrenie.

18. Verbindung der Formel VI:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinylring ausgewählt ist, wobei der genannte Ring C ein oder zwei Orthosubstituenten hat, die unabhängig voneinander aus  $-R^1$  ausgewählt sind, eine Nichtortho-Kohlenstoffposition an Ring C gegebenenfalls und unabhängig durch  $R^5$  substi-

tuiert ist und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome hat, welche aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der genannte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert ist;

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

R<sup>1</sup> aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5–6-gliedrigem Heteroarylring, 5–6-gliedrigem Heterocyclylring oder aliphatischer C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, wobei die genannten Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig voneinander aus Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die genannte aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, den genannten Ring bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

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

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

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

R<sup>3</sup> aus einer gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt ist, die aus C<sub>1-6</sub>-Aliphath, C<sub>3-10</sub>-Carbocyclyl, C<sub>6-10</sub>-Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome hat, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome hat, ausgewählt ist;

jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus C<sub>1-6</sub>-Aliphath, C<sub>6-10</sub>-Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;

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

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

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

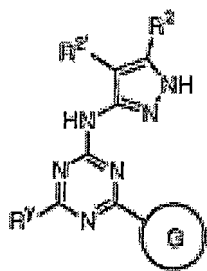
W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2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

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

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

jedes R<sup>8</sup> unabhängig aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-4</sub>-Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> ausgewählt ist zur Verwendung bei der Verstärkung der Glycogensynthese in einem Patienten.

#### 19. Verbindung nach Formel VI:



VI

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei  
G Ring C oder Ring D ist;

Ring C aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinylring ausgewählt ist, wobei der genannte Ring C ein oder zwei Orthosubstituenten hat, die unabhängig voneinander aus -R¹ ausgewählt sind, eine Nichtortho-Kohlenstoffposition an Ring C gegebenenfalls und unabhängig durch R⁵ substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten oder teilweisen ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome hat, welche aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der genannte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R⁸ substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der genannte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ring-Heteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an einem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R⁵ und an jedem substituierbarem Ringstickstoff durch -R⁴ substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R⁵ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

R¹ aus -Halo, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, Phenyl, 5–6-gliedrigem Heteroarylring, 5–6-gliedrigem Heterocyclylring oder aliphatischer C₁–₆-Gruppe ausgewählt ist, wobei die genannten Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig voneinander aus Halo, Oxo oder -R⁸ ausgewählt sind, wobei die genannte aliphatische C₁–₆-Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder R¹ und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, den genannten Ring bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

R³ T-R³ ist;

T eine Valenzbindung oder eine C₁–₄-Alkylidenkette ist;

R² und R²' unabhängig voneinander aus -R, -T-W-R⁶ ausgewählt sind, oder R² und R²', mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der 0–3 Ring-Heteroatome hat, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten kondensierten Ring, der durch R² und R²' gebildet ist, durch Halo, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷ oder -V-R⁶ substituiert ist, und jedes substituierbare Stickstoffatom am genannten Ring, der durch R² und R²' gebildet ist, durch R⁴ substituiert ist;

R³ eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus C₁–₆-Aliphath, C₃–₁₀-Carbocyclyl, C₆–₁₀-Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome hat, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome hat, ausgewählt ist;

jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus C₁–₆-Aliphath, C₆–₁₀-Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;

jedes R⁴ unabhängig aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁–₆-Aliphath), -CON(R⁷)₂ oder -SO₂R⁷ ausgewählt ist, oder zwei R⁴ am selben Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁵ unabhängig aus -R, -Halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁–₆-Aliphath), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂ ausgewählt ist, oder R⁵ und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um den genannten Ring zu bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

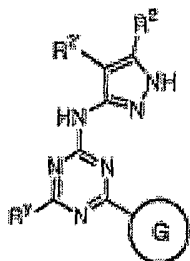
V -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- oder -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- ist;

W -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)₂OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- oder -CON(R⁶)- ist;

jedes R⁶ unabhängig aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C₁–₄-Gruppe gewählt

ist, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–6gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;  
jedes  $R^7$  unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe gewählt ist, oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;  
jedes  $R^8$  unabhängig aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)N(R^6)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CON(R^6)_2$  oder  $CO_2R^6$  zur Verwendung bei der Senkung der Blutglucosespiegel in einem Patienten ausgewählt ist.

## 20. Verbindung der Formel VI:



VI

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinylring ausgewählt ist, wobei der genannte Ring C ein oder zwei Orthosubstituenten hat, die unabhängig voneinander aus  $-R^1$  ausgewählt sind, eine Nichtorthokohlenstoffposition an Ring C gegebenenfalls und unabhängig durch  $-R^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome hat, welche aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der genannte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder  $-R^8$  substituiert ist;

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

$R^1$  aus  $-Halo$ ,  $-CN$ ,  $NO_2$ ,  $T-V-R^6$ , Phenyl, 5–6-gliedrigem Heteroarylring, 5–6-gliedrigem Heterocyclring oder aliphatischer  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, wobei die genannten Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig voneinander aus Halo, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die genannte aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, den genannten Ring bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

$R^3$   $T-R^3$  ist;

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

$R^2$  und  $R^2'$  unabhängig voneinander aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  ausgewählt sind, oder  $R^2$  und  $R^2'$ , mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der 0–3 Ring-Heteroatome hat, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten kondensierten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2'$  gebildet ist, durch Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $-V-R^6$  substituiert ist, und jedes substituierbare Stickstoffatom am genannten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2'$  gebildet ist, durch  $R^4$  substituiert ist;

$R^3$  aus einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphat,  $C_{3-10}$ -Carbocycl-,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome hat, oder einem Heterocyclring, der 5–10 Ringatome hat, ausgewählt ist;

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

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

jedes  $R^5$  unabhängig aus  $-R$ ,  $-Halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,

$-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituierter  $\text{C}_{1-6}$ -Aliphath),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  oder  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$  ausgewählt ist, oder  $\text{R}^5$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um den genannten Ring zu bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

V  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$  oder  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$  ist;

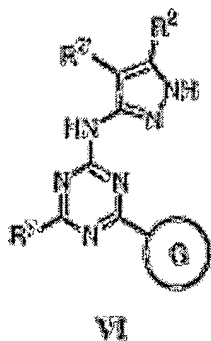
W  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$  oder  $-\text{CON}(\text{R}^6)-$  ist;

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

jedes  $\text{R}^7$  unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe gewählt ist, oder zwei  $\text{R}^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes  $\text{R}^8$  unabhängig aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $\text{C}_{1-4}$ -Gruppe,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{SR}^6$ ,  $-\text{COR}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$  oder  $\text{CO}_2\text{R}^6$  zur Verwendung bei der Hemmung der Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein in einem Patienten ausgewählt ist.

## 21. Verbindung der Formel VI:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinylring ausgewählt ist, wobei der genannte Ring C ein oder zwei Orthosubstituenten hat, die unabhängig voneinander aus  $-\text{R}^1$  ausgewählt sind, eine Nichtorthokohlenstoffposition an Ring C gegebenenfalls und unabhängig durch  $-\text{R}^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome hat, welche aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der genannte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder  $-\text{R}^8$  substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl- oder Carbocycl- ausgewählt ist, wobei der genannte Heteroaryl- oder Heterocycl- ring 1–4 Ring-Heteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an einem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-\text{R}^5$  und an jedem substituierbarem Ringstickstoff durch  $-\text{R}^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-\text{R}^5$  an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

$\text{R}^1$  aus  $-\text{Halo}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{T-V-R}^6$ , Phenyl, 5–6-gliedrigem Heteroarylring, 5–6-gliedrigem Heterocyclring oder aliphatischer  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, wobei die genannten Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig voneinander aus Halo, Oxo oder  $\text{R}^8$  ausgewählt sind, wobei die genannte aliphatische  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $\text{R}^1$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, den genannten Ring bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

$\text{R}^5$   $-\text{T-R}^3$  ist;

T eine Valenzbindung oder eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylidenkette ist;

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  unabhängig voneinander aus  $-\text{R}$ ,  $-\text{T-W-R}^6$  ausgewählt sind, oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$ , mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der 0–3 Ring-Heteroatome hat, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel



ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten kondensierten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet ist, durch Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $-V-R^6$  substituiert ist, und jedes substituierbare Stickstoffatom am genannten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet ist, durch  $R^4$  substituiert ist;

$R^3$  aus einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphath,  $C_{3-10}$ -Carbocyclil,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome hat, oder einem Heterocyclilring, der 5–10 Ringatome hat, ausgewählt ist;

jedes  $R$  unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphath,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclilring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;

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

jedes  $R^5$  unabhängig aus  $-R$ ,  $-Halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$ -Aliphath),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  ausgewählt ist, oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um den genannten Ring zu bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

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

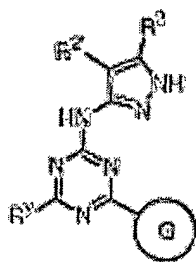
$W$   $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)_2OC(O)-$ ,  $-C(R^6)_2OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  oder  $-CON(R^6)-$  ist;

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

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

jedes  $R^8$  unabhängig aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)N(R^6)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CON(R^6)_2$  oder  $-CO_2R^6$  zur Verwendung bei der Hemmung der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin in einem Patienten ausgewählt ist.

## 22. Verbindung der Formel VI:



VI

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei:

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinylring ausgewählt ist, wobei der genannte Ring C ein oder zwei Orthosubstituenten hat, die unabhängig voneinander aus  $-R^1$  ausgewählt sind, eine Nichtortho-Kohlenstoffposition an Ring C gegebenenfalls und unabhängig durch  $-R^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome hat, welche aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der genannte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder  $-R^8$  substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclil oder Carbocyclil ausgewählt ist, wobei der genannte Heteroaryl- oder Heterocyclilring 1–4 Ring-Heteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an einem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem substituierbarem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Hetero-

rylring ist, -R<sup>5</sup> an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

R<sup>1</sup> aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5-6-gliedrigem Heteroarylring, 5-6-gliedrigem Heterocyclylring oder aliphatischer C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, wobei die genannten Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig voneinander aus Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die genannte aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, den genannten Ring bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

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

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> unabhängig voneinander aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> ausgewählt sind, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5-8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der 0-3 Ring-Heteroatome hat, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten kondensierten Ring, der durch R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> gebildet ist, durch Halo, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist, und jedes substituierbare Stickstoffatom am genannten Ring, der durch R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> gebildet ist, durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

R<sup>3</sup> eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus C<sub>1-6</sub>-Aliphat, C<sub>3-10</sub>-Carbocyclyl, C<sub>6-10</sub>-Aryl, einem Heteroarylring, der 5-10 Ringatome hat, oder einem Heterocyclylring, der 5-10 Ringatome hat, ausgewählt ist;

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

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

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

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

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

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

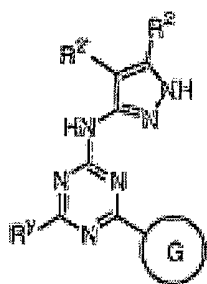
jedes R<sup>7</sup> unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe gewählt ist, oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5-8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu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

jedes R<sup>8</sup> unabhängig aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-4</sub>-Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> zur Verwendung bei der Behandlung einer Krankheit ausgewählt ist, die durch die Behandlung mit einem Aurora-Inhibitor gelindert wird.

23. Verbindung zur Verwendung nach Anspruch 22, die weiters einen zweiten therapeutischen Wirkstoff ausweist.

24. Verbindung nach Anspruch 22 zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs.

25. Verbindung der Formel VI:



VI

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinylring ausgewählt ist, wobei der genannte Ring C ein oder zwei Orthosubstituenten hat, die unabhängig voneinander aus  $-R^1$  ausgewählt sind, eine Nichtorthokohlenstoffposition an Ring C gegebenenfalls und unabhängig durch  $-R^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome hat, welche aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der genannte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder  $-R^8$  substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der genannte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ring-Heteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an einem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem substituierbarem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

$R^1$  aus  $-Halo$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $T-V-R^6$ , Phenyl, 5–6-gliedrigem Heteroarylring, 5–6-gliedrigem Heterocyclylring oder aliphatischer  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, wobei die genannten Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig voneinander aus Halo, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die genannte aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, den genannten Ring bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

$R^3$   $T-R^3$  ist;

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

$R^2$  und  $R^2$  unabhängig voneinander aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  ausgewählt sind, oder  $R^2$  und  $R^2$ , mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der 0–3 Ring-Heteroatome hat, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten kondensierten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet ist, durch Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $-V-R^6$  substituiert ist, und jedes substituierbare Stickstoffatom am genannten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet ist, durch  $R^4$  substituiert ist;

$R^3$  aus einer gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphath,  $C_{3-10}$ -Carbocyclyl,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome hat, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome hat, ausgewählt ist;

jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphath,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;

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

jedes  $R^5$  unabhängig aus  $-R$ ,  $-Halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$ -Aliphath),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  ausgewählt ist, oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um den genannten Ring zu bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

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

W  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)_2OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,

$-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$  oder  $-\text{CON}(\text{R}^6)-$  ist; jedes  $\text{R}^6$  unabhängig aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $\text{C}_{1-4}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder zwei  $\text{R}^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; jedes  $\text{R}^7$  unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe gewählt ist, oder zwei  $\text{R}^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und jedes  $\text{R}^8$  unabhängig aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $\text{C}_{1-4}$ -Gruppe,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{SR}^6$ ,  $-\text{COR}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$  oder  $-\text{CO}_2\text{R}^6$  ausgewählt ist.

26. Verbindung nach Anspruch 25, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche aus folgendem besteht:

- (a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylring ausgewählt ist, und  $\text{R}^1$  ist -Halo, eine gegebenenfalls substituierte aliphatische  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl,  $-\text{COR}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$  oder  $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ , oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolinyl-, Chinolinyl- oder Naphthylring ausgewählt ist;
- (b)  $\text{R}^y$  ist  $\text{T-R}^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist;
- (c)  $\text{R}^2$  ist Wasserstoff, und  $\text{R}^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer aliphatischen  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

27. Verbindung nach Anspruch 26, wobei:

- Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylring ausgewählt ist, und  $\text{R}^1$  -Halo, eine gegebenenfalls substituierte aliphatische  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl,  $-\text{COR}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NHCOR}^6$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$  oder  $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$  ist, oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolinyl-, Chinolinyl- oder Naphthylring ausgewählt ist;
- (b)  $\text{R}^y$   $\text{T-R}^3$  ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist;
- (c)  $\text{R}^2$  Wasserstoff ist und  $\text{R}^2$  Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe ist, die aus einer Aryl- oder einer aliphatischen  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

28. Verbindung nach Anspruch 26, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

- (a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $\text{R}^1$  ist -Halo, eine haloaliphatische  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe, eine aliphatische  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl oder  $-\text{CN}$ , oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;
- (b)  $\text{R}^y$  ist  $\text{T-R}^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $\text{R}^3$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus  $\text{C}_{3-6}$ -Carbocycl- $\text{C}_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;
- (c)  $\text{R}^2$  ist Wasserstoff, und  $\text{R}^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe, die aus Aryl oder einer aliphatischen  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und
- (d) Ring D ist durch Oxo oder  $\text{R}^5$  substituiert, wobei jedes  $\text{R}^5$  unabhängig aus -Halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , gegebenenfalls substituierter aliphatischer  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  oder  $\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  ausgewählt ist.

29. Verbindung nach Anspruch 28, wobei:

- (a) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $R^1$  -Halo, eine haloaliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, eine aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl oder -CN ist, oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-isindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;
- (b)  $R^y$  T- $R^3$  ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus  $C_{3-6}$ -Carbocyclyl,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;
- (c)  $R^2$  Wasserstoff ist und  $R^2$  Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe ist, die aus Aryl oder einer aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, oder  $R^2$  und  $R^2$  mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und
- (d) Ring D durch Oxo oder  $R^5$  substituiert ist, wobei jedes  $R^5$  unabhängig aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N( $R^4$ )<sub>2</sub>, gegebenenfalls substituierter aliphatischer  $C_{1-6}$ -Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH( $R^4$ ), -N( $R^4$ )COR, -SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub> oder -N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R ausgewählt ist.

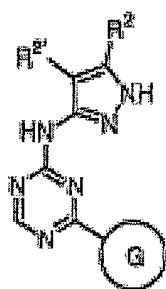
30. Verbindung nach Anspruch 28, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

- (a)  $R^y$  ist T- $R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und  $R^3$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphath,  $C_{3-6}$ -Carbocyclyl, Phenyl oder einem 5–6-gliedrigen Heteroaryl- oder Heterocyclylring ausgewählt ist;
- (b) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $R^1$  -Halo, eine aliphatische  $C_{1-4}$ -Gruppe, die gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder -CN ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;
- (c)  $R^2$  und  $R^2$  sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls mit -Halo, -N( $R^4$ )<sub>2</sub>, - $C_{1-4}$ -Alkyl, - $C_{1-4}$ -Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O( $C_{1-4}$ -Alkyl), -CO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$ -Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$ -Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$ -Alkyl), -NHC(O)( $C_{1-4}$ -Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CO( $C_{1-4}$ -Alkyl) substituiert ist, wobei das ( $C_{1-4}$ -Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und
- (d) Ring D ist durch Oxo oder  $R^5$  substituiert, wobei jedes  $R^5$  unabhängig aus -Cl, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_{1-4}$ -Aliphath), -N( $C_{1-4}$ -Aliphath), -O( $C_{1-4}$ -Aliphath),  $C_{1-4}$ -Aliphath und -CO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$ -Aliphath) ausgewählt ist.

31. Verbindung nach Anspruch 30, wobei:

- (a)  $R^y$  T- $R^3$  ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und  $R^3$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphath,  $C_{3-6}$ -Carbocyclyl, Phenyl oder einem 5–6-gliedrigen Heteroaryl- oder Heterocyclylring ausgewählt ist;
- (b) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $R^1$  -Halo, eine aliphatische  $C_{1-4}$ -Gruppe, die gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder -CN ist; oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;
- (c)  $R^2$  und  $R^2$  mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls mit -Halo, -N( $R^4$ )<sub>2</sub>, - $C_{1-4}$ -Alkyl, - $C_{1-4}$ -Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O( $C_{1-4}$ -Alkyl), -CO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$ -Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$ -Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$ -Alkyl), -NHC(O)( $C_{1-4}$ -Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CO( $C_{1-4}$ -Alkyl) substituiert ist, wobei das ( $C_{1-4}$ -Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und
- (d) Ring D durch Oxo oder  $R^5$  substituiert ist, wobei jedes  $R^5$  unabhängig aus -Cl, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_{1-4}$ -Aliphath), -N( $C_{1-4}$ -Aliphath), -O( $C_{1-4}$ -Aliphath),  $C_{1-4}$ -Aliphath und -CO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$ -Aliphath) ausgewählt ist.

32. Verbindung nach Formel VIa:



VIa

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinylring ausgewählt ist, wobei der genannte Ring C ein oder zwei Orthosubstituenten hat, die unabhängig voneinander aus  $-R^1$  ausgewählt sind, eine Nichtortho-Kohlenstoffposition an Ring C gegebenenfalls und unabhängig durch  $-R^5$  substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten an Ring C gegebenenfalls, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, der 0–3 Heteroatome hat, welche aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei der genannte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder  $-R^8$  substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, der aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ausgewählt ist, wobei der genannte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ring-Heteroatome besitzt, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an einem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem substituierbarem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

$R^1$  aus  $-Halo$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $T-V-R^6$ , Phenyl, 5–6-gliedrigem Heteroarylring, 5–6-gliedrigem Heterocyclylring oder aliphatischer  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, wobei die genannten Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert sind, die unabhängig voneinander aus Halo, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die genannte aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, den genannten Ring bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

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

$R^2$  und  $R^2$  mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, der 0–3 Ring-Heteroatome hat, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff am genannten kondensierten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet ist, durch Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $-V-R^6$  substituiert ist, und jedes substituierbare Stickstoffatom am genannten Ring, der durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildet ist, durch  $R^4$  substituiert ist;

jedes R unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-6}$ -Aliphath,  $C_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring, der 5–10 Ringatome besitzt, oder einem Heterocyclylring, der 5–10 Ringatome besitzt, ausgewählt ist;

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

jedes  $R^5$  unabhängig aus  $-R$ ,  $-Halo$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$ -Aliphath),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  ausgewählt ist, oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent, mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um den genannten Ring zu bilden, der an Ring C ankondensiert ist;

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

W  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)_2OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  oder  $-CON(R^6)-$  ist;

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

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

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

33. Verbindung nach Anspruch 32, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

(a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituiertes Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylring ausgewählt ist, und  $R^1$  -Halo, eine gegebenenfalls substituierte aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl,  $-COR^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NHCOR^6$ ,  $-OC(O)NH_2$  oder  $-NHSO_2R^6$  ist, oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituiertes Ring, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-isindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolinyl-, Chinolinyl- oder Naphthylring ausgewählt ist;

(b)  $R^2$  und  $R^2$  sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

34. Verbindung nach Anspruch 33, wobei:

(a) Ring C ein gegebenenfalls substituiertes Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylring ausgewählt ist, und  $R^1$  -Halo, eine gegebenenfalls substituierte aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl,  $-COR^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NHCOR^6$ ,  $-OC(O)NH_2$  oder  $-NHSO_2R^6$  ist, oder Ring D ein gegebenenfalls substituiertes Ring ist, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-isindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolinyl-, Chinolinyl- oder Naphthylring ausgewählt ist;

(b)  $R^2$  und  $R^2$  mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

35. Verbindung nach Anspruch 33, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

(a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituiertes Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $R^1$  -Halo, eine haloaliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, eine aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl oder  $-CN$  ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituiertes Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-isindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

(b)  $R^2$  und  $R^2$  sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls mit -Halo,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-C_{1-4}$ -Haloalkyl,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-CO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-NHC(O)(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-C(O)NH_2$  oder  $-CO(C_{1-4}$ -Alkyl) substituiert ist, wobei das ( $C_{1-4}$ -Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und

(c) Ring D durch Oxo oder  $R^5$  substituiert ist, wobei jedes  $R^5$  unabhängig aus -Halo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituiertes aliphatisches  $C_{1-6}$ -Gruppe,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$  oder  $-N(R^4)SO_2R$  ausgewählt ist.

36. Verbindung nach Anspruch 35, wobei:

(a) Ring C ein gegebenenfalls substituiertes Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und  $R^1$  -Halo, eine haloaliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, eine aliphatische  $C_{1-6}$ -Gruppe, Phenyl oder  $-CN$  ist; oder Ring D ein gegebenenfalls substituiertes Ring ist, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 2,3-Dihydro-1H-isindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

(b)  $R^2$  und  $R^2$  mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls mit -Halo,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-4}$ -Alkyl,  $-C_{1-4}$ -Haloalkyl,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-CO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-NHC(O)(C_{1-4}$ -Alkyl),  $-C(O)NH_2$  oder  $-CO(C_{1-4}$ -Alkyl) substituiert ist, wobei das ( $C_{1-4}$ -Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist; und

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

37. Verbindung nach Anspruch 35, wobei die genannte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

(a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituiert Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und R<sup>1</sup> -Halo, eine aliphatische C<sub>1-4</sub>-Gruppe, die gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder -CN ist; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituiert Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

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

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

38. Verbindung nach Anspruch 37, wobei

(a) Ring C ein gegebenenfalls substituiert Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und R<sup>1</sup> -Halo, eine aliphatische C<sub>1-4</sub>-Gruppe, die gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, oder -CN ist; oder Ring D ein gegebenenfalls substituiert Ring ist, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

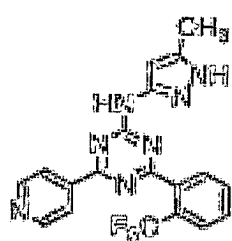
(b) R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, der gegebenenfalls mit -Halo, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>1-4</sub>-Haloalkyl,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

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

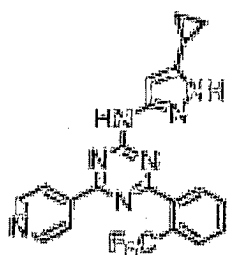
39. Verbindung nach Anspruch 38, wobei die genannte Verbindung aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist:

Tabelle 5.

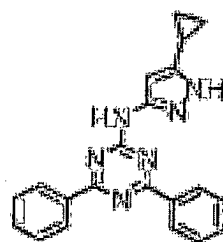




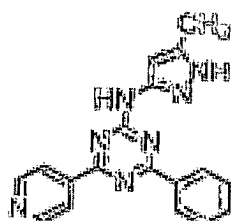
VI-1



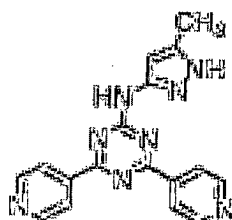
VI-2



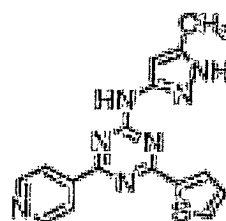
VI-3



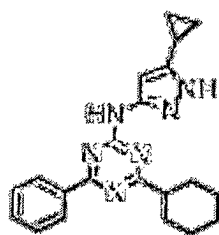
VI-4



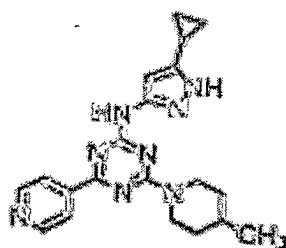
VI-5



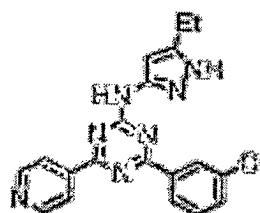
VI-6



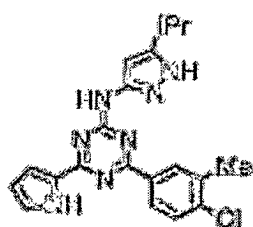
VI-7



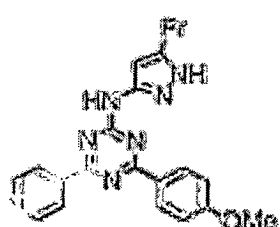
VI-8



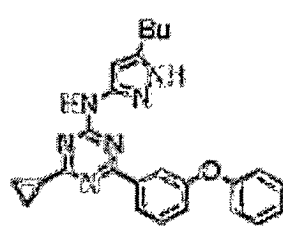
VI-9



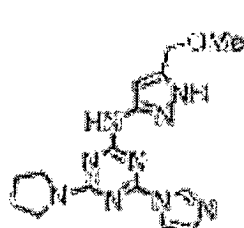
VI-10



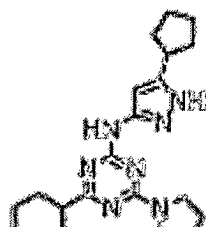
VI-11



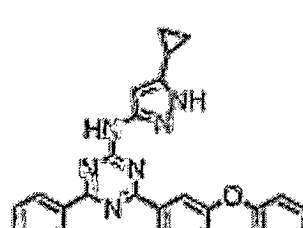
VI-12



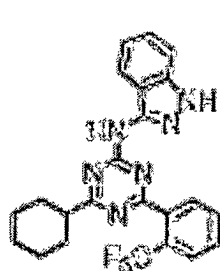
VI-13



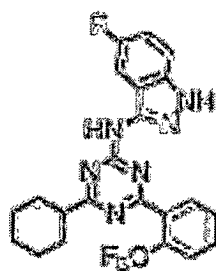
VI-14



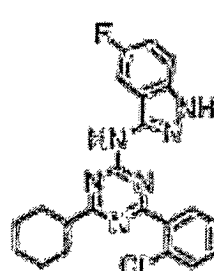
VI-15



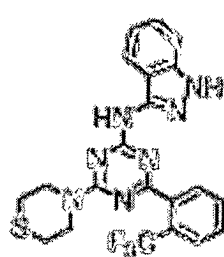
VI-16



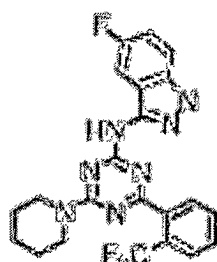
VI-17



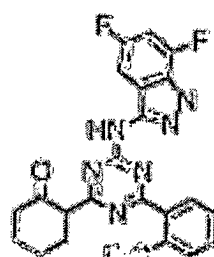
VI-18



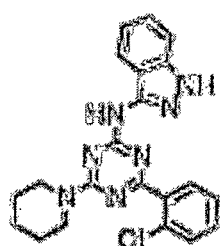
VI-19



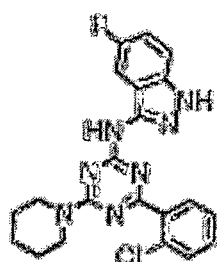
VI-20



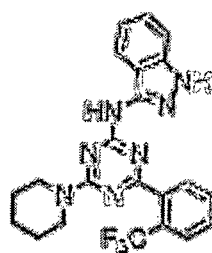
VI-21



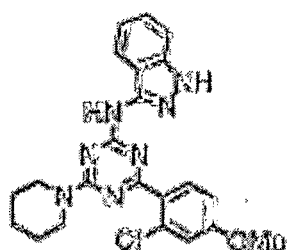
VI-22



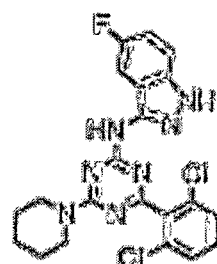
VI-23



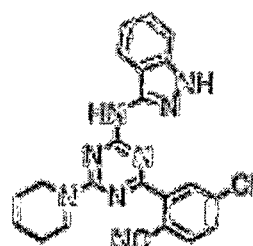
VI-24



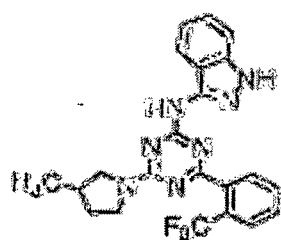
VI-25



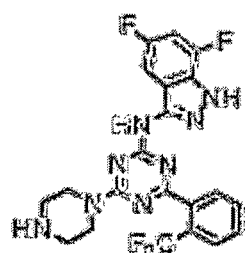
VI-26



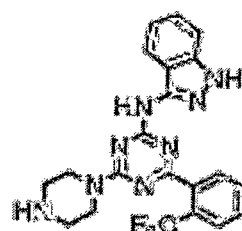
VI-27



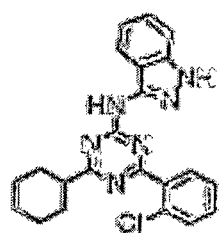
VI-28



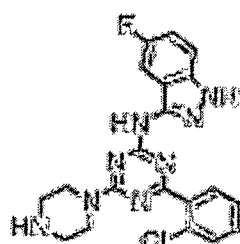
VI-29



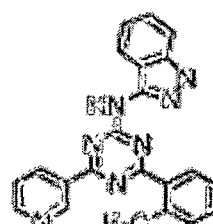
VI-30



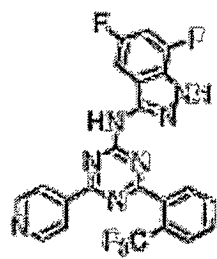
VI-31



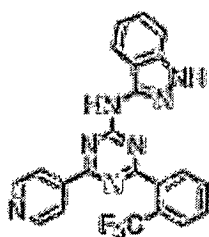
VI-32



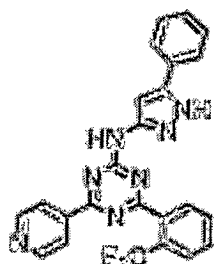
VI-33



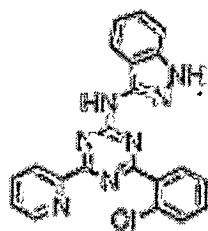
VI-34



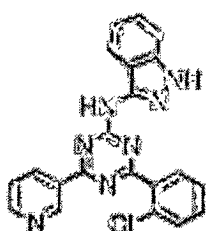
VI-35



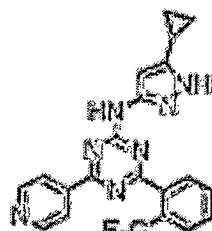
VI-36



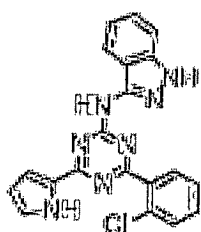
VI-37



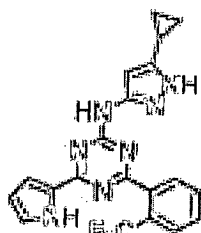
VI-38



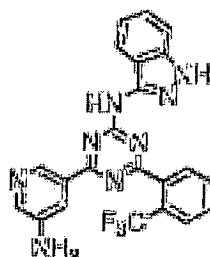
VI-39



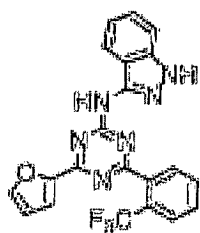
VI-40



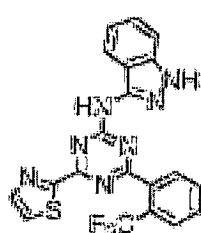
VI-41



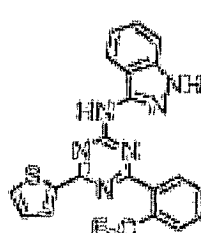
VI-42



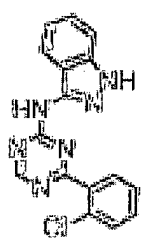
VI-43



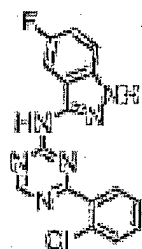
VI-44



VI-45



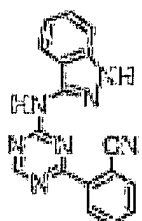
VIA-1



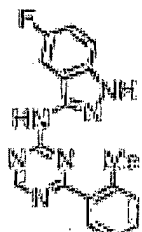
VIA-2



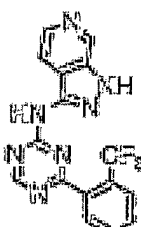
VIA-3



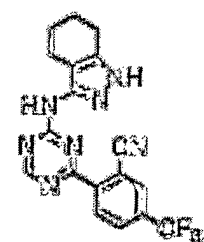
VIA-4



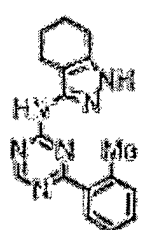
VIA-5



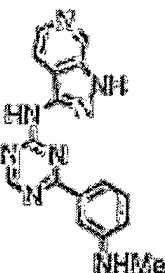
VIA-6



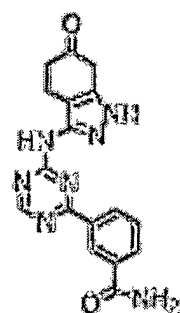
VIA-7



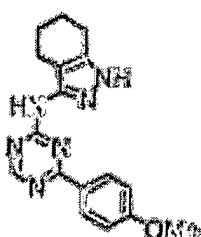
VIA-8



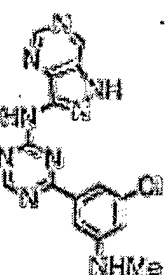
VIA-9



VIA-10



VIA-11



VIA-12

40. Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 32–39 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger aufweist.

41. Zusammensetzung nach Anspruch 40, die weiters einen zweiten therapeutischen Wirkstoff aufweist.

42. Zusammensetzung nach Anspruch 40 zur Verwendung bei der Hemmung von GSK-3- oder Aurora-Aktivität in einem Patienten.

43. Verbindung zur Verwendung gemäß Anspruch 42, wobei die genannte Verbindung GSK-3-Aktivität hemmt.

44. Verfahren zur Hemmung von GSK-3- oder Aurora-Aktivität in einer biologischen Probe, welches das Inkontaktbringen der genannten biologischen Probe mit der Verbindung nach einem der Ansprüche 25 bis 39

oder mit einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 40 bis 41 enthält.

45. Zusammensetzung nach Anspruch 41 oder 42 zur Verwendung bei der Behandlung einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem GSK-3-Inhibitor gelindert ist.

46. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 45, die weiters einen zweiten therapeutischen Wirkstoff enthält.

47. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 32 bis 39 zur Verwendung bei der Behandlung von Diabetes, der Alzheimerkrankheit oder von Schizophrenie.

48. Zusammensetzung nach Anspruch 40 zur Verwendung bei der Verstärkung der Glycogensynthese in einem Patienten.

49. Zusammensetzung nach Anspruch 40 zur Verwendung bei der Senkung der Blutglucosespiegel in einem Patienten.

50. Zusammensetzung nach Anspruch 40 zur Verwendung bei der Hemmung der Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein in einem Patienten.

51. Zusammensetzung nach Anspruch 40 zur Verwendung bei der Hemmung der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin in einem Patienten.

52. Zusammensetzung nach Anspruch 40 zur Verwendung bei der Behandlung einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem Aurora-Inhibitor gelindert ist.

53. Zusammensetzung nach Anspruch 52, die weiters einen zweiten therapeutischen Wirkstoff enthält.

54. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 52, wobei die genannte Krankheit Krebs ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen