

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-509115

(P2004-509115A)

(43) 公表日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 401/14
A61K 31/501
A61K 31/52
A61K 31/53
A61K 45/00

F I

C07D 401/14
A61K 31/501
A61K 31/52
A61K 31/53
A61K 45/00

テーマコード (参考)

4C050
4C063
4C065
4C071
4C084

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 639 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-526858 (P2002-526858)
(86) (22) 出願日 平成13年9月14日 (2001.9.14)
(85) 翻訳文提出日 平成15年3月13日 (2003.3.13)
(86) 国際出願番号 PCT/US2001/028793
(87) 国際公開番号 W02002/022605
(87) 国際公開日 平成14年3月21日 (2002.3.21)
(31) 優先権主張番号 60/232,795
(32) 優先日 平成12年9月15日 (2000.9.15)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 60/257,887
(32) 優先日 平成12年12月21日 (2000.12.21)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 60/286,949
(32) 優先日 平成13年4月27日 (2001.4.27)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

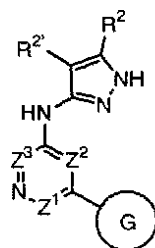
(71) 出願人 598032106
バーテックス ファーマシューティカルズ
インコーポレイテッド
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
139-4242, ケンブリッジ, ウ
ェーバリー ストリート 130
130 Waverly Street,
Cambridge, Massachu
setts 02139-4242, U
. S. A.
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼインヒビターとして有用なピラゾール化合物

(57) 【要約】

本発明は、薬学的に受容可能なキャリアおよび式VIIの化合物を含む新規ピラゾール組成物を記載する。式VIIにおいて、Z¹はNまたはC-R⁹であり、Z²はNまたはCHであり、そしてZ³はNまたはC-R^xであり（ただし、Z¹およびZ³のうちの1つは窒素である）；Gは環Cまたは環Dであり；環Cは、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、環Cは、-R¹から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し；環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはカルボシクリルから選択される5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり；そしてR^x、R¹、R²、R^{2'}、R³、およびR⁹は本明細書中に記載される通りである。この化合物は、特に、aurora-2およびGSK-3のインヒビターとして有用である。



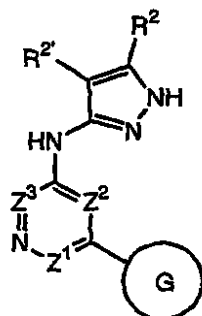
(VIII)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 V I I I の化合物：

【化 1】



VIII

10

あるいはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグであって、ここで：

Z^1 は、NまたはC-R⁹であり、 Z^2 は、NまたはCHであり、そして Z^3 は、NまたはC-R^xであり、但し、 Z^1 および Z^3 のうちの一方は窒素であり；

Gは、環Cまたは環Dであり；

環Cは、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環Cは、-R¹ から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の非オルト炭素位置が、-R⁵ によって必要に応じて、かつ独立して置換され、そして環C上の2つの隣接する置換基が、必要に応じて、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～6員環を形成し、該縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または-R⁸ によって置換され；

20

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、ハロ、オキソまたは-R⁵ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、-R⁴ によって置換されており、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、-R⁵ は、環Dの各オルト炭素位置において、水素であり；

30

R¹ は、-ハロ、-CN、-NO₂、T-V-R⁶、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、5～6員のヘテロシクリル環、またはC₁～₆ 脂肪族基から選択され、該フェニル環、該ヘテロアリール環、および該ヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、該基は、ハロ、オキソ、または-R⁸ から独立して選択され、該C₁～₆ 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいはR¹ および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

40

R^x は、T-R³ であり；

Tは、原子価結合またはC₁～₄ アルキリデン鎖であり；

R² およびR^{2'} は、-Rまたは-T-W-R⁶ から独立して選択されるか、あるいはR² およびR^{2'} は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、縮合した、5～8員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、該環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R² およびR^{2'} によって形成される該縮合環上の各々の置換可能な炭素は、ハロ、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷、または-V-R⁶ によって置換され、そしてR² およびR^{2'} によって形成される該環上の任意の置換可能な窒素は、R⁴ によって置換されており；

R³ は、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COC

50

H_2COR 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素、または $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、もしくは $-\text{SO}_2\text{R}^7$ から独立して選択されるか、または同一窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、 $-\text{R}$ 、ハロ、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、もしくは $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ から独立して選択されるか、または R^5 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒に、環 C に縮合した該環を形成し；

V は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

W は、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一窒素原子上の2つの R^6 基は、該窒素原子と一緒に、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一窒素上の2つの R^7 基は、該窒素と一緒に、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^8 は、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、または $-\text{CO}_2\text{R}^6$ から独立して選択され；そして

R^9 は、 $-\text{R}$ 、ハロ、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ （

必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される、化合物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が以下の (a) ~ (c) :

(a) 環 C が、フェニルまたはピリジニルから選択される、必要に応じて置換された環であり、ここで、該環 C および該環 C 上の 2 つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環、またはイソキノリニル環から選択され、そして R^1 が、 $-H$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NH SO_2R^6$ であるか；または環 D が、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、 $T-R^3$ であり、ここで、T が、原子価結合またはメチレンであること；

(c) $R^{2'}$ が、水素であり、そして R^2 が、水素であるか、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される置換または非置換の基であるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ がこれらの間に介在する原子と一緒にあって、置換または非置換の、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の 6 員の炭素環式環を形成すること、

からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物であって、ここで：

(a) 環 C が、フェニルまたはピリジニルから選択される、必要に応じて置換された環であり、ここで、該環 C および該環 C 上の 2 つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環、またはイソキノリニル環から選択され、そして R^1 が、 $-H$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NH SO_2R^6$ であるか；または環 D が、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であり；

(b) R^x が、 $T-R^3$ であり、ここで、T が、原子価結合またはメチレンであり；そして

(c) $R^{2'}$ が、水素であり、そして R^2 が、水素であるか、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される置換または非置換の基であるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ がこれらの間に介在する原子と一緒にあって、置換または非置換の、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の 6 員の炭素環式環を形成する、化合物。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の化合物であって、ここで、該化合物が以下の (a) ~ (d) :

(a) 環 C が、フェニルまたはピリジニルから選択される、必要に応じて置換された環で

あり、ここで、該環 C および該環 C 上の 2 つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環であり、そして R^1 が、一ハロ、 $C_1 \sim 6$ ハロ脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、もしくは $-CN$ であるか；または環 D が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、 $T-R^3$ であり、ここで、T が、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 が、 CN 、 $-R$ または $-OR$ であること；

(c) $R^{2'}$ が、水素であり、そして R^2 が、水素であるか、またはアリール、もしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される置換または非置換の基であるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ がこれらの間に介在する原子と一緒にあって、置換または非置換の、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の 6 員の炭素環式環を形成すること；ならびに

(d) 各 R^5 は、一ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)SO_2R$ から独立して選択されること、

からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の化合物であって、ここで：

(a) 環 C が、フェニルまたはピリジニルから選択される、必要に応じて置換された環であり、ここで、該環 C および該環 C 上の 2 つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環であり、そして R^1 が、一ハロ、 $C_1 \sim 6$ ハロ脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、もしくは $-CN$ であるか；または環 D が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される必要に応じて置換された環であり；

(b) R^x が、 $T-R^3$ であり、ここで、T が、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 が、 CN 、 $-R$ または $-OR$ であり；

(c) $R^{2'}$ が、水素であり、そして R^2 が、水素であるか、またはアリール、もしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される置換または非置換の基であるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ がこれらの間に介在する原子と一緒にあって、置換または非置換の、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の 6 員の炭素環式環を形成し；そして

(d) 各 R^5 は、一ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)SO_2R$ から独立して選択される、化合物。

【請求項 6】

請求項 4 に記載の化合物であって、ここで、該化合物が以下の (a) ~ (e)：

(a) R^x が、 $T-R^3$ であり、ここで、T が、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 が、 $-R$ または $-OR$ であり、ここで、R は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族環、フェニル環、または 5 ~ 6 員のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基であること；

(b) 環 C は、フェニルまたはピリジニルから選択される、必要に応じて置換される環であり、ここで、環 C および該環 C 上の 2 つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環であり、そして R^1 が、一ハロ、必要に応じてハロゲンで置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基、または $-CN$ であるか；あるいは環 D は、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリ

10

20

30

40

50

ニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であること；

(c) R^2 および $R^{2'}$ がこれらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の6員の炭素環式環を形成し、該環が、-ハロ、- $N(R^4)_2$ 、- $C_{1\sim 4}$ アルキル、- $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、- NO_2 、- $O(C_{1\sim 4}$ アルキル)、- $CO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、-CN、- $SO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、- SO_2NH_2 、- $OC(O)NH_2$ 、- $NH_2SO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、- $NHC(O)(C_{1\sim 4}$ アルキル)、- $C(O)NH_2$ 、または- $CO(C_{1\sim 4}$ アルキル)で必要に応じて置換されており、ここで、該($C_{1\sim 4}$ アルキル)が、直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基であること；

10

(d) 各 R^5 が、-Cl、-F、-CN、- CF_3 、- NH_2 、- $NH(C_{1\sim 4}$ 脂肪族)、- $N(C_{1\sim 4}$ 脂肪族) $_2$ 、- $O(C_{1\sim 4}$ 脂肪族)、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、および- $CO_2(C_{1\sim 4}$ 脂肪族)から独立して選択されること；ならびに

(e) R^9 が、R、OR、または $N(R^4)_2$ であること、
からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項7】

請求項6に記載の化合物であって：

(a) R^x が、 $T-R^3$ であり、ここで、Tが、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 が、-Rまたは-ORであり、ここで、Rは、 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族環、フェニル環、または5～6員のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

20

(b) 環Cは、フェニルまたはピリジニルから選択される、必要に応じて置換される環であり、ここで、環Cおよび該環C上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環であり、そして R^1 が、-ハロ、必要に応じてハロゲンで置換された $C_{1\sim 4}$ 脂肪族基、または-CNであるか；あるいは環Dは、フェニル、ピリジニル、ペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であり；

(c) R^2 および $R^{2'}$ がこれらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の6員の炭素環式環を形成し、該環が、-ハロ、- $N(R^4)_2$ 、- $C_{1\sim 4}$ アルキル、- $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、- NO_2 、- $O(C_{1\sim 4}$ アルキル)、- $CO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、-CN、- $SO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、- SO_2NH_2 、- $OC(O)NH_2$ 、- $NH_2SO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、- $NHC(O)(C_{1\sim 4}$ アルキル)、- $C(O)NH_2$ 、または- $CO(C_{1\sim 4}$ アルキル)で必要に応じて置換されており、ここで、該($C_{1\sim 4}$ アルキル)が、直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基であり；

30

(d) 各 R^5 が、-Cl、-F、-CN、- CF_3 、- NH_2 、- $NH(C_{1\sim 4}$ 脂肪族)、- $N(C_{1\sim 4}$ 脂肪族) $_2$ 、- $O(C_{1\sim 4}$ 脂肪族)、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、および- $CO_2(C_{1\sim 4}$ 脂肪族)から独立して選択され；そして

(e) R^9 が、R、OR、または $N(R^4)_2$ である、化合物。

40

【請求項8】

前記化合物が表7から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

請求項1～8のいずれかに記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む、組成物。

【請求項10】

第2の治療剤をさらに含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

患者におけるGSK-3活性またはAurora活性を阻害する方法であって、該患者に治療有効量の請求項9に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

50

【請求項 1 2】

患者において G S K - 3 活性を阻害する、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

生物学的サンプル中の G S K - 3 活性または A u r o r a 活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルを、請求項 1 に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 1 4】

G S K - 3 インヒビターを用いて処置することにより緩和される疾患を処置する方法であって、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の請求項 9 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 5】

前記患者に第 2 の治療剤を投与する工程をさらに包含する、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記疾患が糖尿病である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記疾患が、アルツハイマー病である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記疾患が、精神分裂病である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 9】

グリコゲン合成の増大を必要とする患者においてグリコゲン合成を増大させる方法であって、該方法は、該患者に、治療有効量の請求項 9 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 0】

グルコースの血中レベルの低下を必要とする患者において、グルコースの血中レベルを低下させる方法であって、該方法は、該患者に治療有効量の請求項 9 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 1】

過リン酸化 T a u タンパク質の産生の阻害を必要とする患者において、過リン酸化 T a u タンパク質の産生を阻害する方法であって、該方法は、該患者に治療有効量の請求項 9 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 2】

β - カテニンのリン酸化を阻害する必要がある患者において、 β - カテニンのリン酸化を阻害する方法であって、該方法は、該患者に治療有効量の請求項 9 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 3】

a u r o r a インヒビターを用いて処置することにより緩和される疾患を処置する方法であって、該処置を必要とする患者に、治療有効量の請求項 9 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 4】

前記患者に第 2 の治療剤を投与する工程をさらに包含する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記疾患が癌である、請求項 2 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2000年9月15日出願の米国仮特許出願第60/232,795号、2000年12月21日出願の米国仮特許出願第60/257,887号、および2001年4月27日出願の米国仮特許出願第60/286,949号に対して優先権を主張し、それらの内容は、本明細書中で参考として援用される。

【0 0 0 2】

(発明の分野)

10

20

30

40

50

本発明は、医薬品化学の分野にあり、タンパク質キナーゼインヒビターである化合物、このような化合物を含む組成物および使用の方法に関する。より詳細には、本発明は、GSK-3およびAurora-2タンパク質キナーゼのインヒビターである化合物に関する。本発明はまた、これらのタンパク質キナーゼに関連した疾患（例えば、糖尿病、癌およびアルツハイマー病）を処置する方法に関する。

【0003】

（発明の背景）

新規な治療薬剤のための研究が、近年、標的疾患と関連した酵素および他の生体分子の構造のよりよい理解によって、かなり支援されてきている。広範囲の研究の課題とされてきた酵素の1つの重要なクラスは、タンパク質キナーゼである。

10

【0004】

タンパク質キナーゼは、細胞内シグナル変換を媒介する。タンパク質キナーゼは、細胞内部での種々の細胞内応答を生じさせるホスホリル細胞外刺激および他の刺激を実施することによって、この媒介を行う。このような刺激の例として、環境的および化学的なストレスシグナル（例えば、浸透圧性ショック、熱ショック、紫外線照射、細菌性内毒素、 H_2O_2 ）、サイトカイン（例えば、インターロイキン-1（IL-1）および腫瘍壊死因子 α （TNF- α ））、および増殖因子（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、および線維芽細胞増殖因子（FGF））が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質の合成の制御および細胞周期の調節に関連した1種以上の細胞性応答を実施し得る。

20

【0005】

多くの疾患は、タンパク質キナーゼ媒介事象によって引き起こされる異常細胞応答に関連付けられる。これらの疾患として、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経学的疾患および神経変性疾患、癌、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病またはホルモン関連疾患が挙げられる。従って、治療薬剤として有効であるタンパク質キナーゼインヒビターを見出だすための、医薬品化学における相当な努力がなされてきている。

【0006】

Aurora-2は、結腸腫瘍、胸部腫瘍および他の固体腫瘍のようなヒト癌において関連付けられているセリン／トレオニンタンパク質キナーゼである。このキナーゼは、細胞周期を調節するタンパク質リン酸化事象に関連付けられると考えられる。具体的には、Aurora-2は、有糸分裂の間の染色体の正確な分離を制御する役割を果たし得る。細胞周期の誤調節は、細胞性増殖および他の異常を導き得る。ヒト結腸癌組織において、Aurora-2タンパク質は、過剰発現されることが見出されている。Bischoffら、EMBO J., 1998, 17, 3052-3065; Schumacherら、J. Cell Biol., 1998, 143, 1635-1646; Kimuraら、J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766-13771を参照のこと。

30

【0007】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3（GSK-3）は、別個の遺伝子によって各々コードされる α アイソフォームおよび β アイソフォームを含む、セリン／トレオニンタンパク質キナーゼである[Coghlanら、Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000); KimおよびKimmel、Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508-514 (2000)]。GSK-3は、糖尿病、アルツハイマー病、CNS障害（例えば、躁うつ病および神経変性疾患）、および心筋肥大を含む種々の疾患に関連付けられてきた[WO99/65897; WO00/38675; およびHaqら、J. Cell Biol. (2000) 151, 117]。これらの疾患は、GSK-3が役割を担う特定の細胞シグナル伝達経路の異常操作によって引き起こされ得るか、またはその異常操作を生じ得る。GSK-3は、多くの調節性タンパク質の活性をリン酸化および調節することが見出されてきた。これらのタンパク質として、グリコーゲン合成に必要な速度制限酵素であるグリコーゲンシンターゼ、微小管結

40

50

合タンパク質 Tau、遺伝子転写因子 β -カテニン、翻訳開始因子 eIF2B、ならびに ATPクエン酸リアーゼ、axin、熱ショック因子-1、c-Jun、c-Myc、c-Myb、CREB、およびCEPBAが挙げられる。これらの様々なタンパク質の標的は、細胞性代謝、増殖、分化および発生の多くの局面において、GSK-3に関係する。

【0008】

II型糖尿病の処置に関するGSK-3媒介経路において、インスリン誘発性シグナル伝達は、細胞性グルコース摂取およびグリコーゲン合成を導く。この経路にそって、GSK-3は、インスリン誘発性シグナルの負のレギュレーターである。通常、インスリンの存在は、GSK-3媒介リン酸化の阻害およびグリコーゲン合成の不活化を引き起こす。GSK-3の阻害は、増加したグリコーゲン合成およびグルコース摂取を導く [Kleins 10
ら、PNAS、93、8455-9 (1996); Crossら、Biochem. J.、303、21-26 (1994); Cohen、Biochem. Soc. Trans.、21、555-567 (1993); Massillonら、Biochem J.、299、123-128 (1994)]。しかし、インスリン応答が損なわれる糖尿病患者において、グリコーゲン合成およびグルコース摂取は、インスリンの比較的高い血中レベルの存在にも関わらず、増加しない。これは、グルコースの異常に高い血中レベルを導き、心血管疾患、腎臓不全および失明を最終的に生じ得る急性かつ長期の影響を伴う。このような患者において、GSK-3の正常なインスリン誘発性阻害が生じない。II型糖尿病を有する患者において、GSK-3が過剰発現されることもまた報告されている [WO00/38675]。従って、GSK-3の治療的インヒビターは、インスリンに對 20
する応答減損に罹患した糖尿病患者を処置するのに潜在的に有用である。

【0009】

GSK-3活性はまた、アルツハイマー病と関連付けられてきている。この疾患は、周知の β -アミロイドペプチドおよび細胞内神経細線維もつれの形成によって特徴付けられる。神経細線維もつれは、過剰リン酸化されたTauタンパク質を含み、ここで、Tauは異常部位においてリン酸化される。GSK-3は、細胞モデルおよび動物モデルにおけるこれらの異常部位をリン酸化することが示されている。さらに、GSK-3の阻害は、細胞内でTauの過剰リン酸化を妨げられることが示されてきた [Lovestoneら、Current Biology 4、1077-86 (1994); Brownlee 30
ら、Neuroreport 8、3251-55 (1997)]。従って、GSK-3活性が、神経細線維もつれの発生およびアルツハイマー病の進行を促進し得ると考えられる。

【0010】

GSK-3の別の基質は、GSK-3によるリン酸化後に分解される β -カテニンである。 β -カテニンのレベルの減少は、分裂病性患者において報告されており、そしてまた、神経細胞死の増加に関連した他の疾患と関連付けられてきた [Zhongら、Nature、395、698-702 (1998); Takashimaら、PNAS、90、7789-93 (1993); Peiら、J. Neuropathol. Exp., 56、70-78 (1997)]。

【0011】

GSK-3の生物学的重要性の結果として、治療的に有効なGSK-3インヒビターに現在関心がある。GSK-3を阻害する低分子が、最近報告されている [WO99/65897 (Chiron) およびWO00/38675 (SmithKline Beecham)]。

【0012】

異常GSK-3活性に関連した上記疾患の多くについて、他のタンパク質キナーゼもまた、同じ疾患を処置するために標的にされてきた。しかし、種々のタンパク質キナーゼは、しばしば、異なる生物学的経路を通して作用する。例えば、特定のキナゾリン誘導体が、最近、p38キナーゼのインヒビターとして報告された (SciosのWO00/12497)。本化合物は、向上したp38- α 活性および/または向上したTGF- β 活性に 50

よって特徴付けられる状態を処置するために有用であることが報告される。p 3 8 活性は、広範囲の種々の疾患（糖尿病を含む）に関係付けられている一方で、p 3 8 キナーゼは、グリコーゲン合成またはグルコース摂取を調節するインスリンシグナル伝達経路の構成要素であることが報告されていない。それ故に、G S K-3 と異なり、p 3 8 阻害は、グリコーゲン合成および／またはグルコース摂取を向上することが予測されなかった。

【0013】

ヒト疾患を処置するために新規な治療薬剤を見出すことが依然として必要とされる。タンパク質キナーゼ a u r o r a - 2 および G S K-3 は、癌、糖尿病、およびアルツハイマー病および他の疾患におけるその重要な役割に起因して、新規な治療薬の発見のための特に魅力的な標的である。

10

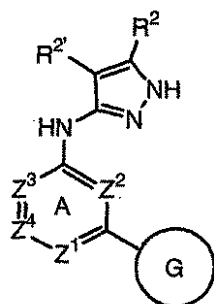
【0014】

（発明の説明）

現在、本発明の化合物およびその薬学的組成物がタンパク質キナーゼインヒビター、特に a u r o r a - 2 および G S K-3 のインヒビターとして有用であることが見出されている。これらの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグは、以下：

【0015】

【化6】



I

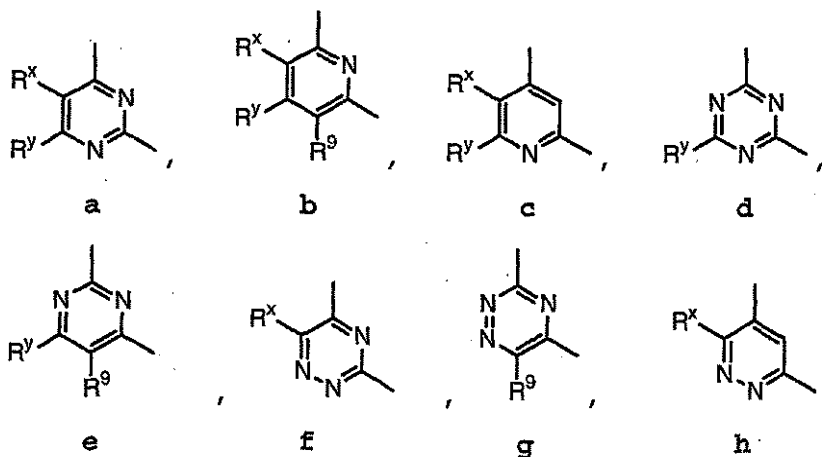
20

の一般式を有し、ここで、
Z¹ ~ Z⁴ は、以下に記載される通りであり；
環 A は、以下：

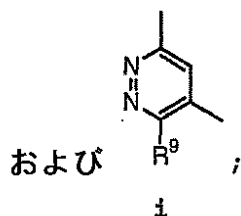
30

【0016】

【化7】



40



からなる群から選択され、

Gは、環Cまたは環Dであり；

環Cは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、上記環Cは、 $-R^1$ から独立して選択される1個または2個のオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置は、独立して $-R^5$ によって置換され、環C上の2個の隣接した置換基は、必要に応じて、それらの介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有し、融合し、かつ不飽和または部分的に不飽和の、5～6員環を形成し、上記融合した環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって置換され；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、上記ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換され、任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換され、ただし環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素位置において水素であり；

R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、5～6員のヘテロシクリル環、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択され、上記フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル環の各々は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択される3個までの基によって置換され、上記 $C_1 \sim 6$ 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、もしくは酸素で置換されるか、または R^1 と隣接した置換基はそれらの介在する原子と一緒にあって、環Cに融合される上記環を形成し；

R^x および R^y は、独立して、 $T-R^3$ から選択されるか、または R^x および R^y は、それらの介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、もしくは窒素から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、融合し、かつ不飽和または部分的に不飽和の5～8員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される上記融合した環の任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ によって置換され、 R^x および R^y によって形成される上記環の任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換され；

Tは、原子価結合または $C_1 \sim 4$ アルキリデン鎖であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ はそれらの介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、融合し、5～8員環の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記融合された環の各置換可能な炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換され、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記環の任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換され；

R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ （必要に応じて、置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、

10

20

30

40

50

$-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、独立して、水素、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換される基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ ($C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ 、から選択されるか、または同じ窒素上の2個の R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて、置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択されるか、または R^5 および隣接した置換基は、それらの介在する原子とが一緒になって環 C に融合した上記環 C を形成し；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-OR$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-OR$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素原子上の2個の R^6 基は、上記窒素原子と一緒に5～6員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素上の2個の R^7 は上記窒素と一緒に、5～8員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

各 R^8 は、独立して、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から選択され；そして

R^9 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

【0017】

本明細書中で使用される場合、以下の定義は、他に指示されない限り、適用される。句「 50

必要に応じて置換された」は、句「置換または非置換の」または用語「(非)置換の」と交換可能に使用される。他に指示されない限り、必要に応じて置換された基は、基の各置換可能な位置に置換基を有し得、各置換は、他に依存しない。

【0018】

本明細書中で使用される場合、用語「脂肪族」とは、直鎖、分枝鎖または環式の $C_{1 \sim 12}$ 炭化水素を意味し、これは、完全に飽和であるか、または芳香族ではないが不飽和の1個以上のユニットを含む。例えば、適切な脂肪族基として、置換または非置換の直鎖、分枝鎖または環式のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびそれらのハイブリッド（例えば、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニル)が挙げられる。単独でまたはより大きな部位の一部として使用される、用語「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、および「アルコキシカルボニル」は、1から12個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独または大きな部位の一部として使用される、用語「アルケニル」および「アルキニル」は、2～12個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独またはより大きな部位の一部として使用される、用語「シクロアルキル」は、環式 $C_3 \sim C_{12}$ 炭化水素を含み、これは、完全に飽和であるか、または不飽和の1個以上の単位を含むが、芳香族ではない。

【0019】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」は、場合によって、1個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0020】

用語「ヘテロ原子」とは、窒素、酸素、または硫黄を意味し、窒素および硫黄の任意の酸化された形態および任意の塩基性窒素の4級化された形態を含む。用語「窒素」はまた、複素環式環の置換可能な窒素を含む。例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環において、窒素は、(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合の)N、(ピロリジニルの場合の)NHまたは(N置換したピロリジニルの場合の)NR⁺であり得る。

【0021】

本明細書中で使用される場合、用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」は、3～14員を有する脂肪族環系を意味する。用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」はまた、飽和であろうと、部分的に不飽和であろうと、必要に応じて置換される環をいう。用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」はまた、デカヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチルにおけるような、1種以上の芳香族環または非芳香族環に融合される脂肪族環を含み、ラジカルまたは付着の地点は、脂肪族環上である。

【0022】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」におけるようなより大きな部位の一部として使用される、用語「アリール」は、5～14員を有する芳香族環基（例えば、フェニル、ベンジル、フェネチル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシル）をいう。用語「アリール」はまた、必要に応じて置換される環をいう。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用され得る。「アリール」はまた、融合された多環式の芳香族環系を含み、ここで芳香族環は1個以上の環に融合される。例として、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシルが挙げられる。本明細書中で使用されるように、用語「アリール」の範囲内にはまた、芳香族環が、1個以上の非芳香族環に融合される基（例えば、インダニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチル）が含まれ、ここでラジカルまたは付着の地点は芳香族環上である。

【0023】

本明細書中に使用される場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」

」として、5～14員、好ましくは5～10員を有する非芳香族環系が挙げられ、ここで、1個以上の環炭素、好ましくは1～4個は各々、N、O、またはSのようなヘテロ原子によって置換される。複素環式環の例として、3-1H-ベンズイミダゾール-2-オン、(1-置換)-2-オキソ-ベンズイミダゾール-3-イル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、[1, 3]-ジオキサニル、[1, 3]-ジチオラニル、[1, 3]-ジオキサニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、4-チアゾリジニル、ジアゾロニル、N-置換ジアゾロニル、1-フタルイミジニル、ベンズオキサニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンズオキサニル、ベンゾチオラニル、およびベンゾチアニルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」の範囲内にはまた、非芳香族ヘテロ原子含有環が1個以上の芳香族環または非芳香族環に融合される基（例えば、インドリニル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニル）が含まれ、ここで、ラジカルまたは付着の地点は、非芳香族ヘテロ原子含有環上である。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」はまた、飽和であろうと部分的に不飽和であろうと、必要に応じて置換される環をいう。

10

【0024】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリーラルコキシ」におけるような大きな部分の一部として使用される、用語「ヘテロアリール」は、5～14員を有する複素環式芳香族環基をいう。ヘテロアリール環の例として、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-オキサジアゾリル、5-オキサジアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ピリミジル、3-ピリダジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、5-テトラゾリル、2-トリアゾリル、5-トリアゾリル、2-チエニル、3-チエニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、アクリジニル、またはベンゾイソキサゾリルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロアリール」の範囲内にはまた、複素芳香族環が1個以上の芳香族または非芳香族環に融合される基が含まれ、ここで、ラジカルまたは付着の地点は、複素芳香族環上である。例として、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[3, 4-d]ピリミジニルが挙げられる。用語「ヘテロアリール」はまた、必要に応じて置換される環をいう。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用され得る。

20

30

【0025】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリーラルコキシなどを含む）基は、1個以上の置換基を含み得る。アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアラルキル基の不飽和炭素原子上の適切な置換基の例として、ハロゲン、 $-R^O$ 、 $-OR^O$ 、 $-SR^O$ 、1, 2-メチレン-ジオキシ、1, 2-エチレン-ジオキシ、保護されたOH（例えば、アシルオキシ）、フェニル（Ph）、置換されたPh、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2(Ph)$ 、 $-CH_2CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2CH_2(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^O)_2$ 、 $-NR^O$ 、 $C(O)R^O$ 、 $-NR^O C(O)N(R^O)_2$ 、 $-NR^O CO_2 R^O$ 、 $-NR^O NR^O C(O)R^O$ 、 $-NR^O NR^O C(O)N(R^O)_2$ 、 $-NR^O NR^O CO_2 R^O$ 、 $-C($

40

50

$\text{O}) \text{C}(\text{O}) \text{R}^{\text{O}}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{CH}_2 \text{C}(\text{O}) \text{R}^{\text{O}}$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^{\text{O}}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^{\text{O}}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^{\text{O}})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^{\text{O}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{\text{O}}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^{\text{O}})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O}) \text{R}^{\text{O}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{O}} \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^{\text{O}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{O}} \text{SO}_2 \text{R}^{\text{O}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S}) \text{N}(\text{R}^{\text{O}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^{\text{O}})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_y \text{NHC}(\text{O}) \text{R}^{\text{O}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_y \text{NHC}(\text{O}) \text{CH}(\text{V}-\text{R}^{\text{O}})(\text{R}^{\text{O}})$ が挙げられ、ここで、 R^{O} は、水素、置換または非置換の脂肪族基、非置換のヘテロアリールまたは複素環式環、フェニル(Ph)、置換されたPh、 $-\text{O}(\text{Ph})$ 、置換された $-\text{O}(\text{Ph})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、または置換された $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ であり；yは0～6であり；Vはリンカー基である。 R^{O} の脂肪族基またはフェニル環の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

10

【0026】

脂肪族基または非芳香族複素環式環は、1個以上の置換基を含み得る。脂肪族基または非芳香族複素環式環の飽和炭素上の適切な置換基の例として、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素について上に列挙した置換基および以下： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNHR}^*$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O}) \text{R}^*$ 、 $=\text{NNHCO}_2$ (アルキル)、 $=\text{NNHSO}_2$ (アルキル)、または $=\text{NR}^*$ が挙げられ、ここで、各 R^* は、独立して、水素、非置換の脂肪族基または置換の脂肪族基から選択される。脂肪族基上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

20

【0027】

非芳香族複素環式環の窒素上の適切な置換基として、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^+$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{C}(\text{O}) \text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{CH}_2 \text{C}(\text{O}) \text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S}) \text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、および $-\text{NR}^+ \text{SO}_2 \text{R}^+$ が挙げられ；ここで、 R^+ は、水素、脂肪族基、置換された脂肪族基、フェニル(Ph)、置換されたPh、 $-\text{O}(\text{Ph})$ 、置換された $-\text{O}(\text{Ph})$ 、 $\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、置換された $\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、または非置換のヘテロアリールもしくは複素環式環である。脂肪族基またはフェニル環上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

30

【0028】

用語「リンカー基」または「リンカー」とは、化合物の2個の部分を接続する有機部位を意味する。リンカーは、代表的に、酸素または硫黄のような原子、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NH}-$ のような単位、または原子の鎖(例えば、アルキリデン鎖)を含む。リンカーの分子量は、代表的には、約14～200の範囲、好ましくは14～96の範囲にあり、約6個までの長さの原子を有する。リンカーの例として、必要に応じて置換された飽和または不飽和の $\text{C}_1 \sim 6$ アルキリデン鎖が挙げられ、ここで、この鎖の1個または2個の飽和炭素は、必要に応じて、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CONHNH}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{NH}-$ 、 $-\text{NHNH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NH}-$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ によって置き換えられる。

40

50

【0029】

用語「アルキリデン鎖」とは、完全に飽和であり得るか、1個以上の不飽和のユニットを有し得る必要に応じて置換された、直鎖または分枝鎖の炭素鎖をいう。任意の置換基は、脂肪族基について、上に記載したとおりである。

【0030】

置換基または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定または化学的に実施可能な化合物を生じる場合にのみ、許容される。安定な化合物または化学的に実施可能な化合物は、湿気または他の化学的に反応性の条件の非存在下で、少なくとも1週間、40℃以下の温度に維持した場合、実質的に変更されない化学構造の化合物である。

【0031】

他に言及しない限り、本明細書中に示される構造はまた、この構造の全ての立体化学的形態；すなわち、各非対称中心に対してR配置およびS配置を含むことを意味する。それ故に、本化合物の単一の立体化学的異性体ならびにエナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物は、本発明の範囲内にある。他に言及しない限り、本明細書中に示される構造はまた、1個以上の同位体的に富化された原子の存在下においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素の重水素または三重水素による置換、あるいは炭素の¹³C—または¹⁴C—富化された炭素による置換を除く本構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。

10

【0032】

式Iの化合物またはその塩は、組成物中に処方され得る。好ましい実施形態において、この組成物は、薬学的組成物である。1つの実施形態において、この組成物は、生物学的サンプルまたは患者におけるタンパク質キナーゼ、特にGSK-3を阻害するに有効な量のタンパク質キナーゼインヒビターを含む。別の実施形態において、GSK-3媒介状況を処置または予防する有効な量のタンパク質キナーゼインヒビターおよび薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む、本発明の化合物およびその薬学的組成物は、患者に投与するために処方され得る。

20

【0033】

本明細書中で使用される場合、用語「GSK-3媒介状況」または「疾患」は、GSK-3が役割を担うことが既知である任意の疾患、または他の有害な状況（condition）もしくは状態（state）を意味する。このような疾患または状況としては、以下が挙げられるが限定されない：糖尿病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、AIDS関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）、精神分裂病、心筋細胞肥大、再灌流／虚血、および禿頭症。

30

【0034】

本発明の1つの局面は、それを必要とする患者においてグリコーゲン合成を増強する方法および／またはグルコースの血中レベルを下げる方法に関する。この方法は、患者に、治療的有效量の式Iの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。本発明の方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、過剰リン酸化したTauタンパク質の産生の阻害に関し、これは、アルツハイマー病の進行を停止するかまたは緩慢にするに有用である。別の方法は、β-カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは、精神分裂病を処置するに有用である。

40

【0035】

本発明の別の局面は、生物学的サンプル中のGSK-3活性の阻害に関し、この方法は、この生物学的サンプルと式IのGSK-3インヒビターとを接触させる工程を包含する。

【0036】

本発明の別の局面は、患者におけるAurora-2活性の阻害方法に関し、この方法は、式Iの化合物またはこの化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0037】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターでAurora-2媒介疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療的有效量の式Iの化合物またはその薬学的

50

組成物を、このような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。

【0038】

本明細書中で使用される場合、用語「Aurora-2 媒介状況」または「疾患」は、Aurora が役割を担うことが既知である任意の疾患または他の有害な状況を意味する。用語「Aurora-2 媒介状況」または「疾患」はまた、Aurora-2 インヒビターでの処置によって緩和される疾患または状況を意味する。このような状況としては、癌が挙げられるがこれに限定されない。用語「癌」としては、以下の癌が挙げられるがこれらに限定されない：結腸および卵巣。

【0039】

本発明の別の局面は、生物学的サンプル中の Aurora-2 活性の阻害に関する。この方法は、この生物学的サンプルと式 I の Aurora-2 インヒビターまたはその組成物とを接触させる工程を包含する。 10

【0040】

本発明の別の局面は、CDK-2 媒介疾患を CDK-2 インヒビターで処置または予防する方法に関し、この方法は、治療的有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を、このような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。

【0041】

本明細書中で使用される場合、用語「CDK-2 媒介状況」または「疾患」は、CDK-2 が役割を担うことが既知である任意の疾患または他の有害な状況を意味する。用語「CDK-2 媒介状況」または「疾患」はまた、CDK-2 インヒビターでの処置によって緩和される疾患または状況を意味する。このような状況としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム硬化症、脱毛および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）。Fischer, P. M. および Lane, D. P., Current Medicinal Chemistry, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R., および Pestell, R., Exp. Opin. Invest. Drugs, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. および Garrett, M. D., Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs, 2, 40-59 (2000) を参照のこと。 20 30

【0042】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者における CDK-2 活性の阻害に関し、この方法は、式 I の化合物またはこの化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0043】

本発明の別の局面は、ERK-2 インヒビターでの ERK-2 媒介疾患の処置方法または予防方法に関し、この方法は、治療的有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を、このような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。

【0044】

本明細書中で使用される場合、用語「ERK 媒介状況」は、ERK が役割を担うことが既知である任意の疾患状況または他の有害な状況を意味する。用語「ERK-2 媒介状況」または「疾患」はまた、ERK-2 インヒビターでの処置によって緩和される疾患または状況を意味する。このような状況としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：癌、発作、糖尿病、肝腫、心臓疾患（心肥大を含む）、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス疾患、自己免疫疾患、アテローム硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー性障害（喘息を含む）、炎症、神経性障害およびホルモン関連疾患。用語「癌」としては、以下の癌が挙げられるがこれらに限定されない：乳房、卵巣、頸、前立腺、精巣、尿生殖経路、食道、喉頭、神経膠芽細胞腫、神経細胞腫、胃、皮膚、角化棘細胞腫、肺、類表皮腫、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨、結腸、腺腫、脾臓、腺癌、甲状腺、濾胞状癌、未分化 40 50

癌、乳頭状癌、セミノーマ、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝癌および胆汁経路、腎癌、骨髄性障害、リンパ性障害、ホジキン病、毛様細胞、口腔前庭および咽頭（口腔）、口唇、舌、口、咽頭、小腸、結腸－直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、および白血病。ERK-2タンパク質キナーゼおよび種々の疾患におけるその関連は、以下に記載されている：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.

【0045】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者におけるERK-2活性の阻害に関し、この方法は、式Iの化合物またはこの化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0046】

本発明の別の局面は、AKTインヒビターでAKT媒介疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療的有効量の式Iの化合物またはその薬学的組成物をこのような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。

【0047】

本明細書中で使用される場合、用語「AKT媒介状況」は、AKTが役割を担うことが既知である任意の疾患状態または他の有害な状況を意味する。用語「AKT媒介状況」または「疾患」はまた、AKTインヒビターでの処置によって緩和される疾患または状況を意味する。AKT媒介疾患または状況としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：増殖性障害、癌および神経変性性障害。タンパク質キナーゼBとしても公知であるAKTと種々の疾患との関連は、以下に記載されている：Khawaja, A., Nature, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al, Oncogene, 19 2000; Kazuhiko, N., et al, The Journal of Neuroscience, 20 2000。

【0048】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者におけるAKT活性の阻害に関し、この方法は、式Iの化合物またはこの化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0049】

本発明の別の局面は、SrcインヒビターでSrc媒介疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療的有効量の式Iの化合物またはその薬学的組成物をこのような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。

【0050】

本明細書中で使用される場合、用語「Src媒介状況」は、Srcが役割を担うことが既知である任意の疾患状態または他の有害な状況を意味する。用語「Src媒介状況」または「疾患」もまた、Srcインヒビターでの処置によって緩和される疾患または状況を意味する。このようなまたは状況としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：高カルシウム血症、骨粗しょう症、変形性関節症、癌、骨転移の対症療法およびパジェット病。Srcタンパク質キナーゼと種々の疾患との関連は、以下に記載されている：Sor

iano, Cell, 69, 551 (1992); Soriano et al., Cell, 64, 693 (1991); Takayanagi, J. Clin. Invest., 104, 137 (1999); Boschelli, Drugs of the Future 2000, 25 (7), 717, (2000); Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz, Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993); Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)。

10

【0051】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者におけるSrc活性の阻害に関し、この方法は、式Iの化合物またはこの化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0052】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクル」は、本発明の化合物と一緒に患者に投与され得る非毒性のキャリア、アジュバントまたはビヒクルをいい、これは、その薬理学的活性を破壊しない。

20

【0053】

用語「患者」は、ヒトおよび獣医学的被験体を含む。

【0054】

本明細書中で使用される場合、用語「生物学的サンプル」としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：細胞培養物またはその抽出物；インビトロアッセイに適切な酵素の調製物；哺乳動物から得た生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞、精液、涙もしくは他の体液またはその抽出物。

【0055】

タンパク質キナーゼ（例えば、GSK-3およびAurora-2）を阻害するに有効な量は、インヒビターの非存在での酵素活性と比較してキナーゼ活性を測定可能に阻害する量である。任意の方法を、阻害を測定するために使用し得る（例えば、以下に記載される生物学的試験の実施例（Biological Testing Example））。

30

【0056】

これらの薬学的組成物に使用され得る薬学的に受容可能なキャリアとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝化物質（例えば、リン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム）、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン）、リン酸一水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、ケイ酸コロイド、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベース物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリスチレングリコールおよび羊毛脂。

40

【0057】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸から、鼻から、頬から、膣から、または移植されたリザーバーにより投与され得る。本明細書中で使用される場合、用語「非経口」としては、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下内、肝臓内、病変内（intraleisional）および頭蓋内の注射技術または注入技術が挙げられる。好ましくは、組成物は、経口的にか、腹腔内にかまたは静脈内に投与される。

【0058】

50

本発明の組成物の滅菌注入可能な形態は、水溶性または油性の懸濁物であり得る。これらの懸濁物は、適切な分散剤または潤滑剤および懸濁剤を使用する当該分野において公知の技術に従って処方され得る。滅菌注入可能な調製物はまた、非毒性で非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中での滅菌注入可能な溶液または懸濁物（例えば、1，3-ブタンジオール中の溶液として）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌した揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として慣用的に使用される。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激（b l a n d）揮発性油が使用され得る。脂肪酸（例えば、オレイン酸）およびそのグリセリド誘導体は、注入可能な調製物に有用であり、これは、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油またはヒマシ油）、特にそのポリオキシエチル化型である。これらの油溶液または懸濁物はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、またはエマルジョンおよび懸濁物を含む薬学的に受容可能な投薬形態の処方において一般に使用され得る類似の分散剤）を含み得る。一般に使用される他の界面活性剤（例えば、T w e e n）、S p a nおよび他の乳化剤、または薬学的に受容可能な固体、液体または他の投薬形態の製造において一般に使用されるバイオアベイラビリティエンハンサーもまた、処方の目的で使用され得る。

10

【0059】

本発明の薬学的組成物は、以下が挙げられるがこれらに限定されない任意の経口的に受容可能な投薬形態で経口的に投与され得る：カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用されるキャリアとしては、乳糖およびコーンスターチが挙げられる。潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）はまた、典型的に添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤としては、乳糖および乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液が経口使用に要求される場合、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。所望ならば、特定の甘味料、芳香剤または着色剤もまた、添加され得る。

20

【0060】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、薬剤を適切な非刺激賦形剤と混合することによって調製され得る。この賦形剤は、室温では固体であるが直腸温では液体であり、従って直腸で融解して薬物を放出する。このような物質としては、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0061】

本発明の薬学的組成物はまた、特に、処置の標的が局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官（眼、皮膚、および下部腸管の疾患を含む）を含む場合、局所的に投与され得る。適切な局所処方物は、これらの領域または器官の各々について容易に調製される。

【0062】

下部腸管に対する局所適用は、直腸坐剤処方（上記を参照のこと）または適切な浣腸処方においてもたらされ得る。局所的な経皮パッチもまた、使用され得る。

40

【0063】

局所適用について、薬学的組成物は、1以上のキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含む適切な軟膏中に処方され得る。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：鉱油、液体ペトロラタム、白色ペトロラタム、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水。あるいは、薬学的組成物は、1以上の薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含む適切なローションまたはクリーム中に処方され得る。適切なキャリアとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：鉱油、ソルビタンモノステアリン酸、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリール（c e t e a r y l）アルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよ

50

び水。

【0064】

眼の使用について、薬学的組成物は、等張でpH調整された滅菌生理食塩水中の微小化懸濁物として、または、好ましくは、ベンジルアルコニウムクロリドのような防腐剤を伴うかまたは伴わない、等張でpH調整された滅菌生理食塩水中の溶液として、処方され得る。あるいは、眼の使用について、薬学的組成物は、ペトロラタムのような軟膏中に処方され得る。

【0065】

本発明の薬学的組成物はまた、鼻のエアロゾルまたは吸入器によって投与され得る。このような組成物は、薬学的処方物の当該分野において周知の技術に従って調製され、そして

10

【0066】

本発明の化合物に加えて、薬学的に受容可能な、本発明の化合物の誘導体またはプロドラッグをまた処方物中に使用して、上記で同定した疾患または障害を処置または予防し得る。

【0067】

「薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグ」は、任意の薬学的に受容可能な塩、エステル、エステルの塩、またはレシピエントに投与する際に、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝物もしくはその残留物を直接的にかまたは間接的に提供し得る本発明の化合物の他の誘導体を意味する。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、このような化合物が患者に投与される場合、（例えば、経口投与された化合物を血液中により容易に吸収させることによって）本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増加させるもの、あるいは、親種と比較して生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）に対して親化合物の送達を増強するものである。

20

【0068】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なプロドラッグとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステル。

30

【0069】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、以下が挙げられる：薬学的に受容可能な無機酸および無機塩基および有機酸および有機塩基由来のもの。適切な酸性塩の例としては、以下が挙げられる：アセタート、アジパート、アルギナート、アスパラギナート、ベンゾアート、ベンゼンスルホナート、ビスルファート、ブチラート、シトラート、カンフォラート、カンフォスルホナート、シクロペンタンプロピオナート、ジグリコナート、ドデシルスルホアート、エタンスルホナート、ホルマート、フマラート、グルコヘプタノアート、グリセロホスファート、グリコラート、ヘミスルファート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロイオダイド、2-ヒドロキシエタンスルホナート、ラクタート、マレアート、マロナート、メタンスルフォナート、2-ナフタレンスルホナート、ニコチナート、ニトラート、オキサラート、パルモアート、ペクチナート、ペルスルファート、3-フェニルプロピオナート、ホスファート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、サリチラート、スクシナート、スルファート、タルトラート、チオシアナート、トシラートおよびウンデカノアート。それ自体薬学的に受容可能ではないシュウ酸のような他の酸は、本発明の化合物およびこれらの薬学的に受容可能な酸付加塩を得る際の間体として有用な塩の調製において使用され得る。

40

【0070】

適切な塩基由来の塩としては、以下が挙げられる：アルカリ金属（例えば、ナトリウムおよびカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、アンモニウム塩および N^+ （ C_{1-4} アルキル）₄塩。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の塩基

50

性窒素含有基のいずれかの四級化を想定する。水溶性または油溶性または分散可能な生成物は、このような四級化によって得られ得る。

【0071】

単回投薬形態を産生するためにキャリア材料と組合わせられ得るタンパク質キナーゼインヒビターの量は、処置される患者および投与の特定の形態に依存して変化する。好ましくは、組成物が処方され、その結果、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重/日のインヒビターの投薬がこれらの組成物を受ける患者に投与され得る。

【0072】

任意の特定の患者に対する特定の投薬レジメンおよび処置レジメンが種々の因子（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、身体健康（general health）、性別、食餌、投与の時間、排泄速度、薬物組合わせ、および処置する臨床医の判断を含む）ならびに処置される特定の疾患の重篤度に依存することもまた、理解すべきである。インヒビターの量もまた、組成物中の特定の成分に依存する。

10

【0073】

処置または予防されるべき、特定のタンパク質キナーゼ媒介状況に依存して、その状況を処置または予防するために通常投与されるさらなる治療剤が、本発明のインヒビターとともに投与され得る。例えば、糖尿病処置において、他の抗糖尿病剤は、糖尿病を処置するために本発明の GSK-3 インヒビターと組合わせられ得る。これらの薬剤としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：注入可能な形態または吸入形態でのインスリンまたはインスリンアナログ、グリタゾン（glitazone）、 α -グリコシダーゼインヒビター、ビグアナイド、インスリン感作物質およびスルホニル尿素。

20

【0074】

薬剤の他の例について、本発明のインヒビターはまた、以下が挙げられるがこれらに限定されないものと組合わせられ得る：化学療法剤または他の抗増殖性剤（例えば、アドリアマイシン、デキサメサゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロンおよび白金誘導体）；抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド、TNF ブロッカー、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン）；免疫調節剤および免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、タクロリウム、ラパマイシン、ミコフェノラートモフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAO インヒビター、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネルブロッカー、リルゾール（riluzole）、および抗パーキンソン症候群薬剤）；心血管疾患を処置するための薬剤（例えば、 β -ブロッカー、ACE インヒビター、利尿ホルモン、ニトラート、カルシウムチャネルブロッカー、およびスタチン（statin））；肝疾患を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤）；血液障害を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤、および増殖因子）；ならびに免疫不全障害を処置するための薬剤（例えば、 γ -グロブリン）。

30

【0075】

これらのさらなる薬剤は、複数の投薬レジメンの一部として、タンパク質キナーゼインヒビター含有組成物とは別々に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中での本発明のタンパク質キナーゼインヒビターとともに混合された、単一投与形態の一部であり得る。

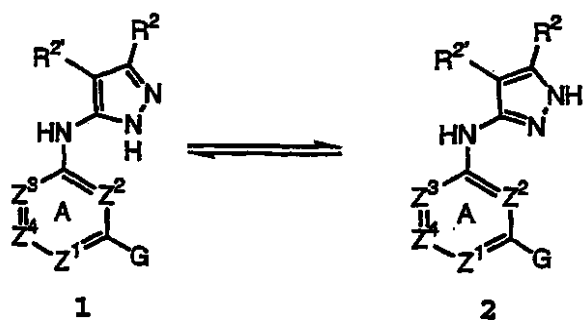
40

【0076】

本発明の化合物は、以下に示した互変異体 1 および 2 のように、代替的な互変異性形態で存在し得る。他で示されない限り、互変異体のいずれかの表示は、互いを含むことを意味する。

【0077】

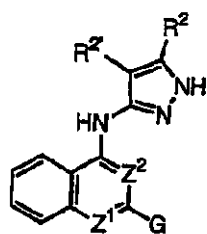
【化 8】



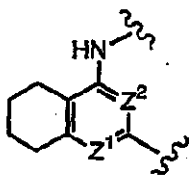
R^x および R^y （それぞれ、 Z^3 位および Z^4 位）は一緒になって、融合した環を形成し得、環 A を含む二環式の環系を提供する。好ましい R^x / R^y 環としては、0 ～ 2 のヘテロ原子を有する不飽和または部分的に不飽和な 5 員環、6 員環、7 員環または 8 員環が挙げられ、ここで、この R^x / R^y 環は、必要に応じて置換されている。環 A 系の例を、化合物 I - A ～ I - D D として以下に示し、ここで、 Z^1 は窒素または C (R^9)、そして Z^2 は窒素または C (H) である。

【0078】

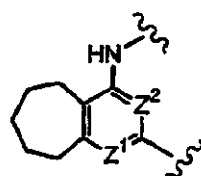
【化9】



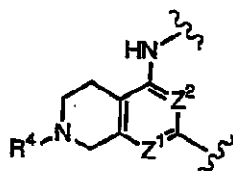
I-A



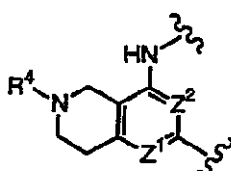
I-B



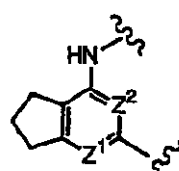
I-C



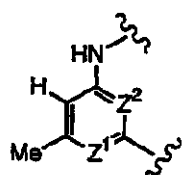
I-D



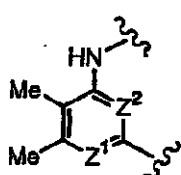
I-E



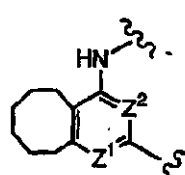
I-F



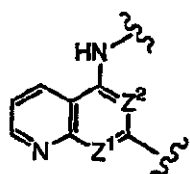
I-G



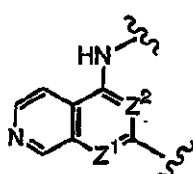
I-H



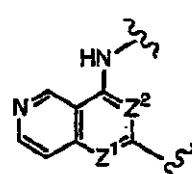
I-I



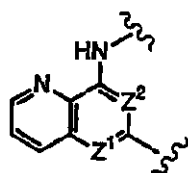
I-J



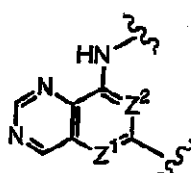
I-K



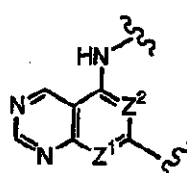
I-L



I-M



I-N

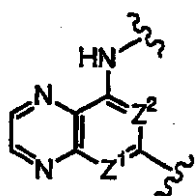


I-O

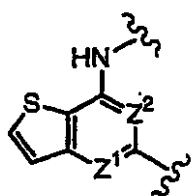
10

20

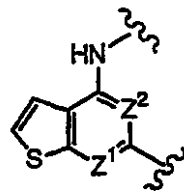
30



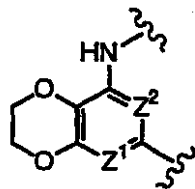
I-P



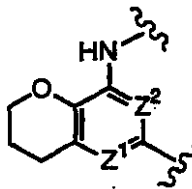
I-Q



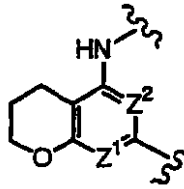
I-R



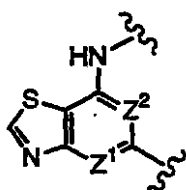
I-S



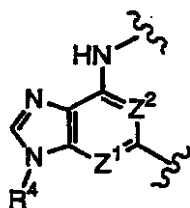
I-T



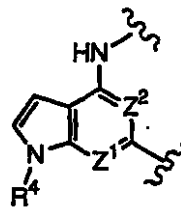
I-U



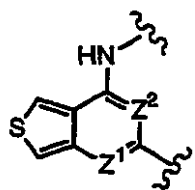
I-V



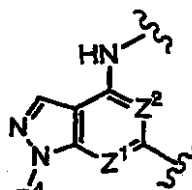
I-W



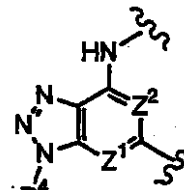
I-X



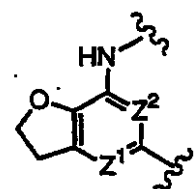
I-Y



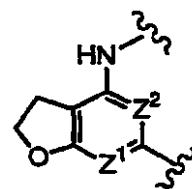
I-Z



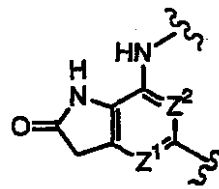
I-AA



I-BB



I-CC



I-DD

好ましい二環式環A系としては、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I、I-J、I-K、I-LおよびI-Mが挙げられ、より好ましくは、I-A、I-B、I-C、I-FおよびI-Hが挙げられ、もっともこのましくは、I-A、I-BおよびI-Hが挙げられる。

【0079】

単環式環A系において、好ましい R^x 基としては、存在する場合、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $C_1 - 4$ 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたは t -ブチル）が挙げられる。好ましい R^y 基としては、存在する場合、 $T-R^3$ が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、 R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、

10

20

30

40

50

イソプロピル、*t*-ブチル、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換されたフェニル）およびメトキシメチルが挙げられる。

【0080】

二環式環A系において、 R^x および R^y が一緒になった場合に形成された環は、置換されていても、置換されていなくてもよい。適切な置換基としては、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R および R^4 は、上記に規定されたとおりである。好ましい R^x/R^y 環の置換基としては、 $-ハロ$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、または $-N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

10

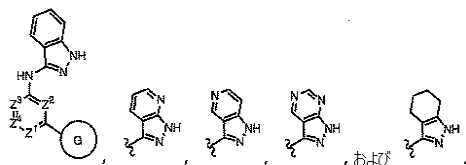
【0081】

R^2 および $R^{2'}$ は、一緒になって縮合環を形成し、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供し得る。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員炭素環式環が挙げられ、ここでこの縮合環は、必要に応じて置換されている。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する、以下の式Iの化合物で例示される：

20

【0082】

【化10】



$R^2/R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1以上が挙げられる： $-ハロ$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-3}$ アルキル)。ここで $(C_{1-3}$ アルキル) は、最も好ましくは、メチルである。

30

【0083】

ピラゾール環系が単環式の場合、好ましい R^2 基としては、水素、 C_{1-4} 脂肪族、アルコキシカルボニル、置換されていないフェニル、置換されたフェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルまたはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および (N-ヘテロシクリル) カルボニルが挙げられる。このような好ましい R^2 置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、*t*-ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ (シクロヘキシル)、 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONH(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 $CO(3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)$ 、 $CONH(3-トリル)$ 、 $CONH(4-トリル)$ 、 $CONHCH_3$ 、 $CO(モルホリン-1-イル)$

40

50

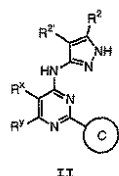
)、CO(4-メチルピペラジン-1-イル)、CONHCH₂CH₂OH、CONH₂、およびCO(ピペリジン-1-イル)が挙げられる。好ましいR^{2'}基は、水素である。

【0084】

GSK3媒介性疾患を処置するために特に有用な実施形態は、式IIの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグに関する：

【0085】

【化11】



10

ここで、環Cは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、または1,2,4-トリアジニル環から選択され、ここでこの環Cは、R¹から独立して選択された1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置は、-R⁵により独立して置換され、環C上の2つの隣接した置換基は、必要に応じて中間原子と一緒にあって、縮合された、不飽和または部分的な不飽和の、酸素、硫黄または窒素から選択された0～3のヘテロ原子を有する5～6員環を形成する。この縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または-R⁸により置換されており；

20

R¹は、-ハロ、-CN、-NO₂、T-V-R⁶、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、5～6員のヘテロシクリル環、またはC₁-₆脂肪族基から選択され、このフェニル、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、ハロ、オキソ、または-R⁸から独立して選択される3つまでの基により置換されており、このC₁-₆脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素で置換されており、あるいはR¹および隣接置換基は、それらの中間原子と一緒にあって環Cと縮合した上記環を形成し；

R^xおよびR^yは、T-R³から独立して選択されるか、あるいはR^xおよびR^yは、それらの中間原子と一緒にあって、縮合した、不飽和または部分的な不飽和の、酸素、硫黄または窒素から選択された0～3の環ヘテロ原子を有する5～8員環を形成する。ここで上記のR^xおよびR^yにより形成された上記縮合環上の任意の置換可能な炭素は、オキソまたはT-R³により置換されており、R^xおよびR^yにより形成された上記環上の任意の置換可能な窒素は、R⁴により置換され；

30

Tは、原子価結合またはC₁-₄アルキリデン鎖であり；

R²およびR^{2'}は、-R、-T-W-R⁶から独立して選択され、あるいはR²およびR^{2'}は、中間原子と一緒にあって、縮合した5～8員の不飽和または部分的な不飽和の、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3の環ヘテロ原子を有する環を形成する。ここで、R²およびR^{2'}によって形成された上記縮合環上の各置換可能な炭素は、ハロ、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷または-V-R⁶により置換され、そしてR²およびR^{2'}により形成された上記環上の任意の置換可能な窒素は、R⁴により置換され；

40

R³は、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COC(H₂)COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁷)₂から選択され；

各Rは、水素または必要に応じて置換された、C₁-₆脂肪族、C₆-₁₀アリール、5～10の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10の環原子を有するヘテロシク

50

リル環から選択される基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された、 C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同じ窒素上の 2 つの R^4 が一緒になって、5～8 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択されるか、あるいは R^5 および隣接置換基が、それらの中間原子と一緒に、環 C に縮合した上記環を形成し；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の 2 つの R^6 基は、窒素原子と一緒に、5～6 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素上の 2 つの R^7 は、窒素と一緒に、5～8 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；そして

各 R^8 は、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択される。

【0086】

式 I I の R^x および R^y 基が一緒になって、縮合環を形成する場合、好ましい R^x/R^y 環としては、0～2 のヘテロ原子を有する 5 員、6 員、7 員、または 8 員の不飽和または部分的な不飽和の環が挙げられる。ここで上記 R^x/R^y 環は、必要に応じて置換されている。これは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式 I I の好ましいピリミジン環系の例は、以下に示す単環式系および二環式系である。

【0087】

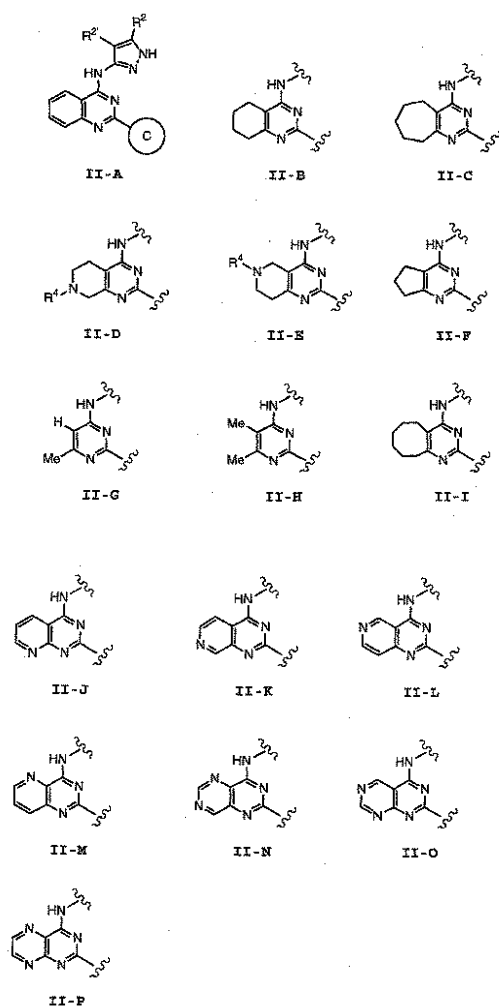
【化 12】

10

20

30

40



10

20

式 I I のより好ましいピリミジン環系としては、I I - A、I I - B、I I - C、I I - F、および I I - H が挙げられ、最も好ましくは、I I - A、I I - B、および I I - H が挙げられる。

30

【0088】

式 I I の単環式ピリミジン環系において、好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $C_1 - 4$ 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたは t -ブチル）が挙げられる。好ましい R^y 基としては、 $T - R^3$ が挙げられ、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、 R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。 R^3 が $-R$ または $-OR$ の場合、好ましい R は、 $C_1 - 6$ 脂肪族、フェニル、または 5~6 員のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基である。好ましい R^y の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルもしくはハロ置換されたフェニル）、およびメトキシメチルが挙げられる。

40

【0089】

式 I I の二環式ピリミジン環系において、 R^x および R^y が一緒になった場合に形成された環は、置換されていてもよいし、置換されていなくてもよい。適切な置換基としては、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 - 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N$

50

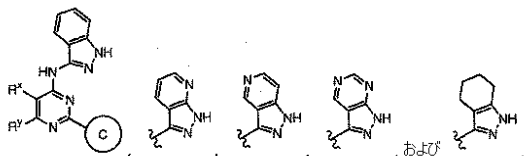
(R^4) $SO_2 R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R および R^4 は、上記で規定されたとおりである。好ましい R^x / R^y 環の置換基としては、ハロ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2 R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、または $-N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R は、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

【0090】

式 I I の R^2 および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供し得る。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的不飽和の6員の炭素環式環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式 I I の化合物において例示される：

【0091】

【化13】



式 I I の $R^2 / R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1以上が挙げられる：ハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-4}$ アルキル) が挙げられ、ここで (C_{1-4} アルキル) は、直鎖の、分枝鎖の、もしくは環式のアシル基である。好ましくは、(C_{1-4} アルキル) 基は、メチルである。

【0092】

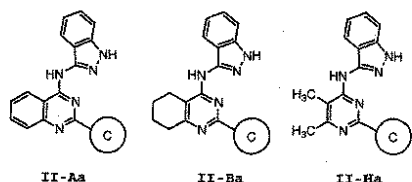
式 I I のピラゾール環系が単環式の場合、好ましい R^2 基としては、水素、アリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換されているかまたは置換されていない基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、メチル、 t -ブチル、 $-CH_2OCH_3$ 、シクロプロピル、フラニル、チエニル、およびフェニルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

【0093】

式 I I のより好ましい環系は、以下のものであり、これらは、上記のように置換されていてもよく、ここで R^2 および $R^{2'}$ は、ピラゾール環と一緒に、インダゾール環を形成し； R^x および R^y は、各々メチルであるか、または R^x および R^y は、ピリミジン環と一緒に、キナゾリン環またはテトラヒドロキナゾリン環を形成する：

【0094】

【化14】



特に好ましいものは、式 I I - A a、I I - B a、または I I - H a の化合物であり、ここで環 C は、フェニル環であり、 R^1 は、ハロ、メチル、またはトリフルオロメチルである。

【0095】

好ましい式 I I の環 C の基は、フェニルおよびピリジニルである。環 C 上の2つの隣接した置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、環 C は、二環式環系に含まれる。好ましい縮合環としては、ベンゾ環またはピリド環が挙げられる。このような環は、好ましくは

10

20

30

40

50

、環Cのオルト位またはメタ位で縮合されている。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチル、キノリニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0096】

式I Iの化合物の重要な特徴は、環C上の R^1 オルト置換基である。環Cまたは環D上のオルト位は、環Aが結合した位置に対して規定される。好ましい R^1 基としては、一ハロ、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCHOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NHOSO_2R^6$ が挙げられる。 R^1 が必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である場合、最も好ましい必要に応じた置換基は、ハロゲンである。好ましい R^1 基の例としては、 $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-COCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、シクロヘキシル、*t*-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NHOSO_2CH_3$ 、および $-OCF_3$ が挙げられる。

【0097】

式I Iの環C上で、存在する場合、好ましい R^5 置換基としては、一ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^4)SO_2R$ が挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $-N(C_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、 $-O(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $C_{1-4}\text{脂肪族}$ 、および $-CO_2(C_{1-4}\text{脂肪族})$ が挙げられる。このような好ましい R^5 置換基の例としては、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-OEt$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、および $-CO_2Et$ が挙げられる。

【0098】

好ましい式I Iの化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1以上、より好ましくは全てを有する：

- (a) 環Cは、 $-R^5$ により必要に応じて置換されたフェニル環またはピリジニル環であり、ここで環Cおよびこれの上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、この二環式環系は、ナフチル、キノリニル、またはイソキノリニル環から選択される；
- (b) R^x は、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、 R^y は、 $T-R^3$ であるか、あるいは R^x および R^y は、それらの中間原子と一緒にあって、0～2の環窒素を有する、必要に応じて置換された5～7員の不飽和もしくは部分的飽和した環を形成する；
- (c) R^1 は、一ハロ、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCHOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NHOSO_2R^6$ であり；そして
- (d) $R^{2'}$ は、水素であり、 R^2 は、水素、またはアリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換されたかもしくは置換されていない基であるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、それらの中間原子と一緒にあって置換されたかまたは置換されていない、ベンゾ、ピリド、ピリミド、または部分的に不飽和の6員炭素環式環を形成する。

【0099】

式I Iのより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1以上、より好ましくは全てを有する：

- (a) 環Cは、 $-R^5$ により必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで環Cおよびその上の2つの隣接した置換基が二環式環系を形成する場合、この二環式環系は、ナフチル環である；
- (b) R^x は、水素またはメチルであり、 R^y は、 $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、または $-OR$ で

あるか、あるいは R^x および R^y は、それらの中間原子と一緒にあって、必要に応じて $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ で置換された、5～7 員の不飽和または部分的飽和の炭素環式環を形成し；

(c) R^1 は、 $-H$ 、 C_{1-6} ハロ脂肪族基、 C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、または $-CN$ であり；

10

(d) $R^{2'}$ は、水素であり、 R^2 は、水素、またはアリールもしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換されたかもしくは置換されていない基であるか、 R^2 および $R^{2'}$ は、それらの中間原子と一緒にあって、置換されたかまたは置換されていないベンゾ、ピリド、ピリミドもしくは部分的不飽和の 6 員の炭素環式環を形成し；そして

(e) 各 R^5 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)SO_2R$ から独立して選択される。

【0100】

なお好ましい式 I I の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 以上、より好ましくは全てを有する；

20

(a) 環 C は、必要に応じて $-R^5$ により置換されたフェニル環であり；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、 R^y は、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルキル、または 2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニルもしくはフェニルから選択された、必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^x および R^y は、それらの中間原子と一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環または部分的に不飽和の 6 員の炭素環式環を形成し；

(c) R^1 は、 $-H$ 、必要に応じてハロゲンで置換された C_{1-4} 脂肪族基、または $-CN$ であり；

(d) R^2 および $R^{2'}$ は、中間原子と一緒にあって、ベンゾ、ピリド、ピリミド、または必要に応じて $-H$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、もしくは $-CO(C_{1-4}$ アルキル) で置換された部分的飽和の 6 員の炭素環式環を形成し、ここでこの $(C_{1-4}$ アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基であり；そして

30

(e) 各 R^5 は、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $-N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 C_{1-4} 脂肪族、および $-CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族) から独立して選択される。

40

【0101】

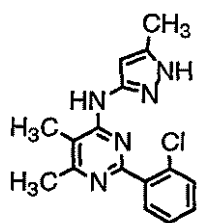
式 I I の化合物の代表例は、以下の表 1 に示される。

【0102】

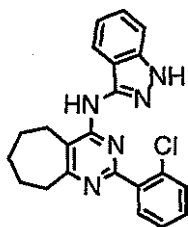
(表 1)

【0103】

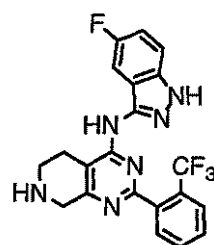
【表 1】



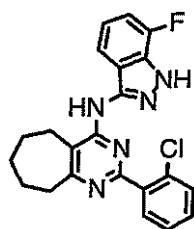
II-1



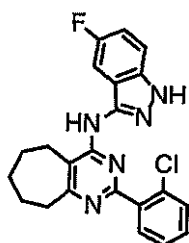
II-2



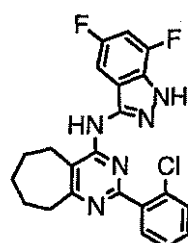
II-3



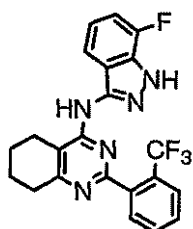
II-4



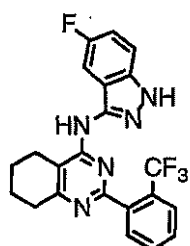
II-5



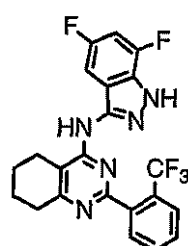
II-6



II-7



II-8

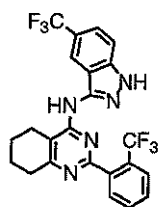


II-9

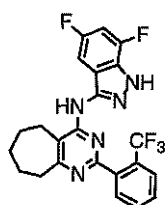
10

20

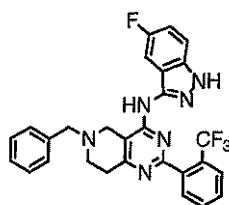
30



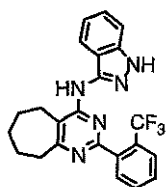
II-10



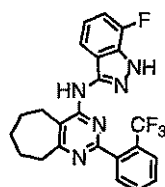
II-11



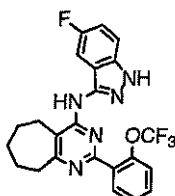
II-12



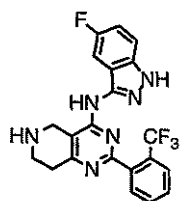
II-13



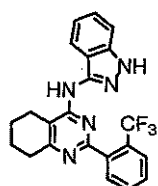
II-14



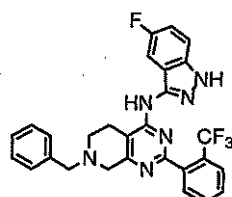
II-15



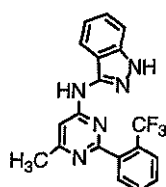
II-16



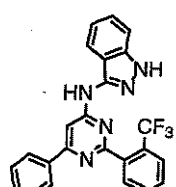
II-17



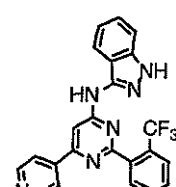
II-18



II-19



II-20



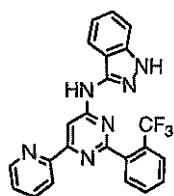
II-21

10

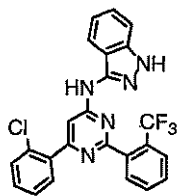
20

30

40



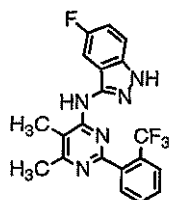
II-22



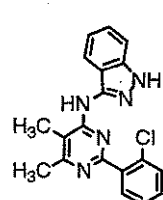
II-23



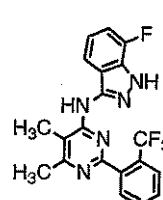
II-24



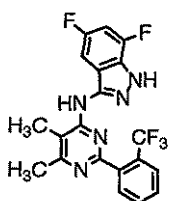
II-25



II-26



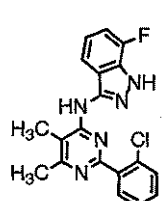
II-27



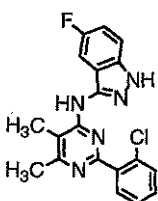
II-28



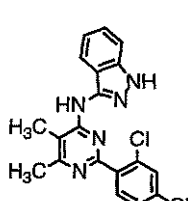
II-29



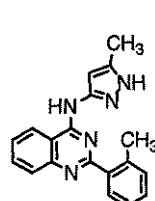
II-30



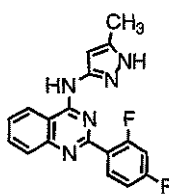
II-31



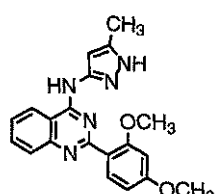
II-32



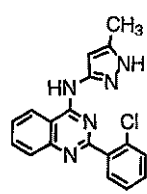
II-33



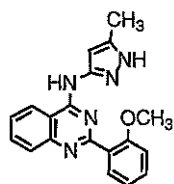
II-34



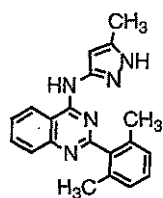
II-35



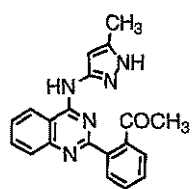
II-36



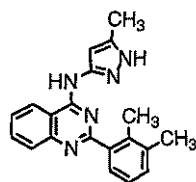
II-37



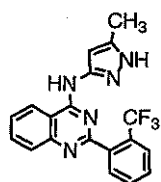
II-38



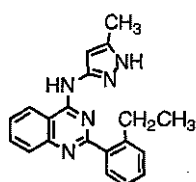
II-39



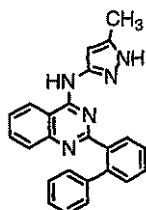
II-40



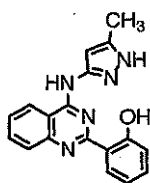
II-41



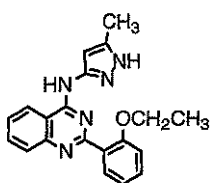
II-42



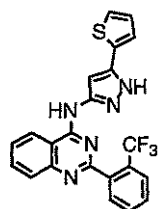
II-43



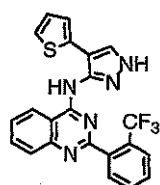
II-44



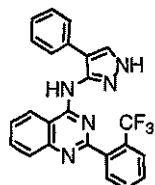
II-45



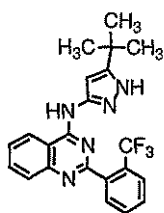
II-46



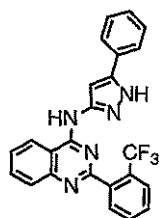
II-47



II-48



II-49



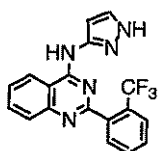
II-50



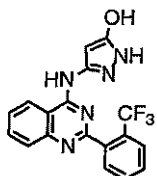
II-51



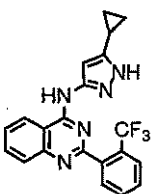
II-52



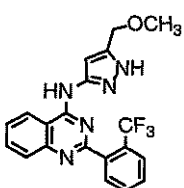
II-53



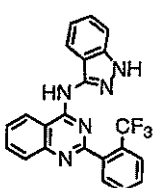
II-54



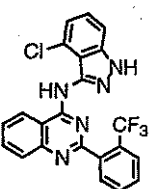
II-55



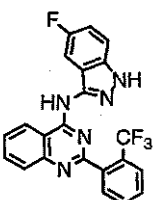
II-56



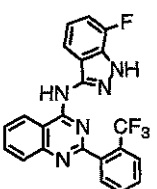
II-57



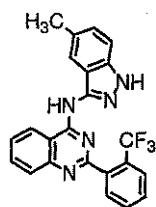
II-58



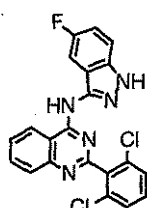
II-59



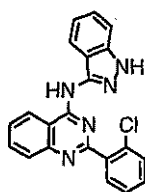
II-60



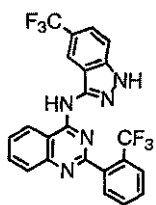
II-61



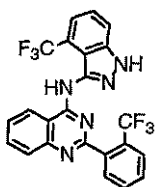
II-62



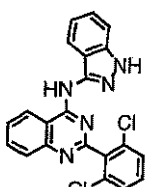
II-63



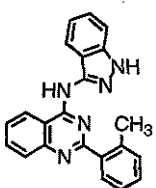
II-64



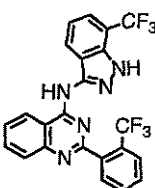
II-65



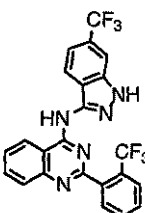
II-66



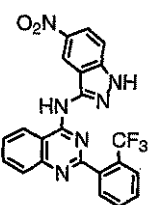
II-67



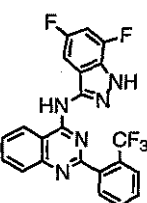
II-68



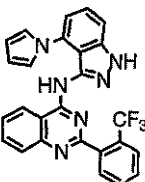
II-69



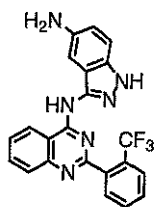
II-70



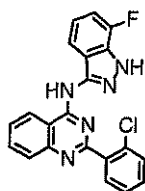
II-71



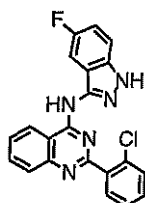
II-72



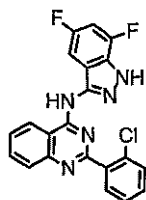
II-73



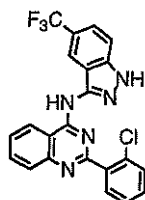
II-74



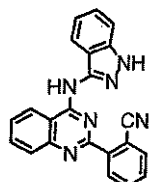
II-75



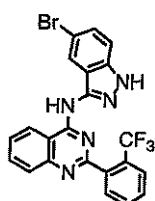
II-76



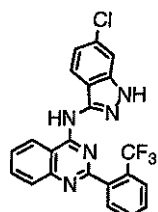
II-77



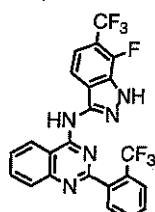
II-78



II-79



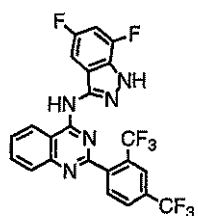
II-80



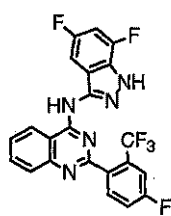
II-81



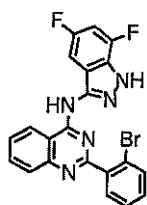
II-82



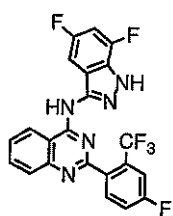
II-83



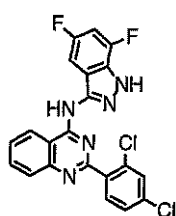
II-84



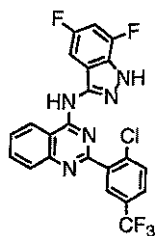
II-85



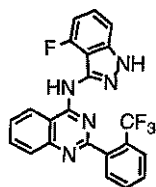
II-86



II-87



II-88



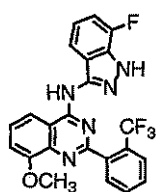
II-89



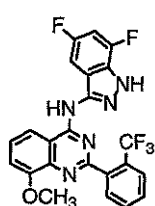
II-90



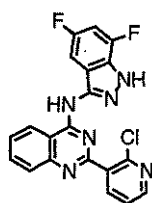
II-91



II-92



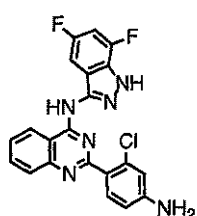
II-93



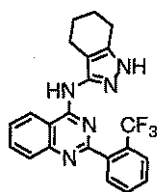
II-94



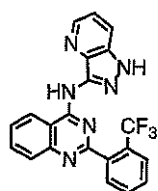
II-95



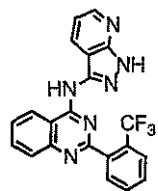
II-96



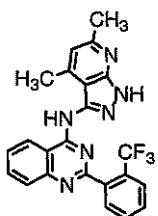
II-97



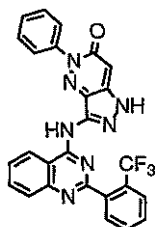
II-98



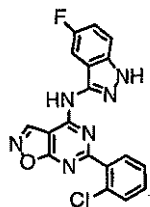
II-99



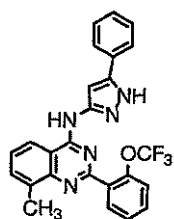
II-100



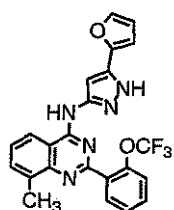
II-101



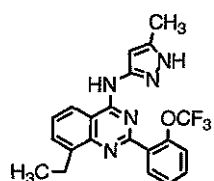
II-102



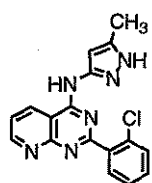
II-103



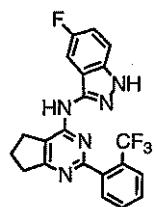
II-104



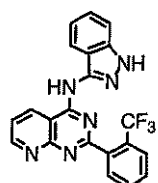
II-105



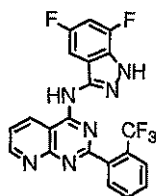
II-106



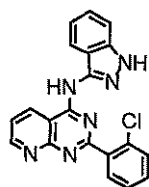
II-107



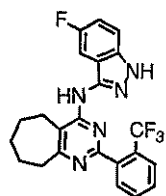
II-108



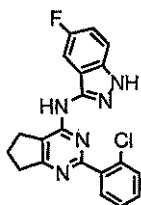
II-109



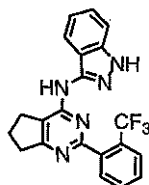
II-110



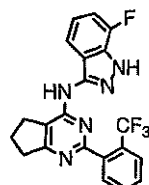
II-111



II-112

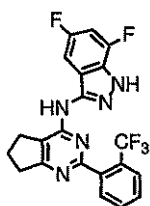


II-113

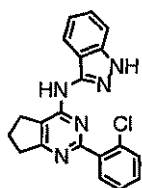


II-114

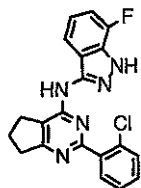
10



II-115

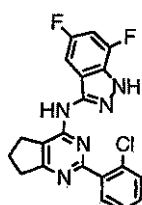


II-116

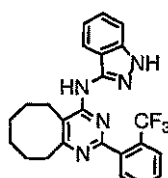


II-117

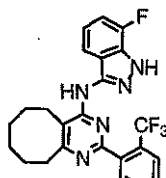
20



II-118



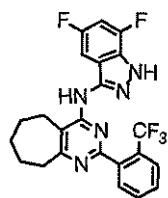
II-119



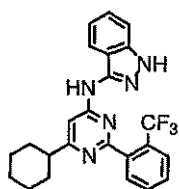
II-120

30

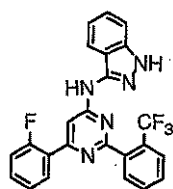
40



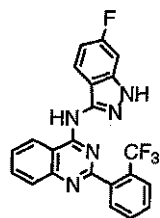
II-121



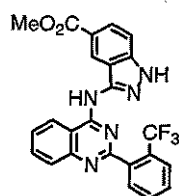
II-122



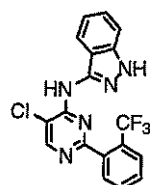
II-123



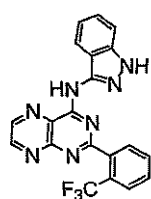
II-124



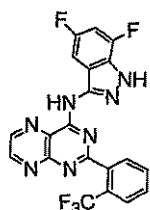
II-125



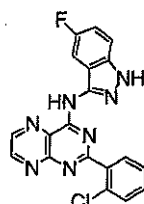
II-126



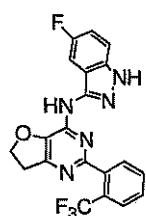
II-127



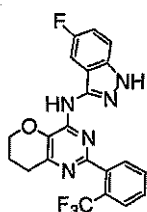
II-128



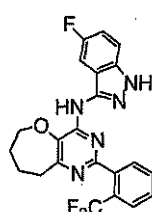
II-129



II-130



II-131



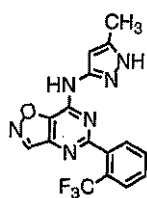
II-132

10

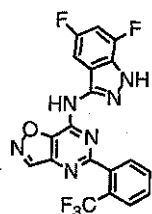
20

30

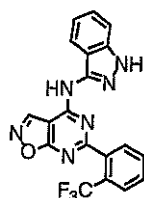
40



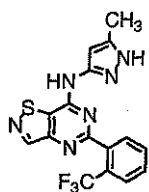
II-133



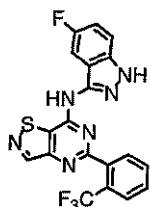
II-134



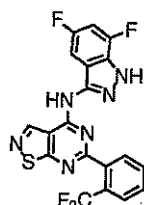
II-135



II-136

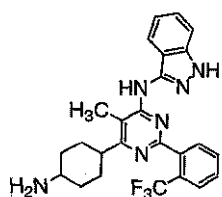


II-137

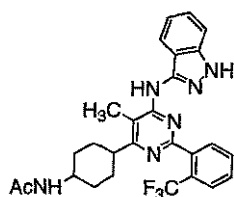


II-138

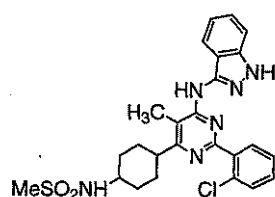
10



II-139

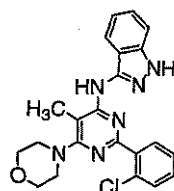


II-140

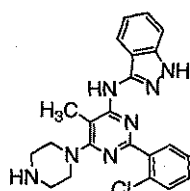


II-141

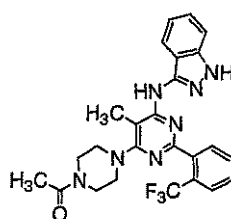
20



II-142



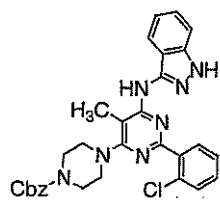
II-143



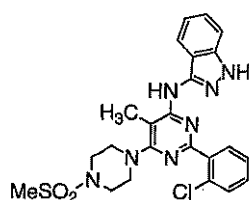
II-144

30

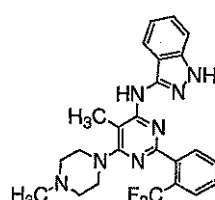
40



II-145



II-146



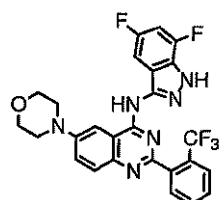
II-147



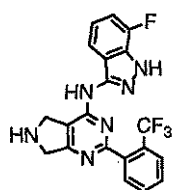
II-148



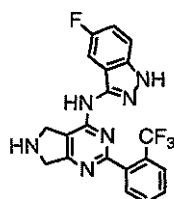
II-149



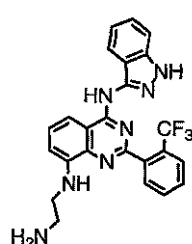
II-150



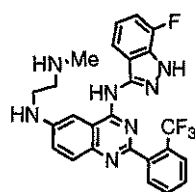
II-151



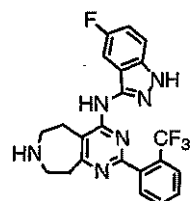
II-152



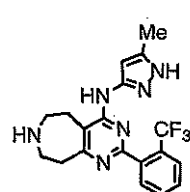
II-153



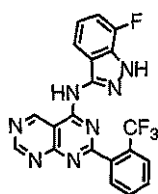
II-154



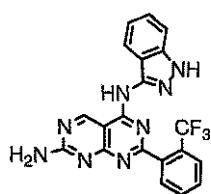
II-155



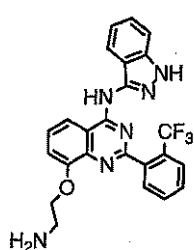
II-156



II-157

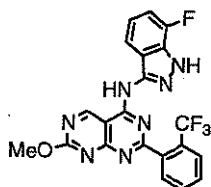


II-158

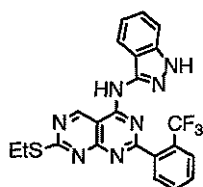


II-159

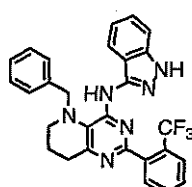
10



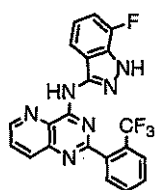
II-160



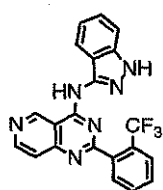
II-161



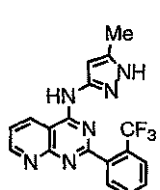
II-162



II-163

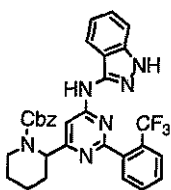


II-164

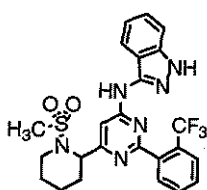


II-165

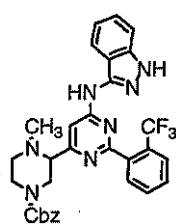
20



II-166

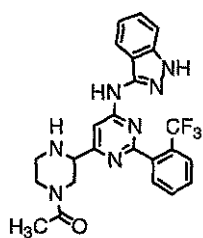


II-167

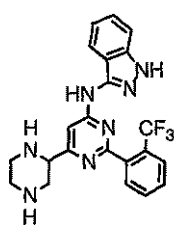


II-168

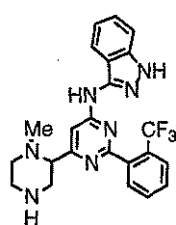
30



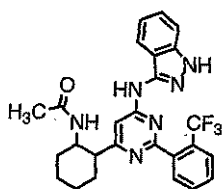
II-169



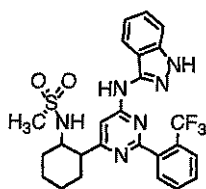
II-170



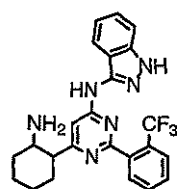
II-171



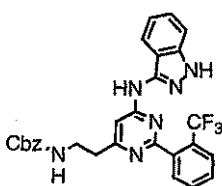
II-172



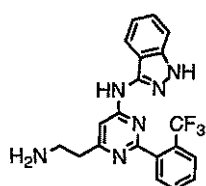
II-173



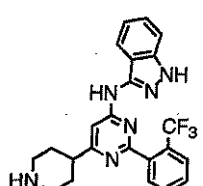
II-174



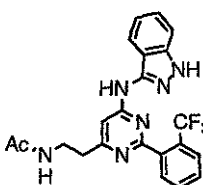
II-175



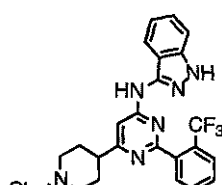
II-176



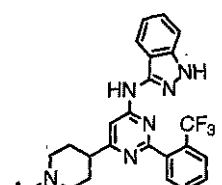
II-177



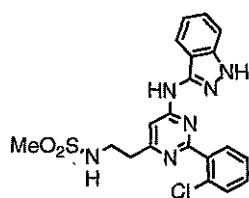
II-178



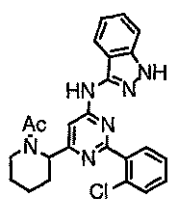
II-179



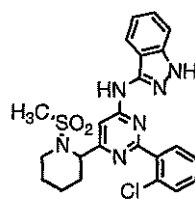
II-180



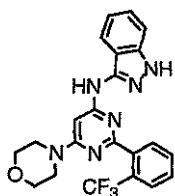
II-181



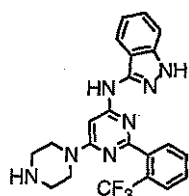
II-182



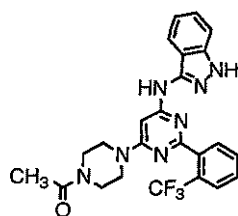
II-183



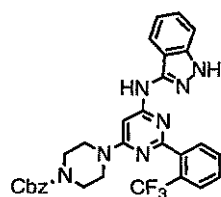
II-184



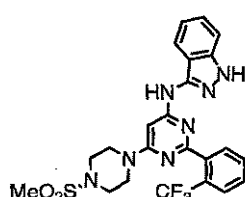
II-185



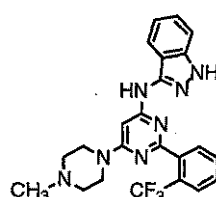
II-186



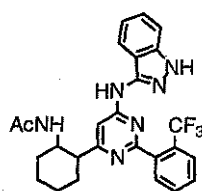
II-187



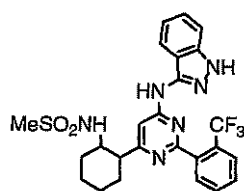
II-188



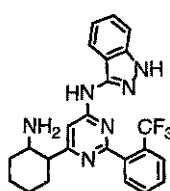
II-189



II-190



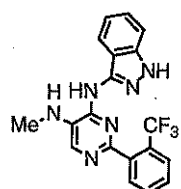
II-191



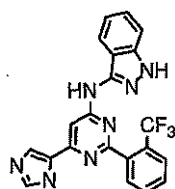
II-192



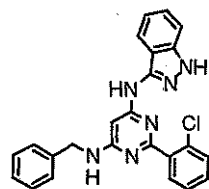
II-193



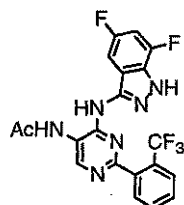
II-194



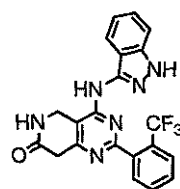
II-195



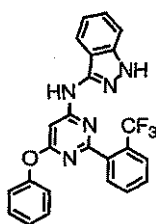
II-196



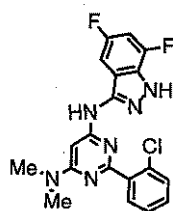
II-197



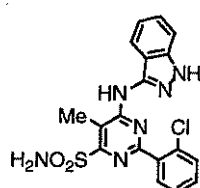
II-198



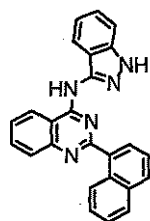
II-199



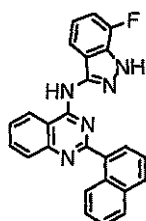
II-200



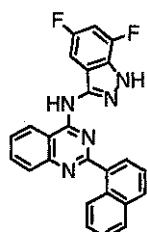
II-201



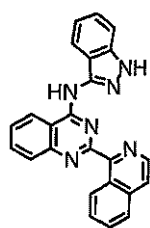
II-202



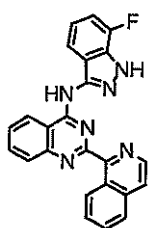
II-203



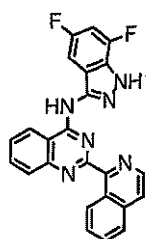
II-204



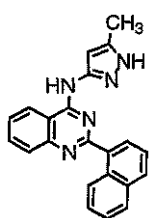
II-205



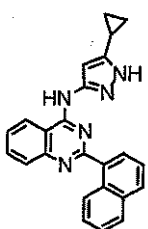
II-206



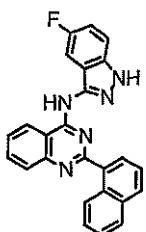
II-207



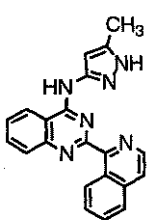
II-208



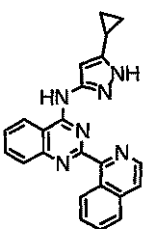
II-209



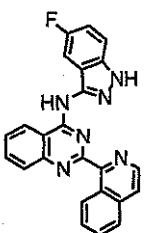
II-210



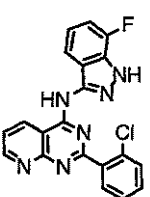
II-211



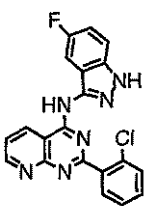
II-212



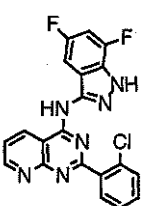
II-213



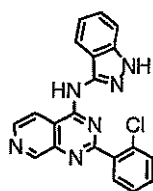
II-214



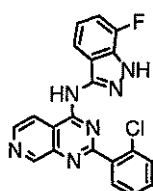
II-215



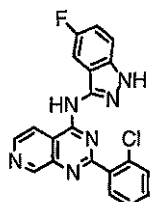
II-216



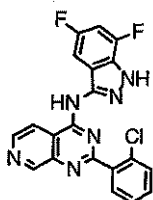
II-217



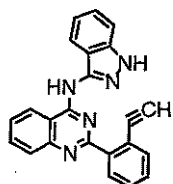
II-218



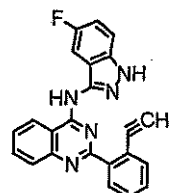
II-219



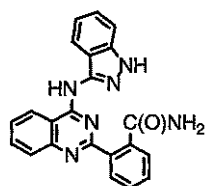
II-220



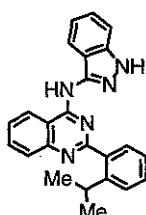
II-221



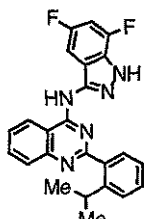
II-222



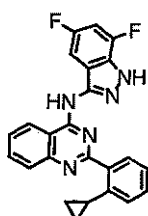
II-223



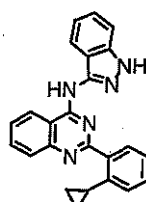
II-224



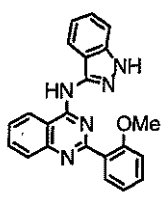
II-225



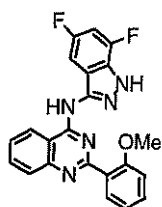
II-226



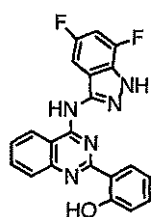
II-227



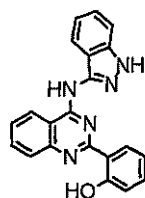
II-228



II-229



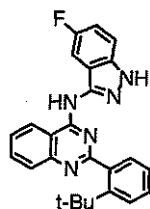
II-230



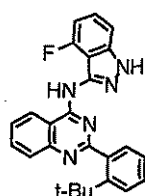
II-231



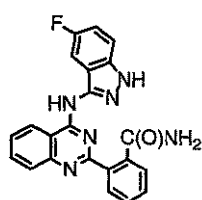
II-232



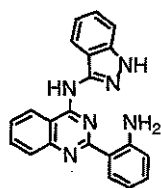
II-233



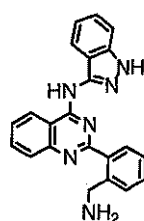
II-234



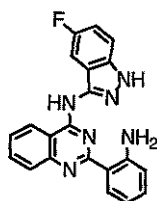
II-235



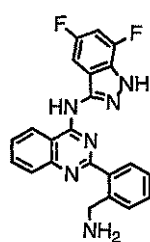
II-236



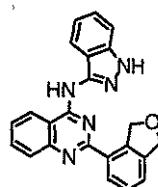
II-237



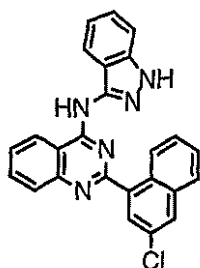
II-238



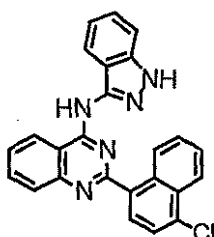
II-239



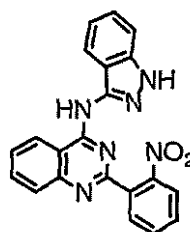
II-240



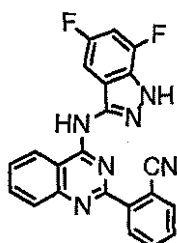
II-241



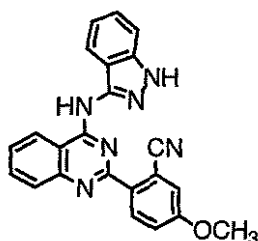
II-242



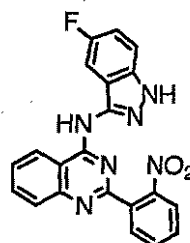
II-243



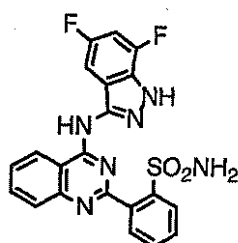
II-244



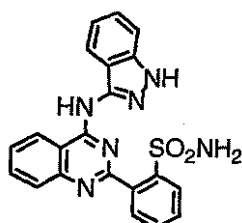
II-245



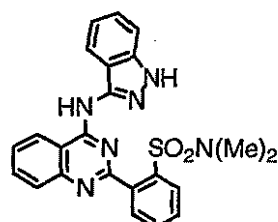
II-246



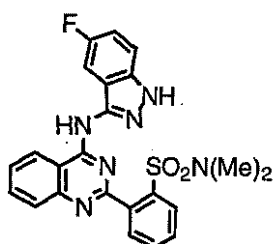
II-247



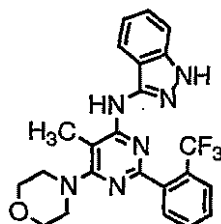
II-248



II-249



II-250



II-251

別の実施形態において、本発明は、式 I I の化合物と、薬学的に受容可能なキャリアとを含む、組成物を提供する。

40

【0104】

本発明の1つの局面は、患者における GSK-3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0105】

別の局面は、GSK-3 インヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要とする患者に、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0106】

50

別の局面は、グリコーゲン合成を増強することおよび／または血液のグルコースレベルを低減することが必要な患者において、グリコーゲン合成を増強し、そして／または血液のグルコースレベルを低減する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。

【0107】

別の局面は、過剰リン酸化 T a u タンパク質の生成を阻害することが必要な患者において、過剰リン酸化 T a u タンパク質の生成を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を停止または減速することにおいて特に有用である。

10

【0108】

別の局面は、 β -カテニンのリン酸化を阻害することが必要な患者において、 β -カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂病を処置するために特に有用である。

【0109】

本発明の1つの局面は、患者において A u r o r a 活性を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。

【0110】

別の局面は、A u r o r a インヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌（例えば、結腸癌、卵巣癌、および乳癌）を処置するために特に有用である。

20

【0111】

本発明の1つの局面は、患者における C D K-2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。

【0112】

別の局面は、C D K-2 インヒビターによる処置によって軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、H I V、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）を処置するために、特に有用である。

30

【0113】

別の方法は、生物学的サンプルにおいて、G S K-3 活性、A u r o r a 活性、または C D K-2 活性を阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、G S K-3、A u r o r a、または C D K-2 を阻害するに有効な量の、式 I I の G S K-3 インヒビターもしくは A u r o r a インヒビター、またはその薬学的組成物と、接触させる工程を包含する。

40

【0114】

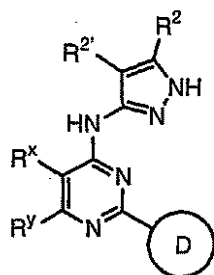
G S K-3、A u r o r a、もしくは C D K-2 の阻害、またはそれにより軽減される疾患の処置に関する上記の方法の各々は、好ましくは、上記の式 I I の好ましい化合物を用いて、実行される。

【0115】

本発明の別の実施形態は、式 I I I :

【0116】

【化15】



III

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで、
環 D は、5～7 員の単環式環であるかまたは 8～10 員の二環式環であり、これらの環は、
アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはカルボシクリルから選択され、こ
のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される
1～4 個の環ヘテロ原子を有し、環 D は、置換可能な任意の環炭素にてオキソまたは $-R^5$
により置換されており、置換可能な任意の環窒素にて $-R^4$ により置換されており、但
し、環 D が 6 員のアリール環またはヘテロアリール環である場合は、 $-R^5$ は、環 D の各
オルト炭素位置にて水素である；

R^x および R^y は、それらに介在する原子と一緒に、縮合ベンゾ環または 5～8 員のカル
ボシクロ環を形成し、 R^x におよび R^y により形成されるその縮合環上の置換可能な任意
の炭素が、オキソまたは $-R^3$ により置換されている；

T は、価結合であるか、または C_{1-4} アルキリデン鎖である；

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から独立して選択されるか、または R^2 およ
び $R^{2'}$ は、それらに介在する原子と一緒に、縮合した 5～8 員の不飽和環もしくは
部分的に不飽和な環を形成し、この環は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 0～
3 個のヘテロ原子を有し、 R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの縮合環上の置換可能な
各炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、もしくは $-V-R^6$ により置換さ
れており、かつ R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの環上の置換可能な任意の窒素が、
 R^4 により置換されている；

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $=O$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される；

各 R は、水素、または必要に応じて置換された基から独立して選択され、この必要に応じ
て置換される基は、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10 個の環原子を有する
ヘテロアリール環、もしくは 5～10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択され
る；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同じ窒素
上の 2 つの R^4 が、一緒になって、5～8 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール
環を形成する；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （
必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され
る；

10

20

30

40

50

Vは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ である；

10

Wは、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ である；

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の2つの R^6 基が、その窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成する；そして

20

各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の2つの R^7 基が、その窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成する。

【0117】

好ましい式IIIの環D単環式環としては、置換および非置換の、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、およびモルホニル環が、挙げられる。環D上の隣接した2つの置換基が、一緒になって縮合環を形成しする場合、この環D系は、二環式である。好ましい式IIIの環D二環式環としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-イ

30

【0118】

式IIIの環D上の好ましい R^5 置換基としては、ハロ、オキソ、 CN 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ が挙げられ、または5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換された基もしくは非置換の基が、挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Oキソ}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ が挙げられ、または5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換された基もしくは非置換の基が、挙げられる。環Dの置換基の例としては、 $-\text{OH}$ 、フェニル、メチル、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、ピロリジニル、 OPh 、 CF_3 、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 i -プロピル、 t -ブチル、 SEt 、 OMe 、 $\text{N}(\text{Me})_2$ 、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシが、挙げられる。

40

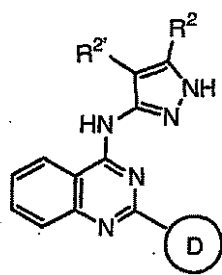
【0119】

式IIIの R^x 基および R^y 基が一緒になって縮合環を形成する場合に形成される好ましい基としては、5員、6員、または7員の、不飽和または部分的に不飽和のカルボシクロ環が挙げられ、この縮合環上の置換可能な任意の炭素は、オキソまたは $\text{T}-\text{R}^3$ によって置換されている。好ましい二環式環系の例は、以下に示される：

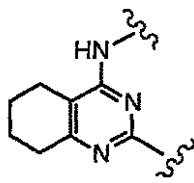
50

【0120】

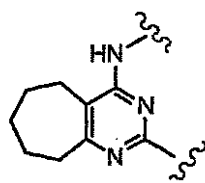
【化16】



III-A

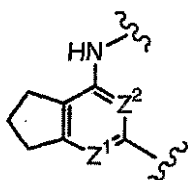


III-B

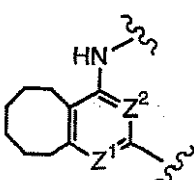


III-C

10



III-F



III-I

20

式 I I I の R^x / R^y 縮合環上の好ましい置換基としては、 $-R$ 、オキソ、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 - 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、 R および R^4 は、上記に規定される通りである。 R^x / R^y 縮合環上のより好ましい置換基としては、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $(C_1 - 6$ アルキル)カルボニル、 $(C_1 - 6$ アルキル)スルホニル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルオキシもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または 5～6 員のヘテロアリールが、挙げられる。このような好ましい置換基の例としては、メトキシ、メチル、イソプロピル、メチルスルホニル、シアノ、クロロ、ピロリル、メトキシ、エトキシ、エチルアミノ、アセチル、およびアセトアミドが、挙げられる。

30

【0121】

式 I I I の好ましい R^2 置換基としては、水素、 $C_1 - 4$ 脂肪族、アルコキシカルボニル、置換フェニル、非置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および (N -ヘテロシクリル)カルボニルが、挙げられる。このような好ましい R^2 置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、 t -ブチル、シクロフェニル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ (シクロヘキシル)、 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONH(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 CO (3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、 $CONH$ (3-トリル)、 $CONH$ (4-トリル)、 CON

40

50

HCH_3 、 CO （モルホリン-1-イル）、 CO （4-メチルピペラジン-1-イル）、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CONH_2 、および CO （ピペリジン-1-イル）が、挙げられる。

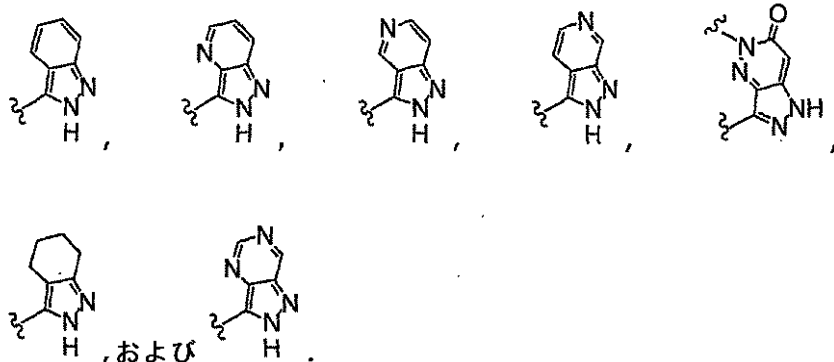
【0122】

式 I I I の R^2 基および $\text{R}^{2'}$ 基が一緒になって環を形成する場合、ピラゾール環を含む好ましい $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$ 環系としては、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、3-オキソ-2H-ピリダジノ環、および部分的に不飽和な6員のカルボシクロ環が、挙げられる。ピラゾール環を含むこのような好ましい $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$ 環系の例が、以下に挙げられる：

【0123】

【化17】

10



20

式 I I I の $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下：-ハロ、-N(R^4)₂、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁₋₄アルキル)、-CO₂(C₁₋₄アルキル)、-CN、-SO₂(C₁₋₄アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₄アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、および-CO(C₁₋₄アルキル)のうちの1つ以上が挙げられ、この(C₁₋₄アルキル)は、直鎖アルキル基、分枝アルキル基、もしくは環状アルキル基である。好ましくは、この(C₁₋₄アルキル)基は、メチルである。

【0124】

30

好ましい式 I I I 化合物は、以下の(a)～(c)からなる群より選択される特徴のうちの1つ以上、より好ましくはすべてを有し：

(a) 環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環である；

(b) R^x および R^y は、それらに介在する原子と一緒に、必要に応じて置換されたベンゾ環または5～7員のカルボシクロ環を形成する；および

(c) $\text{R}^{2'}$ が、水素またはメチルであり、かつ R^2 が、T-W- R^6 もしくは R であり、Wが、-C(R^6)₂O-、-C(R^6)₂N(R^6)-、-CO-、-CO₂-、-C(R^6)OC(O)-、-C(R^6)₂N(R^6)CO-、-C(R^6)₂N(R^6)C(O)O-、もしくは-CO-N(R^6)-であり、かつ R が、C₁₋₆脂肪族もしくはフェニルから選択される必要に応じて置換された基であるか、または R^2 および $\text{R}^{2'}$ が、それらに介在する原子と一緒に、置換もしくは非置換の、ベンゾ、ピリド、ピリミド、もしくは部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成する。

40

【0125】

より好ましい式 I I I 化合物は、以下の(a)～(c)からなる群より選択される特徴のうちの1つ以上、より好ましくはすべてを有し：

(a) 環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジ

50

ニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環である；

(b) R^x および R^y は、それらに介在する原子と一緒にあって、 $-R$ 、オキソ、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ で必要に応じて置換された、ベンゾ環または5~7員のカルボシクロ環を形成する；および

(c) 各 R^5 は、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ から、または5~6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換された基もしくは非置換の基から、独立して選択される。

【0126】

なおより好ましい式 I I I 化合物は、以下の (a) ~ (c) からなる群より選択される特徴のうちの1つ以上、より好ましくはすべてを有し；

(a) R^x および R^y は、それらに介在する原子と一緒にあって、ハロ、 CN 、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、(C_{1-6} アルキル)カルボニル、(C_{1-6} アルキル)スルホニル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、モノジアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルオキシ、または5~6員のヘテロアリールで必要に応じて置換された、ベンゾ環もしくは6員の部分的に不飽和なカルボシクロ環を形成し；

(b) 各 R^5 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ から、または5~6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換された基もしくは非置換の基から、独立して選択される；および

(c) $R^{2'}$ が、水素またはメチルであり、かつ R^2 が、 $T-W-R^6$ もしくは R であり、 W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、もしくは $-CON(R^6)-$ であり、かつ R は、 C_{1-6} 脂肪族もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらに介在する原子と一緒にあって、 $-H$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、もしくは $-CO(C_{1-4}$ アルキル)で必要に応じて置換された、ベンゾ環、ピリド環もしくは部分的に不飽和な6員のカルボシクロ環を形成し、ここで、この (C_{1-4} アルキル) は、直鎖アルキル基、分枝アルキル基、もしくは環状アルキル基である。

【0127】

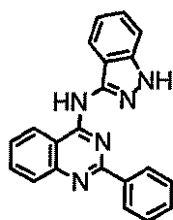
式 I I I の例示的化合物が、以下の表 2 に示される。

【0128】

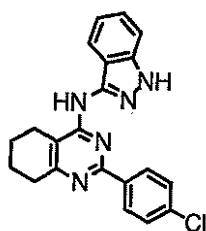
(表 2)

【0129】

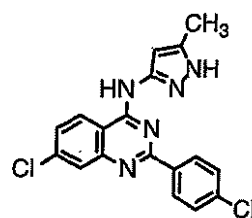
【表 2】



III-1

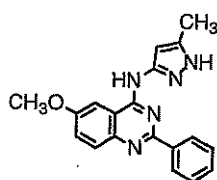


III-2

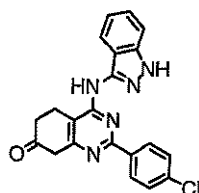


III-3

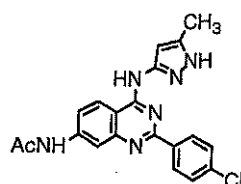
10



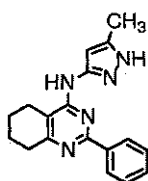
III-4



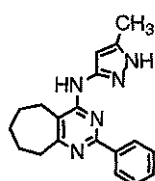
III-5



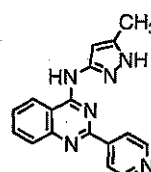
III-6



III-7

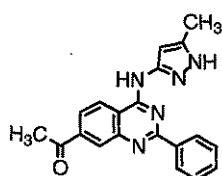


III-8

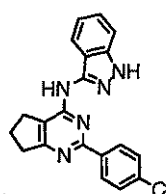


III-9

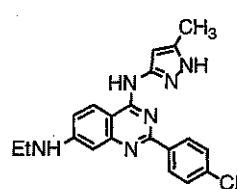
20



III-10

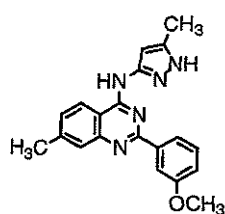


III-11

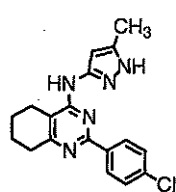


III-12

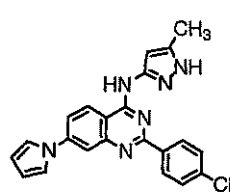
30



III-13

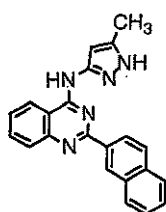


III-14

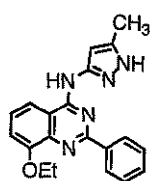


III-15

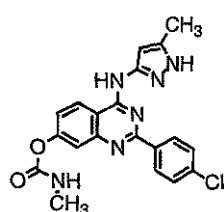
40



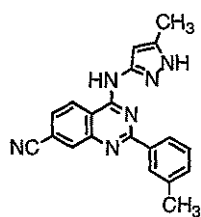
III-16



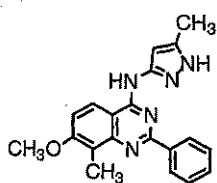
III-17



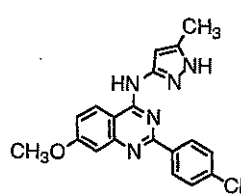
III-18



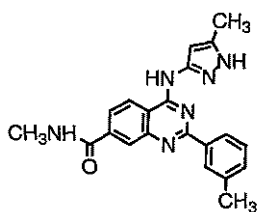
III-19



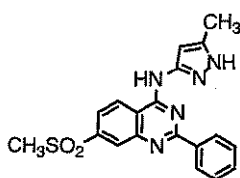
III-20



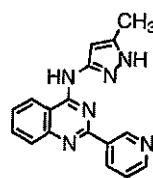
III-21



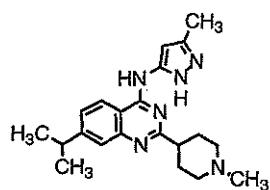
III-22



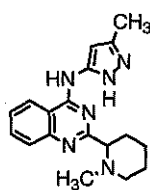
III-23



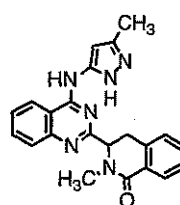
III-24



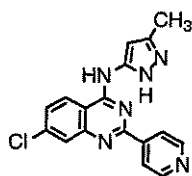
III-25



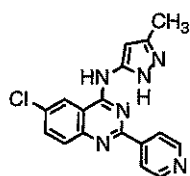
III-26



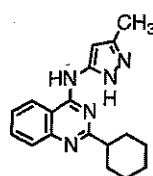
III-27



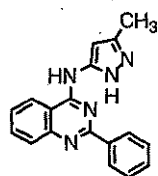
III-28



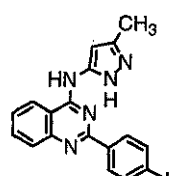
III-29



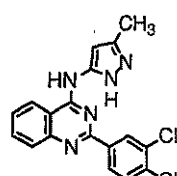
III-30



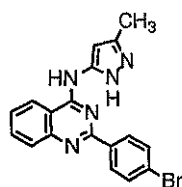
III-31



III-32



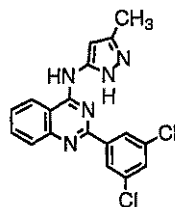
III-33



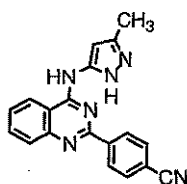
III-34



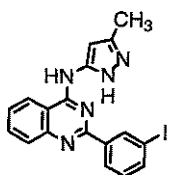
III-35



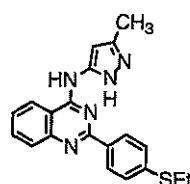
III-36



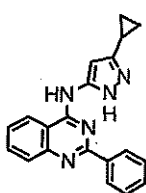
III-37



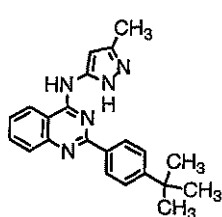
III-38



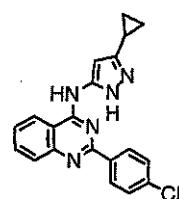
III-39



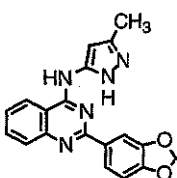
III-40



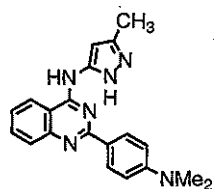
III-41



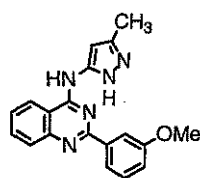
III-42



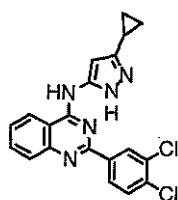
III-43



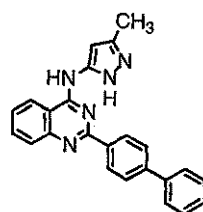
III-44



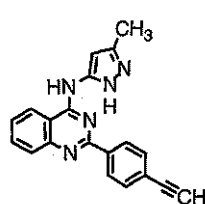
III-45



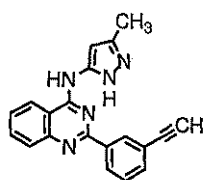
III-46



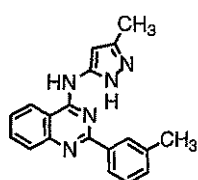
III-47



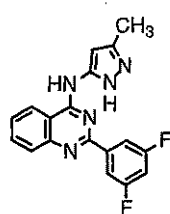
III-48



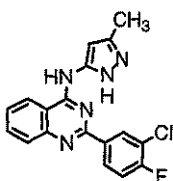
III-49



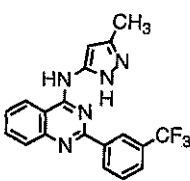
III-50



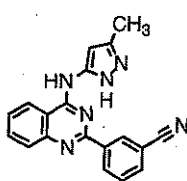
III-51



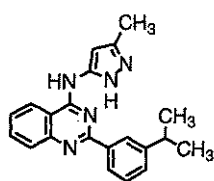
III-52



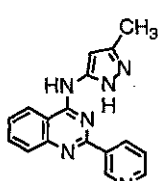
III-53



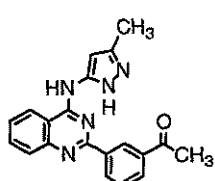
III-54



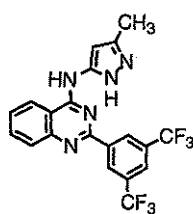
III-55



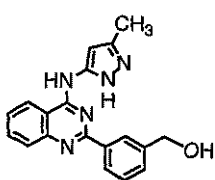
III-56



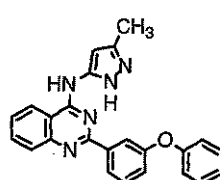
III-57



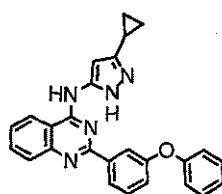
III-58



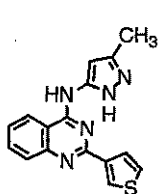
III-59



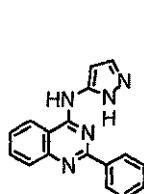
III-60



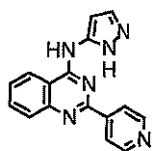
III-61



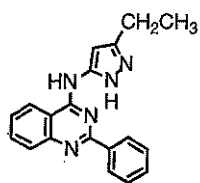
III-62



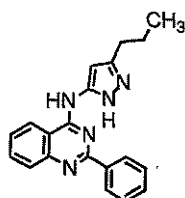
III-63



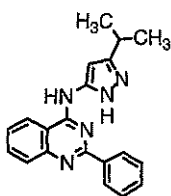
III-64



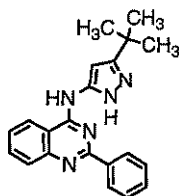
III-65



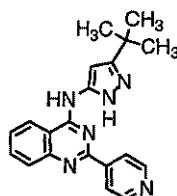
III-66



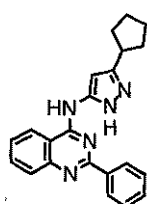
III-67



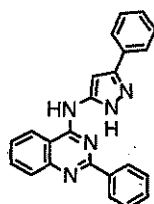
III-68



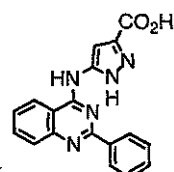
III-69



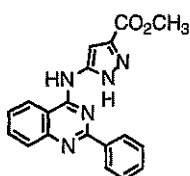
III-70



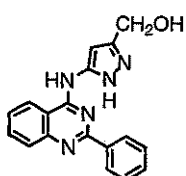
III-71



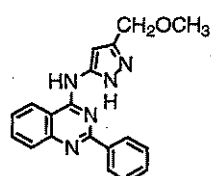
III-72



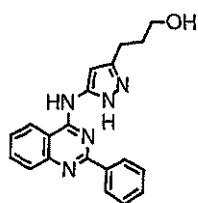
III-73



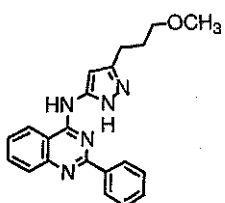
III-74



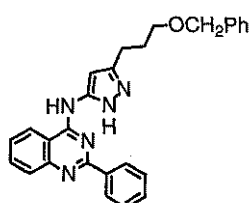
III-75



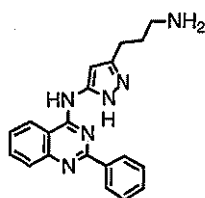
III-76



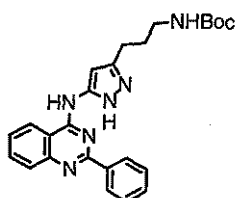
III-77



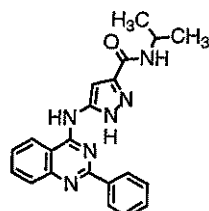
III-78



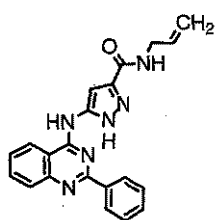
III-79



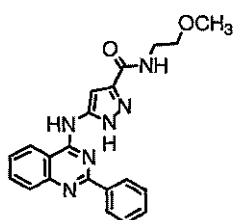
III-80



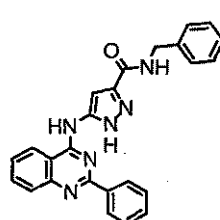
III-81



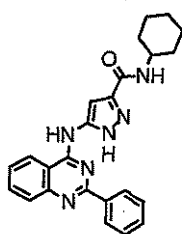
III-82



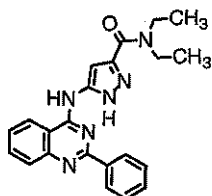
III-83



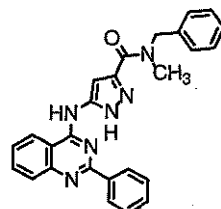
III-84



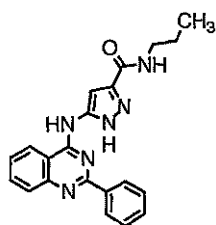
III-85



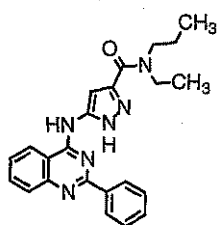
III-86



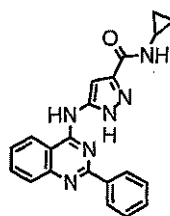
III-87



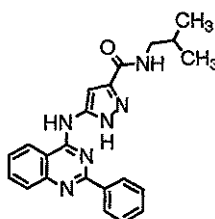
III-88



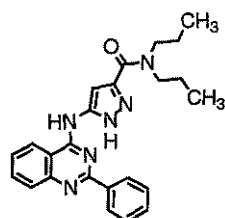
III-89



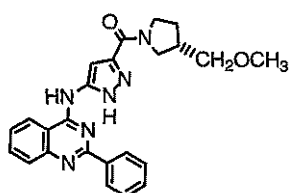
III-90



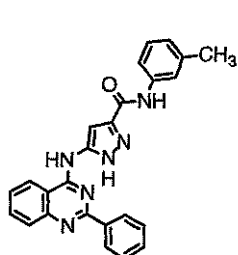
III-91



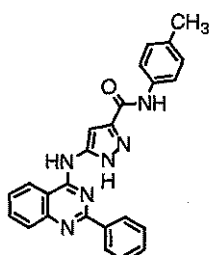
III-92



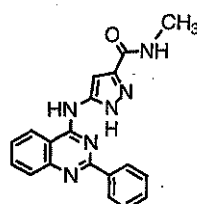
III-93



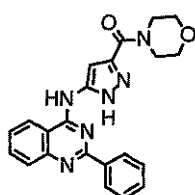
III-94



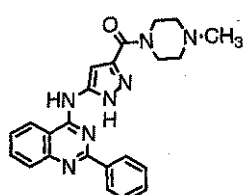
III-95



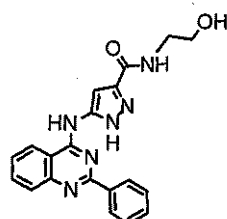
III-96



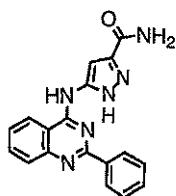
III-97



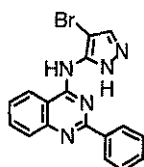
III-98



III-99



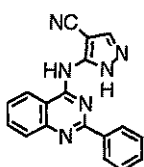
III-100



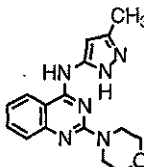
III-101



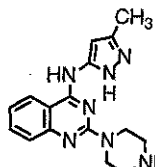
III-102



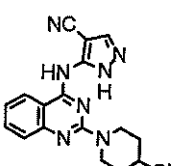
III-103



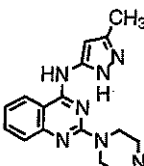
III-104



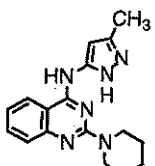
III-105



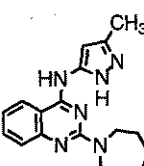
III-106



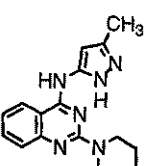
III-107



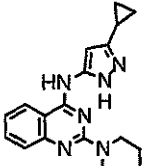
III-108



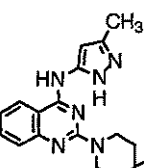
III-109



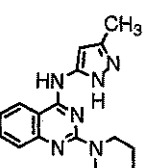
III-110



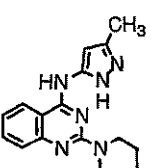
III-111



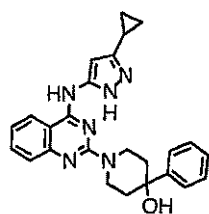
III-112



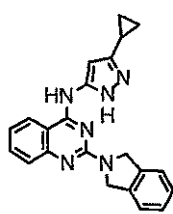
III-113



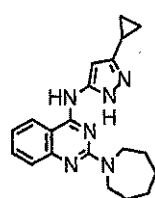
III-114



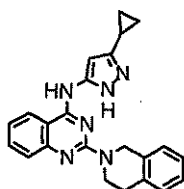
III-115



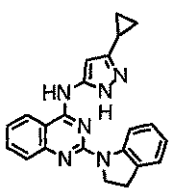
III-116



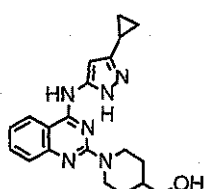
III-117



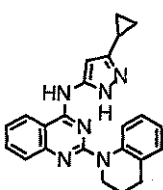
III-118



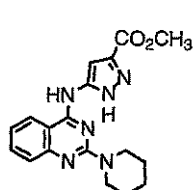
III-119



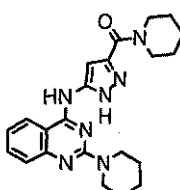
III-120



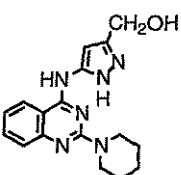
III-121



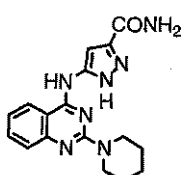
III-122



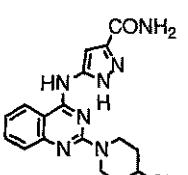
III-123



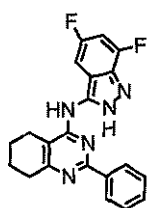
III-124



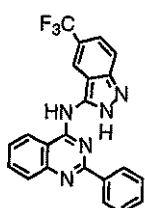
III-125



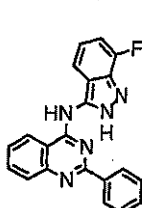
III-126



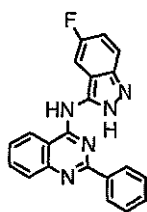
III-127



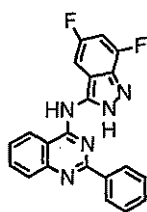
III-128



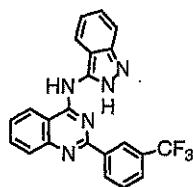
III-129



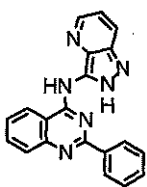
III-130



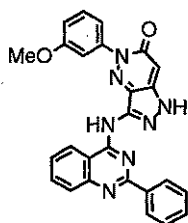
III-131



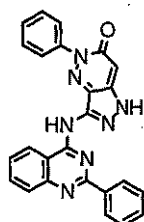
III-132



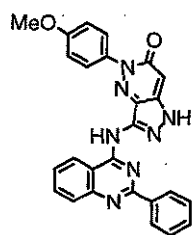
III-133



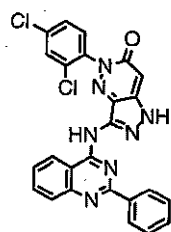
III-134



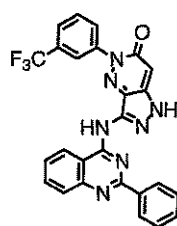
III-135



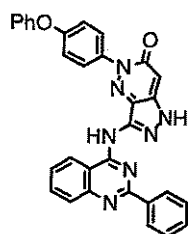
III-136



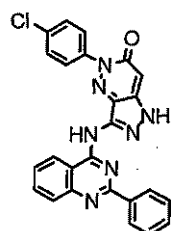
III-137



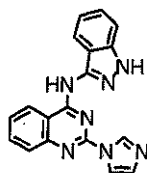
III-138



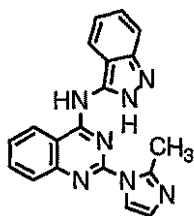
III-139



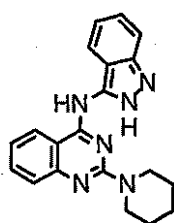
III-140



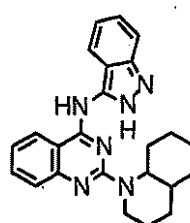
III-141



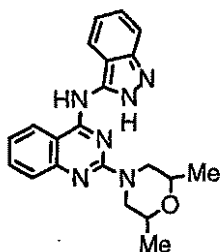
III-142



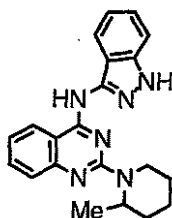
III-143



III-144



III-145



III-146

10

別の実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む、組成物を提供する。

20

【0130】

本発明の1つの局面は、患者において G S K - 3 活性阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。

【0131】

別の局面は、G S K - 3 インヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要とする患者に、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0132】

別の局面は、グリコーゲン合成を増強することおよび／または血液のグルコースレベルを低減することが必要な患者において、グリコーゲン合成を増強し、そして／または血液のグルコースレベルを低減する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。

30

【0133】

別の局面は、過剰リン酸化 T a u タンパク質の生成を阻害することが必要な患者において、過剰リン酸化 T a u タンパク質の生成を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を停止または減速することにおいて特に有用である。

40

【0134】

別の局面は、β - カテニンのリン酸化を阻害することが必要な患者において、β - カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂病を処置するために特に有用である。

【0135】

本発明の1つの局面は、患者において A u r o r a 活性を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。

【0136】

50

別の局面は、A u r o r a インヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌（例えば、結腸癌、卵巣癌、および乳癌）を処置するために特に有用である。

【0137】

本発明の1つの局面は、患者におけるC D K-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0138】

別の局面は、C D K-2 インヒビターによる処置によって軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、H I V、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）を処置するために、特に有用である。

10

【0139】

本発明の1つの局面は、患者におけるS r c活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0140】

別の局面は、S r c インヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、高カルシウム血症、骨粗しょう症、変形性関節症、癌、骨転移の症候処置、およびパジェット病を処置するために、特に有用である。

20

【0141】

別の方法は、生物学的サンプルにおいて、G S K-3 活性、A u r o r a 活性、C D K-2 活性、またはS r c 活性を阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、G S K-3、A u r o r a、C D K-2、またはS r c を阻害するに有効な量の、式 I I I のG S K-3 インヒビター、A u r o r a インヒビター、C D K-2 インヒビター、もしくはS r c インヒビター、またはその薬学的組成物と、接触させる工程を包含する。

30

【0142】

G S K-3、A u r o r a、C D K-2、もしくはS r c の阻害、またはそれにより軽減される疾患の処置に関する上記の方法の各々は、好ましくは、上記の式 I I I の好ましい化合物を用いて、実行される。

【0143】

$R^{2'}$ が水素であり、かつ R^x および R^y がピリミジン環と一緒にあって、必要に応じて置換されたキナゾリン環系を形成している、式 I I I の化合物もまた、E R K-2 およびA K T タンパク質キナーゼのインヒビターである。

【0144】

従って、本発明の別の方法は、患者においてE R K-2 活性もしくはA K T 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含し、 $R^{2'}$ が水素であり、かつ R^x および R^y がピリミジン環と一緒にあって、必要に応じて置換されたキナゾリン環系を形成している。

40

【0145】

別の局面は、E R K-2 インヒビターもしくはA K T インヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式 I I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含し、 $R^{2'}$ が水素であり、かつ R^x および R^y がピリミジン環と一緒にあって、必要に応じて置換されたキナゾリン環系を形成している。この方法は、癌、発作、肝腫大、心血管疾患、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス疾患、自己免疫疾患、再狭窄、乾癬、アレルギー障害（喘息を

50

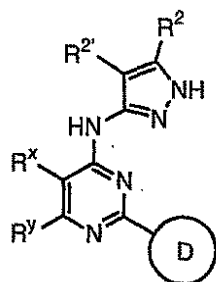
含む)、炎症、および神経学的障害を処置するために、特に有用である。

【0146】

本発明の別の実施形態は、式 I V :

【0147】

【化18】



IV

10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで、環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される、1～4個の環ヘテロ原子を有し、環 D は、置換可能な任意の環炭素にてオキソもしくは $-R^5$ により置換されており、かつ置換可能な任意の環窒素にて $-R^4$ により置換されており、但し、環 D が6員のアリール環もしくはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環 D の各オルト炭素の位置で水素である；

20

R^x および R^y は、 $T-R^3$ から独立して選択されるか、または R^x および R^y は、それらに介在する原子と一緒に、縮合した、不飽和もしくは部分的に不飽和である、5～8員の環を形成し、この環は、酸素、硫黄、もしくは窒素から選択される1～3個の環原子を有し、その縮合環上の置換可能な任意の炭素が、必要に応じてかつ独立して、 $T-R^3$ により置換されており、かつその環上の置換可能な任意の窒素が、 R^4 により置換されている；

30

T は、価結合であるか、または C_{1-4} アルキリデン鎖である；

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から独立して選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらに介在する原子と一緒に、縮合した5～8員の不飽和環もしくは部分的に不飽和な環を形成し、この環は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、この縮合環は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、もしくは $-V-R^6$ から独立して選択される3つまでの基により置換されている；

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $=O$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される；

40

各 R は、水素、または必要に応じて置換された基から選択され、この必要に応じて置換される基は、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同じ窒素上の2つの R^4 が、一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成する；

50

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)$ から独立して選択される；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-OR$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ である；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-OR$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ である；

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の 2 つの R^6 基が、その窒素原子と一緒に、5～6 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成する；そして

各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の 2 つの R^7 基が、その窒素と一緒に、5～8 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成する。

【0148】

好ましい式 I V の環 D の単環式環としては、以下が挙げられる：置換および非置換のフェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、ならびにモルホリニル環。好ましい式 I V の環 D の二環式環としては、以下が挙げられる：1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチル。より好ましい環 D の二環式環の例としては、以下が挙げられる：ナフチルおよびイソキノリニル。

【0149】

式 I V の環 D 上の好ましい置換基としては、以下が挙げられる：ハロ、オキソ、 CN 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、または 5～6 員環のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。より好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または 5～6 員環のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。環 D の置換基の例としては、以下が挙げられる： $-OH$ 、フェニル、メチル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、ピロリジニル、 OPh 、 CF_3 、 $C\equiv CH$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 NH_2 、 $C(O)CH_3$ 、 i -プロピル、 $tert$ -ブチル、 SEt 、

10

20

30

40

50

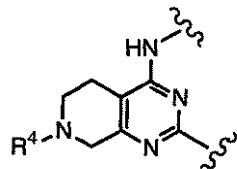
OMe、N(Me)₂、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシ。

【0150】

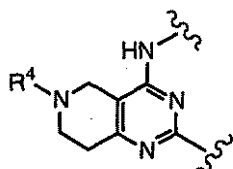
式IVのR^xおよびR^y基は、一緒になって、縮合環を形成し、好ましくはR^x/R^y環としては、以下が挙げられる：1～2個のヘテロ原子を有する、5員環、6員環、7員環、もしくは8員環の不飽和または部分的に不飽和の環。これは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式IVの好ましいピリミジン環系の例は、以下に示される単環式系および二環式系である。

【0151】

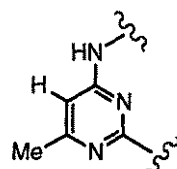
【化19】



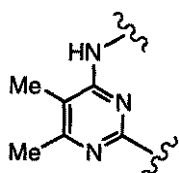
IV-D



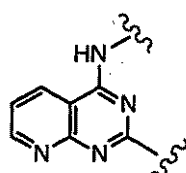
IV-E



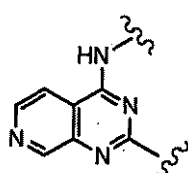
IV-G



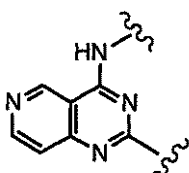
IV-H



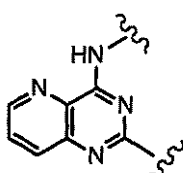
IV-J



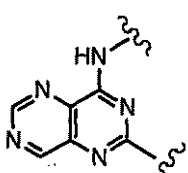
IV-K



IV-L



IV-M

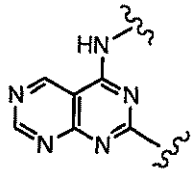


IV-N

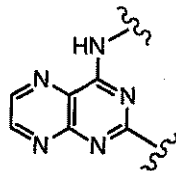
10

20

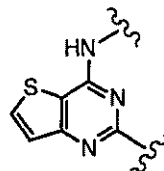
30



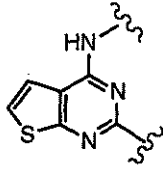
IV-O



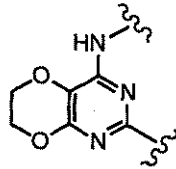
IV-P



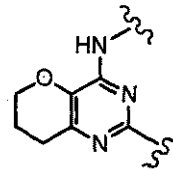
IV-Q



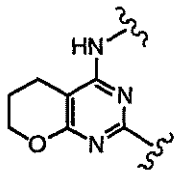
IV-R



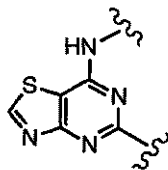
IV-S



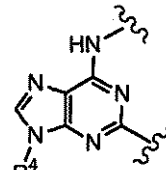
IV-T



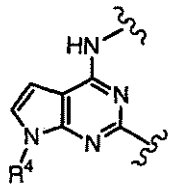
IV-U



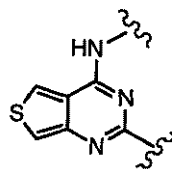
IV-V



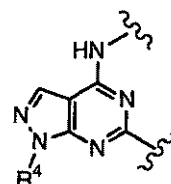
IV-W



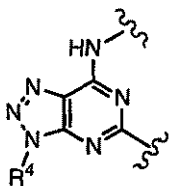
IV-X



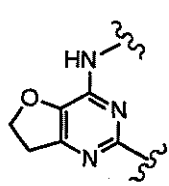
IV-Y



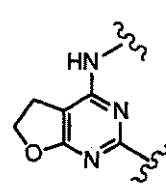
IV-Z



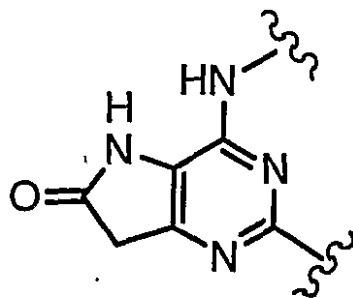
IV-AA



IV-BB



IV-CC



IV-DD

、IV-H、IV-J、IV-K、IV-L、IV-M、IV-T、およびIV-U。

【0152】

式IVの単環式ピリミジン環系において、好ましい R^x 基としては、以下が挙げられる：水素、アミノ、ニトロ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたは t -ブチル）。好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ が挙げられ、ここで、Tは原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。 R^3 が $-R$ または $-OR$ である場合、好ましいRは、必要に応じて、以下から選択される置換基である： $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、または5～6員環のヘテロアリールまたは5～6員の環のヘテロシクリル環。好ましい R^y 基の例としては、以下が挙げられる：2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルキルまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニル、メトキシフェニル、トリメトキシフェニル、またはハロー置換されたフェニル）、およびメトキシメチル。

10

【0153】

式IVの二環式ピリミジン環系において、 R^x および R^y は、一緒になる場合に形成される環は、置換された基または非置換であり得る。適切な置換基としては、以下が挙げられる： $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族で置換される）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ 、ここで、Rおよび R^4 は、式IVの化合物について上記に規定されるものである）。好ましい R^x/R^y 環置換基としては、以下が挙げられる： $-ハロ$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、または $-N(R^4)_2$ （ここで、Rは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である）。

20

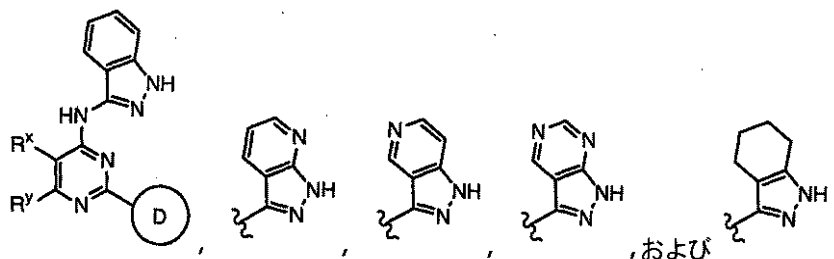
【0154】

式IVの R^2 および $R^{2'}$ 基は、一緒になって、縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む、二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員環炭素環式環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式IVの化合物に例示されるものである：

30

【0155】

【化20】



40

式IVの $R^2/R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる： $-ハロ$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_1 \sim 4$ アルキル)、ここで、 $(C_1 \sim 4$ アルキル)は、直鎖、分枝、または環式アルキル基である。好ましくは、 $(C_1 \sim 4$ アルキル)基はメチルである。

【0156】

50

式 I V のピラゾール環系は単環式であり、好ましい R^2 基としては、以下が挙げられる：水素、アリール、ヘテロアリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される置換基または非置換基。このような好ましい R^2 基の例としては、メチル、 t -ブチル、 $-CH_2OC(H)_3$ 、シクロプロピル、フラニル、チエニル、およびフェニルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

【0157】

好ましい式 I V の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の、1つ以上、そしてより好ましくは、全てを有する：

(a) 環 D は、必要に応じて、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される置換された環であり；

(b) R^x は、水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、そして R^y は $T-R^3$ であるか、あるいは R^x および R^y は、介在原子と一緒にあって、必要に応じて、1~2個の環ヘテロ原子を有する置換5~7員環の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し；そして

(c) $R^{2'}$ は、水素またはメチルであり、そして R^2 は、 $T-W-R^6$ または R であり、ここで、 W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり、そして R は、必要に応じて、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族またはフェニル置換基から選択されるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、または部分的に不飽和の6員環炭素環式環を形成する。

【0158】

式 I V のより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の、1以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) 環 D は、必要に応じて、以下から選択される置換された環を有する：フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチル；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、そして R^y は、 $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であるか、あるいは R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒にあって、1~2個の環窒素を有する、5~7員環の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、ここで、この環は、必要に応じて、以下で置換される： $-R$ 、ハロ、オキソ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ ；ならびに

(c) 各 R^5 は、独立して、以下から選択される：ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、または5~6員環のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される、置換基もしくは非置換基。

【0159】

式 I V のさらにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の、1以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒にあって以下を形成する：1~2個の

環窒素有する、6員環の不飽和または部分的に不飽和の環（必要に応じて、ハロ、CN、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、($C_1 \sim 6$ アルキル)カルボニル、($C_1 \sim 6$ アルキル)スルホニル、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または置換された5～6員環ヘテロアリール)；

(b) 各 R^5 は、独立して、以下から選択される：-ハロ、-CN、-オキソ、-SR、-OR、-N(R^4)₂、-C(O)R、または5～6員環のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基；ならびに
(c) $R^{2'}$ は水素であり、そして R^2 は、T-W- R^6 またはRであり、ここで、Wは、-C(R^6)₂O-、-C(R^6)₂N(R^6)-、-CO-、-CO₂-、-C(R^6)OC(O)-、-C(R^6)₂N(R^6)CO-、または-CON(R^6)-であり、そしてRは、必要に応じて、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族またはフェニルから選択される置換基であるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、介在原子と一緒にあって、以下を形成する：ベンゾ、ピリド、または部分的に不飽和の6員環炭素環式環（必要に応じて、以下で置換される：-ハロ、オキソ、-N(R^4)₂、- $C_1 \sim 4$ アルキル、- $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、-NO₂、-O($C_1 \sim 4$ アルキル)、-CO₂($C_1 \sim 4$ アルキル)、-CN、-SO₂($C_1 \sim 4$ アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂($C_1 \sim 4$ アルキル)、-NHC(O)($C_1 \sim 4$ アルキル)、-C(O)NH₂、または-CO($C_1 \sim 4$ アルキル)、ここで、($C_1 \sim 4$ アルキル)は、直鎖、分枝、または環式アルキル基である)。

10

20

【0160】

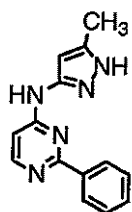
代表的な式IVの化合物を以下の表3に示す。

【0161】

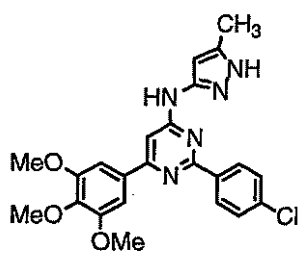
(表3)

【0162】

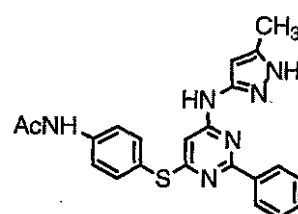
【表3】



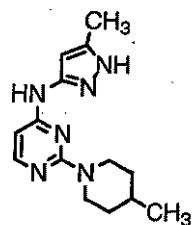
IV-1



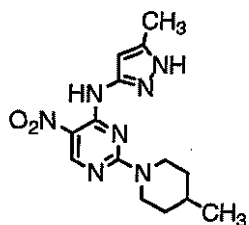
IV-2



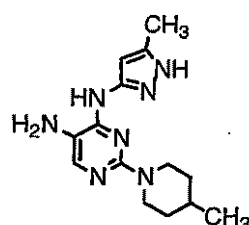
IV-3



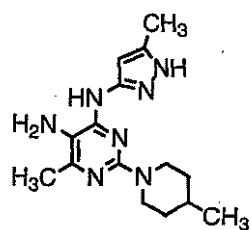
IV-4



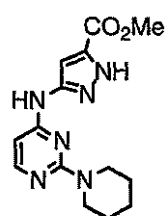
IV-5



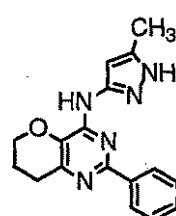
IV-6



IV-7



IV-8

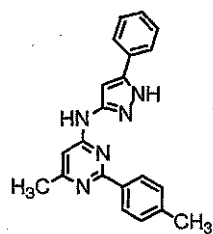


IV-9

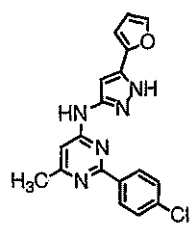
10

20

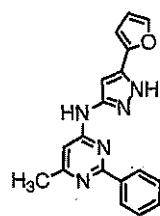
30



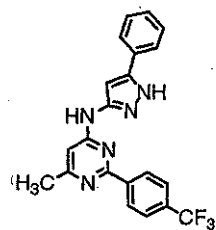
IV-10



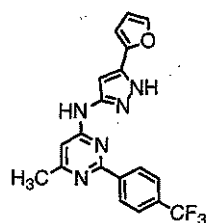
IV-11



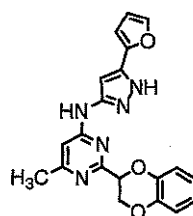
IV-12



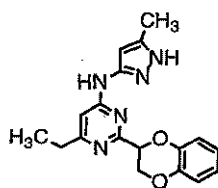
IV-13



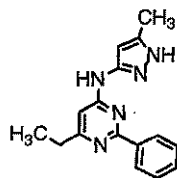
IV-14



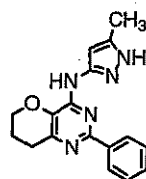
IV-15



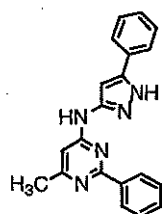
IV-16



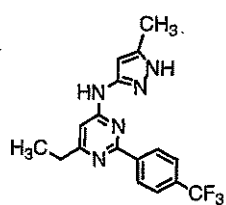
IV-17



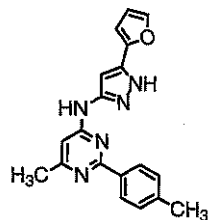
IV-18



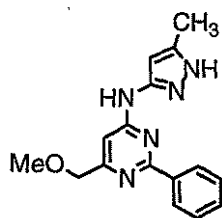
IV-19



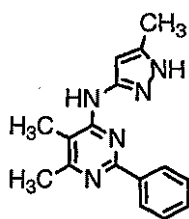
IV-20



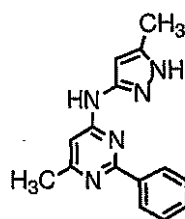
IV-21



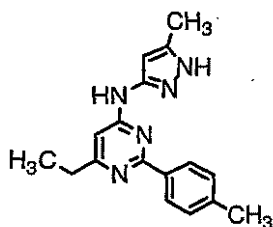
IV-22



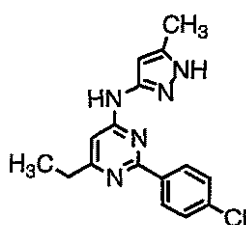
IV-23



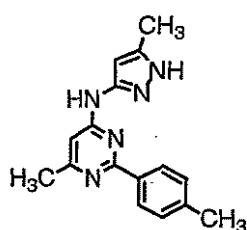
IV-24



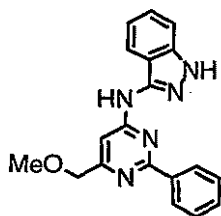
IV-25



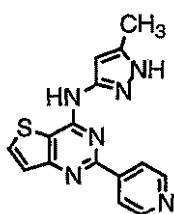
IV-26



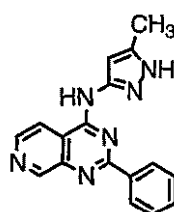
IV-27



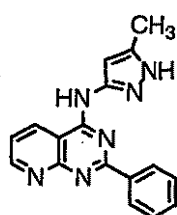
IV-28



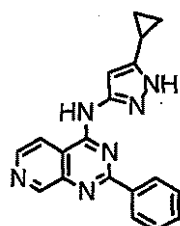
IV-29



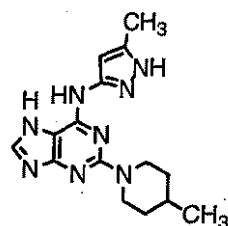
IV-30



IV-31



IV-32



IV-33

別の実施形態では、本発明は、式 I V の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0163】

本発明の1つの局面は、患者における GSK-3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I V の化合物を含む組成物の治療有効量を患者に投与する工程を包含する。

【0164】

別の局面は、GSK-3 インヒビターを用いる処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式 I V の化合物を含む組成物の治療有効量を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0165】

別の局面は、グリコゲン合成を増大させ、そして／またはグルコースの血中レベルを低下させる必要のある患者において、グリコゲン合成を増大させ、そして／またはグルコース

10

20

30

40

50

の血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、式 I V の化合物を含む組成物の治療有効量をこの患者に投与する工程を含む。この方法は、特に、糖尿病患者に有用である。

【0166】

別の局面は、リン酸化過剰 T a u タンパク質の産生を阻害する必要がある患者において、リン酸化過剰 T a u タンパク質の産生を阻害する方法に関し、この方法は、式 I V の化合物を含む組成物の治療有効量をこの患者に投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を、止めるかまたは遅らせるのに、特に有用である。

【0167】

別の局面は、 β -カテニンのリン酸化を阻害する必要がある患者における β -カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、式 I V の化合物を含む組成物の治療有効量をこの患者に投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂病を処置するのに、特に有用である。

10

【0168】

本発明の1つの局面は、患者におけるA u r o r a 活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I V の化合物を含む組成物の治療有効量をこの患者に投与する工程を包含する。

【0169】

別の局面は、A u r o r a インヒビターを用いる処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式 I V の化合物を含む組成物の治療有効量をこのような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。この方法は、結腸癌、卵巣癌、および乳癌のような癌に特に有用である。

20

【0170】

本発明の1つの局面は、患者におけるC D K-2 活性を阻害する方法し、この方法は、式 I V の化合物を含む組成物の治療有効量をこの患者に投与する工程を包含する。

【0171】

別の局面は、C D K-2 インヒビターを用いる処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式 I V の化合物を含む組成物の治療有効量をこのような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、H I V、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および慢性関節リウマチのような自己免疫疾患の処置に特に有用である。

30

【0172】

別の方法は、生物学的サンプルにおけるG S K-3 活性、A u r o r a 活性、またはC D K-2 活性を阻害することに関し、この方法は、生物学的サンプルを、式 I V のG S K-3 インヒビターもしくはA u r o r a インヒビター、またはこれらの薬学的組成物と、G S K-3、A u r o r a、もしくはC D K-2 を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0173】

G S K-3、A u r o r a、もしくはC D K-2 の阻害、またはそれにより軽減される疾患の処置に関する上記方法の各々は、好ましくは、上記のように、式 I V の好ましい化合物を用いて実施される。

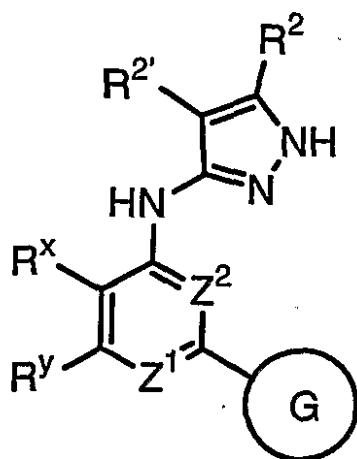
40

【0174】

本発明の別の実施形態は、以下の式 V の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関する：

【0175】

【化21】



V

10

ここで：

Z^1 は N、 CR^a 、または CH であり、そして Z^2 は、N または CH であり、但し、 Z^1 および Z^2 の 1 つは、窒素であり；

20

G は、環 C または環 D であり；

環 C は、以下から選択される：フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、または 1, 2, 4-トリアジニル環、ここで、この環 C は、独立して、 $-R^1$ から選択される、1 または 2 つのオルト置換基を有し、環 C 上の任意の置換可能な非オルト炭素位置は、独立して、 $-R^5$ により置換され、そして環 C 上の 2 つの隣接する置換基は、必要に応じて、それらの介在原子と一緒に、縮合した、酸素、イオウ、もしくは窒素から選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の 5～6 員環を形成し、この縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ により置換され；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは炭素環式から選択される 5～7 員環の単環式環または 8～10 員環の二環式環であり、このヘテロアリールまたはヘテロシクリル環は、窒素、酸素、またはイオウから選択される 1～4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D は、任意の置換可能な環炭素にて、オキソまたは $-R^5$ により置換され、そして任意の置換可能な環窒素にて、 R^4 により置換され、但し、環 D が、6 員環のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環 D のオルト炭素の各々が水素であり；

30

R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5～6 員環のヘテロアリール環、5～6 員環のヘテロシクリル環、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択され、このフェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル環は、各々、必要に応じて、独立して、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択される 3 つまでの基により置換され、この $C_1 \sim 6$ 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素で置換されるか、あるいは R^1 および隣接する置換基は、それらの介在原子と一緒に、環 C に融合した環を形成し；

40

R^x および R^y は、独立して、 $T-R^3$ から選択されるか、あるいは R^x および R^y は、介在原子と一緒に、酸素、イオウ、または窒素から選択される 0～3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合した不飽和または部分的に不飽和の 5～8 員環を形成し、ここで、 R^x および R^y により形成される縮合環上の任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ により置換され、そして R^x および R^y により形成されるこの環上の任意の置換可能な窒素は、 R^4 により置換され；

T は、原子価結合または $C_1 \sim 4$ アルキリデン鎖；

50

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在原子一緒になって、窒素、酸素、またはイオウから選択される 0～3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合した 5～8 員環の不飽和環または部分的に不飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ により形成される縮合環上の各々の置換可能な炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ により置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの環上の任意の置換可能な窒素は、 R^4 により置換される；

R^3 は、以下から選択される： $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ ；

各 R は、独立して、水素、あるいは、必要に応じて、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 個の環原子を有するヘテロアリール環、または 5～10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される置換基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ 、または同一窒素上の 2 つの R^4 が、一緒になって、5～8 員環のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択されるか、あるいは R^5 および隣接する置換基は、それらの介在原子と一緒に、環 C に融合した環を形成し；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、独立して、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素原子上の 2 つの R^6 基は、窒素原子と一緒に、5～6 員環のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、独立して、水素、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の 2 つの R^7 は、窒素と一緒に、5～8 員環のヘ

テロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し；

各 R^8 は、独立して、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ ；および

R^a は、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有するテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から選択される。

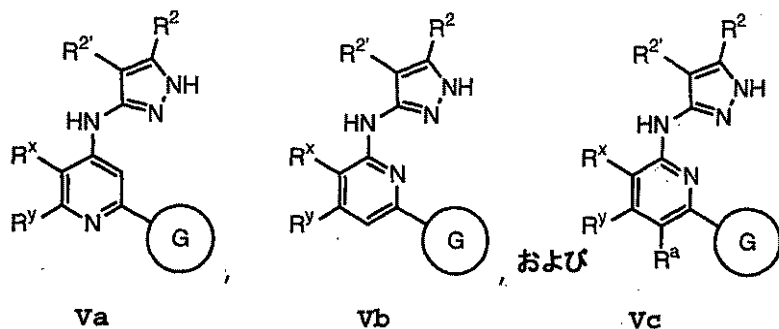
10

【0176】

式Vの化合物は、以下に示すように特定された Z^1 および Z^2 により示され得る：

【0177】

【化22】



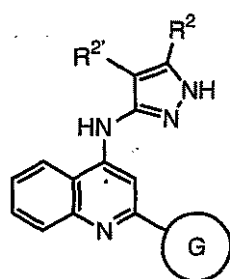
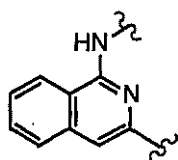
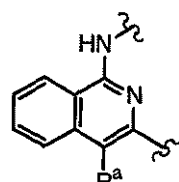
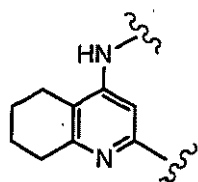
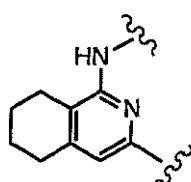
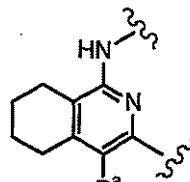
20

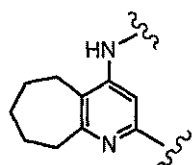
式Vの R^x 基および R^y 基は、一緒になって、縮合環を形成する場合、好ましい R^x/R^y 環としては、以下が挙げられる：0～2個のヘテロ原子を有する、5員環、6員環、7員環、または8員環の不飽和または部分的に不飽和の環、ここで、この R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリジン環を含む二環式環系を提供する。式Vの好ましい二環式環系の例を、以下に示す。

30

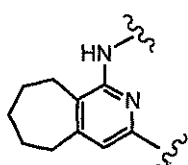
【0178】

【化23】

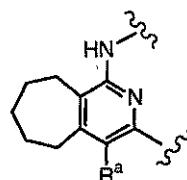
**Va-A****Vb-A****Vc-A****Va-B****Vb-B****Vc-B**



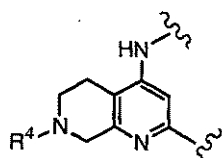
Va-C



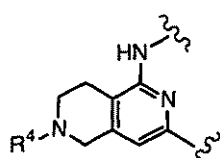
Vb-C



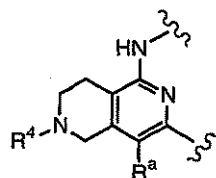
Vc-C



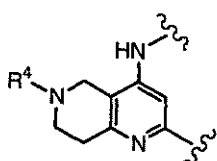
Va-D



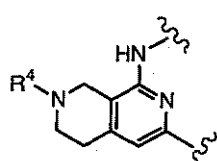
Vb-D



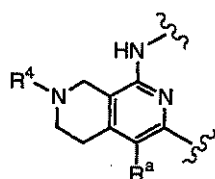
Vc-D



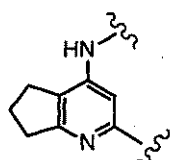
Va-E



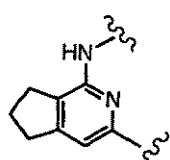
Vb-E



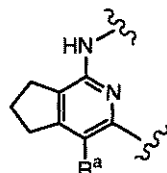
Vc-E



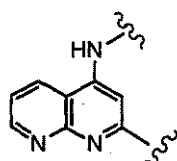
Va-F



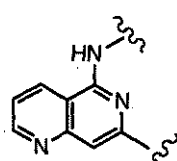
Vb-F



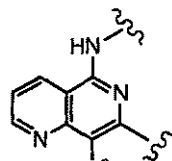
Vc-F



Va-J



Vb-J

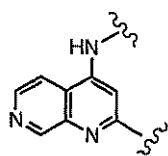


Vc-J

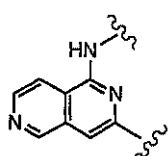
10

20

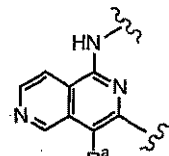
30



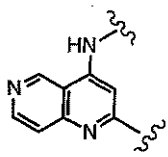
Va-K



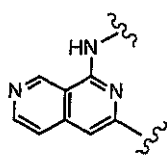
Vb-K



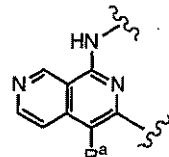
Vc-K



Va-L

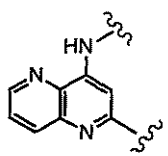


Vb-L

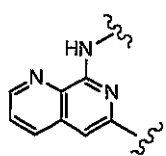


Vc-L

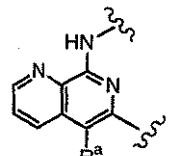
10



Va-M

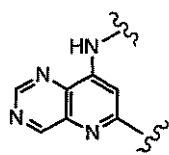


Vb-M

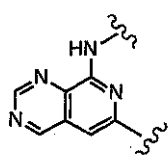


Vc-M

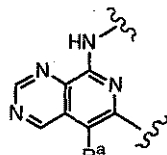
20



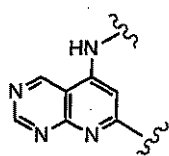
Va-N



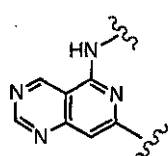
Vb-N



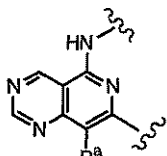
Vc-N



Va-O

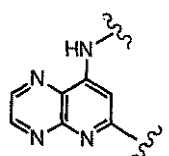


Vb-O

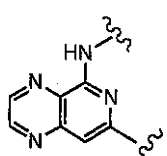


Vc-O

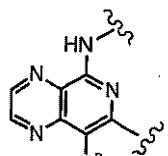
30



Va-P



Vb-P



Vc-P

40

式Vのより好ましい二環式環系としては、以下が挙げられる：Va-A、Vb-A、Vc-A、Va-B、Vb-B、Vc-B、Va-D、Vb-D、Vc-D、Va-E、Vb-E、Vc-E、Va-J、Vb-J、Vc-J、Va-K、Vb-K、Vc-K、Va-L、Vb-L、Vc-L、Va-M、Vb-M、およびVc-M、最も好ましくは、Va-A、Vb-A、Vc-A、Va-B、Vb-B、およびVc-Bである。

【0179】

式Vの単環式ピリジン環系において、好ましいR^x基としては、以下が挙げられる：水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁~4脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたはt-ブチル）。好ましいR

50

^{y} 基としては、 $T-R^3$ が挙げられ、ここで、 T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。 R^3 が、 $-R$ または $-OR$ である場合、好ましい R は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、または 5～6 員環ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基である。好ましい R^y の例としては、以下が挙げられる：2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ-置換されたフェニル）、およびメトキシメチル。

【0180】

式 V の二環式環系において、 R^x および R^y が一緒になる場合に形成される環は、置換されてもよいし、置換されなくてもよい。適切な置換基としては、以下が挙げられる： $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族で置換される）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ 、ここで、 R および R^4 は、上記に規定されるようなものである。好ましい R^x/R^y 環置換基としては、以下が挙げられる： $-H$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、または $-N(R^4)_2$ 、ここで、 R は、必要に応じて、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族基で置換される。

10

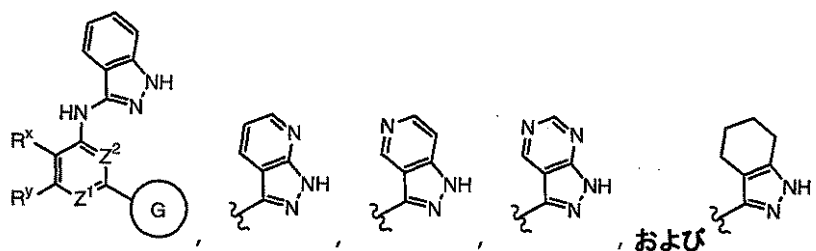
20

【0181】

式 V の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む、二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の 6 員環炭素環式環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式 V の化合物に例示されるものである：

【0182】

【化 2 4】



30

式 V の $R^2/R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の 1 つ以上が挙げられる： $-H$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_1 \sim 4$ アルキル)、ここで、 $(C_1 \sim 4$ アルキル) は、直鎖、分枝、または環式アルキル基である。好ましくは、 $(C_1 \sim 4$ アルキル) 基はメチルである。

40

【0183】

ピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、以下が挙げられる：水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、アルコキシカルボニル、(非)置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノまたはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および (N-ヘテロシクリル) カルボニル。このような好ましい R^2 置換基の例としては、以下が挙げられる：メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、*t*-ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH

50

OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 CONHCH_2Ph 、 $\text{CONH}(\text{シクロヘキシル})$ 、 $\text{CON}(\text{Et})_2$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{CONH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)$ 、 $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CO}(\text{n-C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $\text{CO}(\text{3-メトキシメチルピロリジン-1-イル})$ 、 $\text{CONH}(\text{3-トリル})$ 、 $\text{CONH}(\text{4-トリル})$ 、 CONHCH_3 、 $\text{CO}(\text{モルホリン-1-イル})$ 、 $\text{CO}(\text{4-メチルピペラジン-1-イル})$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CONH_2 、および $\text{CO}(\text{ピペリジン-1-イル})$ 。好ましい R^2 基は水素である。

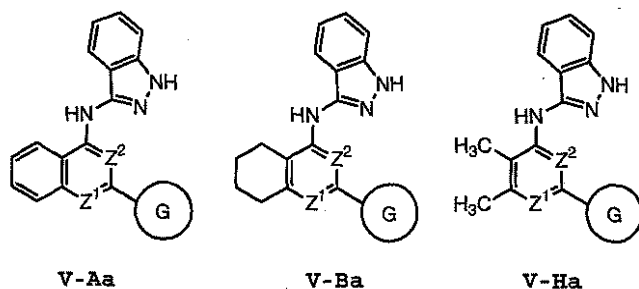
10

【0184】

式Vのより好ましい環系は、以下であり、これは上記のように置換され得、ここで、 R^2 および R^2 は、ピラゾール環と一緒に、必要に応じて置換されたインダゾール環を形成し；そして R^x および R^y は、各々メチルであるか、あるいは R^x および R^y は、ピリジン環と一緒に、必要に応じて置換されたキノリン、イソキノリン、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン環を形成する：

【0185】

【化25】



20

Gが環Cである場合、好ましい式Vの環C基は、フェニルおよびピリジニルである。環C上の2つの隣接する置換基が、一緒になって、縮合環を形成する場合、環Cは、二環式環系に含まれる。好ましい縮合環としては、ベンゾまたはピリド環が挙げられる。このような環は、好ましくは、環Cのオルトまたはメタ位で縮合される。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。好ましい R^1 基としては、以下が挙げられる：-ハロ、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCO}\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、または $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^6$ 。 R^1 が、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基である場合、最も好ましい任意の置換基は、ハロゲンである。好ましい R^1 基の例としては、以下が挙げられる： $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、シクロヘキシル、t-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ 。

30

40

【0186】

環C上の好ましい R^5 置換基としては、存在する場合、以下が挙げられる：-ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて、置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 。より好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族、および $-\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 。このような好ましい R^5 置換基の例としては、以下が挙げられる： $-\text{Cl}$

50

、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-OEt$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、および $-CO_2Et$ 。

【0187】

Gが環Dである場合、好ましい式Vの環Dの単環式環としては、以下が挙げられる：置換および非置換フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル、アゼパニル、およびモルホリニル環。環D上の2つの隣接する置換基は、一緒になって、縮合環を形成する場合、環D系は、二環式である。好ましい式Vの環Dの二環式環としては、以下が挙げられる：1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチル。より好ましい二環式環D系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0188】

式Vの環D上の好ましい置換基としては、以下の1以上が挙げられる：ハロ、オキソ、 CN 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、または5～6員環のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される置換された基もしくは非置換基。より好ましい環Dの置換基としては、以下が挙げられる： $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または5～6員環のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される置換された基もしくは非置換基。環Dの置換基の例としては、以下が挙げられる： $-OH$ 、フェニル、メチル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、ピロリジニル、 OPh 、 CF_3 、 $C \equiv CH$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 NH_2 、 $C(O)CH_3$ 、 i -プロピル、 $tert$ -ブチル、 SEt 、 OMe 、 $N(Me)_2$ 、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシ。

【0189】

好ましい式Vの化合物は、以下からなる群より選択される特徴の、1つ以上、そしてより好ましくは、全てを有する：

(a) 環Cは、フェニルまたはピリジニル環であり、必要に応じて $-R^5$ で置換され、ここで、環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、二環式環系は、ナフチル、キノリニルまたはイソキノリニル環から選択され、そして R^1 は、 $-H$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NH SO_2R^6$ であるか；あるいは環Dは、以下から選択される必要に応じて置換された環であり：フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環；

(b) R^x は、水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、そして R^y は、 $T-R^3$ であるか、あるいは R^x および R^y は、介在原子と一緒にあって、0～2個の環窒素を有する必要に応じて置換された5～7員環の不飽和環または部分的に不飽和の環を形成し；そして

(c) R^2 は、水素であり、そして R^2 は、水素、またはアリール、ヘテロアリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される置換された基もしくは非置換基であるか、あるいは R^2 および R^2 は、それらの介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ベンゾ、ピリド、ピリミドまたは部分的に不飽和の6員環炭素環式環を形成する。

【0190】

式Vのより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の、1つ以上、そしてより好ましくは、全てを有する：

(a) 環Cは、フェニルまたはピリジニル環であり、必要に応じて R^5 で置換され、ここで、環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、二環式環

系はナフチル環であり、そして R^1 は、一ハロ、 $C_1 \sim 6$ ハロ脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、または $-CN$ であるか；あるいは環Dは、以下から選択される必要に応じて置換された環：フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチル；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、そして R^y は $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であるか、あるいは R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒にあって、ベンゾ環または5~7員環の部分的に不飽和炭素環式環を形成し、上記ベンゾまたは炭素環式環は、必要に応じて、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて、置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ で置換され；

(c) $R^{2'}$ は、水素であり、そして R^2 は、水素または、アリールもしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される置換もしくは非置換基、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のベンゾ、ピリド、ピリミドまたは部分的に不飽和の6員環の炭素環式環を形成し；そして

(d) 環Dは、オキソまたは R^5 により置換され、ここで、各 R^5 は、独立して、一ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換される $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)SO_2R$ から選択される。

【0191】

式Vのなおよび好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1以上、およびより好ましくは全てを有する：

(a) 環Cは、必要に応じて $-R^5$ により置換されたフェニルまたはピリジニル環であり、ここで、環Cおよびその上の2つの隣接する置換基が一緒になって二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環であり、 R^1 は一ハロ、必要に応じてハロゲンで置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基、または $-CN$ であるか；または環Dは、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であり；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、 R^y は、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルキル、または2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒にあって、ベンゾ環、またはハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、($C_1 \sim 6$ アルキル)カルボニル、($C_1 \sim 6$ アルキル)スルホニル、モノまたはジアルキルアミノ、モノまたはジアルキルアミノカルボニル、モノまたはジアルキルアミノカルボニルオキシで必要に応じて置換された6員環の部分的に不飽和炭素環式環、または5~6員環ヘテロアリールであり；

(c) R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在原子と一緒にあって、ベンゾ、ピリド、ピリミド、または必要に応じて、一ハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、または $-CO(C_1 \sim 4$ アルキル)で置換された、部分的に不飽和の6員環の炭素環式環を形成し、ここで、($C_1 \sim 4$ アルキル)は、直鎖、分枝、または環式アルキル基であり；そして

(d) 環 D は、オキソまたは R^5 により置換され、ここで、各 R^5 は、独立して、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ 、 $-N(C_{1\sim 4}\text{脂肪族})_2$ 、 $-O(C_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ 、 $(C_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ 、および $-CO_2(C_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ から選択される。

【0192】

式 V の代表的化合物は、以下の表 4 に示される。

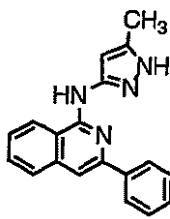
【0193】

(表 4)

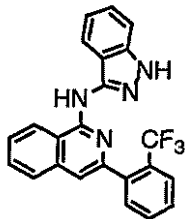
【0194】

【表 4】

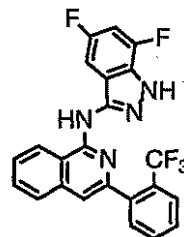
10



V-1

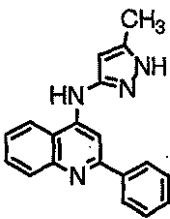


V-2

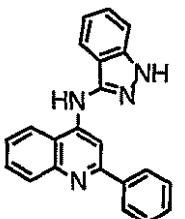


V-3

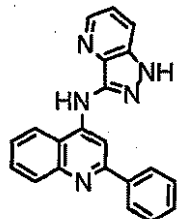
20



V-4

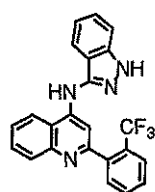


V-5

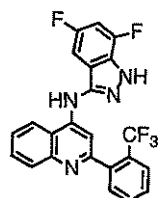


V-6

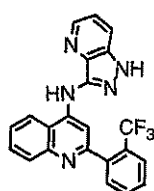
30



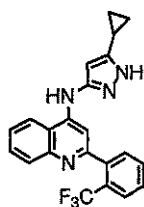
V-7



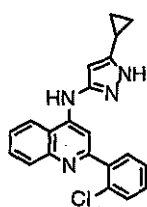
V-8



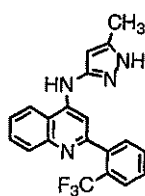
V-9



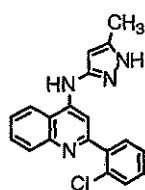
V-10



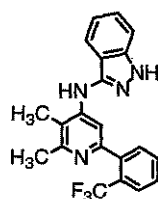
V-11



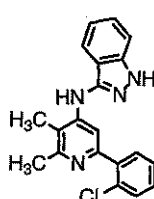
V-12



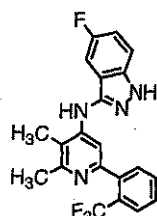
V-13



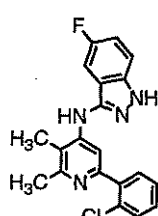
V-14



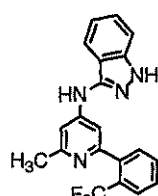
V-15



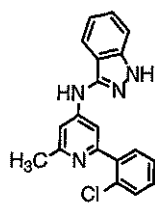
V-16



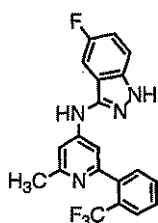
V-17



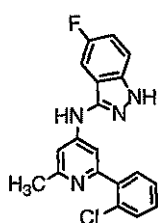
V-18



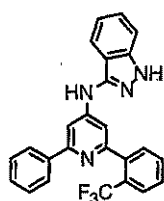
V-19



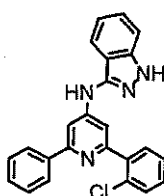
V-20



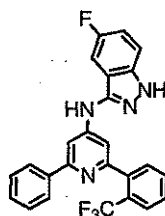
V-21



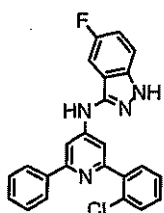
V-22



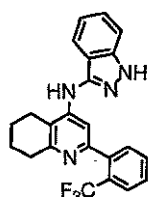
V-23



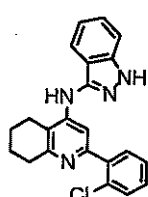
V-24



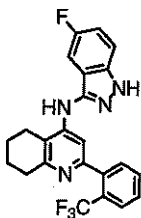
V-25



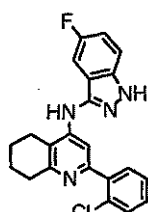
V-26



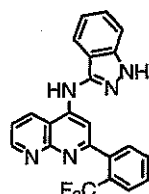
V-27



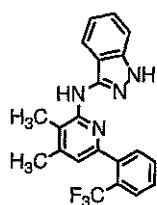
V-28



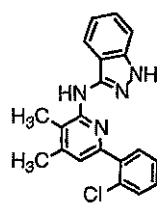
V-29



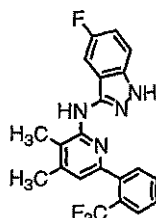
V-30



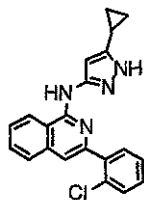
V-31



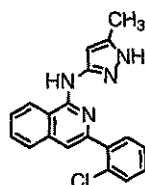
V-32



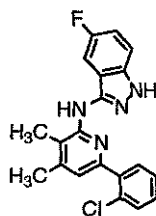
V-33



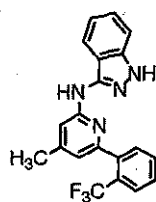
V-34



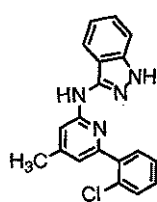
V-35



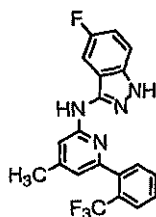
V-36



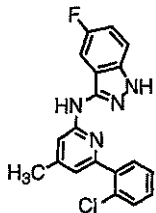
V-37



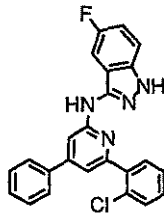
V-38



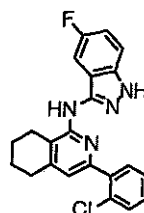
V-39



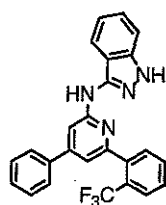
V-40



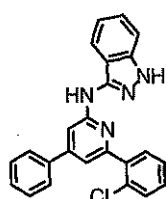
V-41



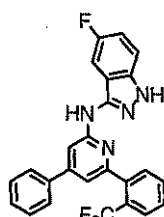
V-42



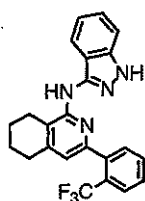
V-43



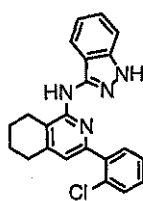
V-44



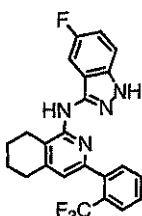
V-45



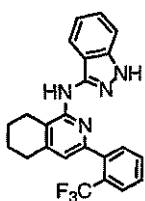
V-46



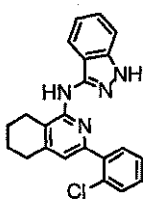
V-47



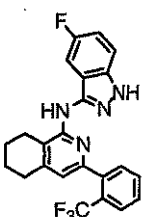
V-48



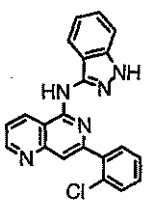
V-49



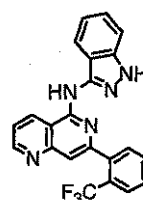
V-50



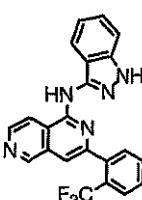
V-51



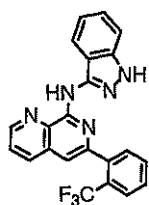
V-52



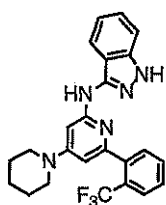
V-53



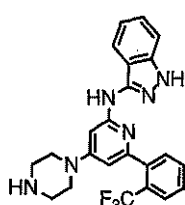
V-54



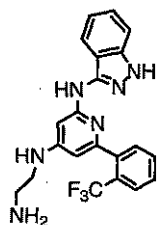
V-55



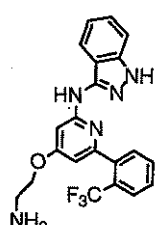
V-56



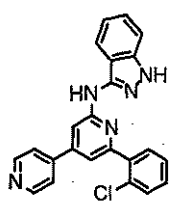
V-57



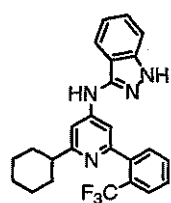
V-58



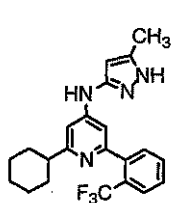
V-59



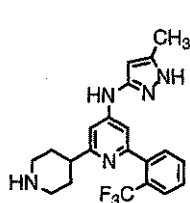
V-60



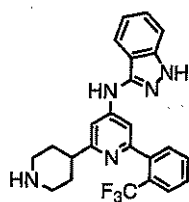
V-61



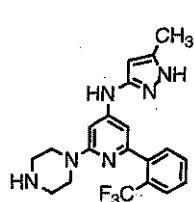
V-62



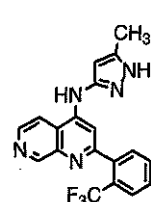
V-63



V-64

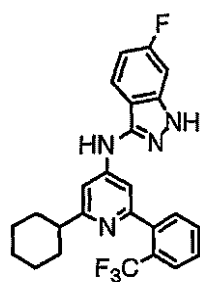


V-65

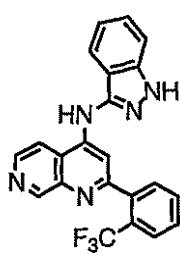


V-66

-123-



V-67



V-68

別の実施形態では、本発明は、式Vの化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0195】

本発明の1つの局面は、患者においてGSK-3活性を阻害する方法に関する。この方法は、患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0196】

別の局面は、GSK-3インヒビターでの処置により緩和される疾患を処置する方法に関する。この方法は、このような処置を必要とする患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0197】

別の局面は、グリコゲン合成を増強することおよび／または血中グルコースレベルを低下させることを必要とする患者において、グリコゲン合成を増強する方法および／または血中グルコースレベルを低下させる方法に関する。この方法は、この患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は特に、糖尿病患者に有用である。

10

【0198】

別の局面は、過剰リン酸化 τ タンパク質の産生を阻害することを必要とする患者において、過剰リン酸化 τ タンパク質の産生を阻害する方法に関する。この方法は、この患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は特に、アルツハイマー病の進行を止めるかまたは緩徐化するにおいて有用である。

20

【0199】

別の局面は、 β -カテニンのリン酸化を阻害することを必要とする患者において、 β -カテニンのリン酸化を阻害する方法に関する。この方法は、この患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は特に、精神分裂病を処置するために有用である。

【0200】

本発明の1つの局面は、患者において、Aurora活性を阻害する方法に関する。この方法は、患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0201】

別の局面は、Auroraインヒビターでの処置により緩和される疾患を処置する方法に関する。この方法は、このような処置を必要とする患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は特に、癌（例えば、結腸癌、卵巣癌、および乳癌）を処置するために有用である。

30

【0202】

本発明の1つの局面は、患者において、CDK-2活性を阻害する方法に関する。この方法は、患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0203】

別の局面は、CDK-2インヒビターでの処置により緩和される疾患を処置する方法に関する。この方法は、このような処置を必要とする患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は特に、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）を処置するために有用である。

40

【0204】

別の方法は、生物学的サンプル中においてGSK-3活性、Aurora活性、またはCDK-2活性を阻害することに関する。この方法は、生物学的サンプルを、GSK-3、AuroraまたはCDK-2を阻害するために有効な量で、式VのGSK-3インヒビターもしくはAuroraインヒビターまたはそれらの薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

【0205】

50

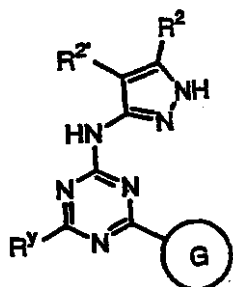
G S K - 3、A u r o r a もしくは C D K - 2 の阻害に関する上述の各方法、またはそれにより緩和される疾患の処置は、好ましくは、上記のような式 V の好ましい化合物で実施される。

【0206】

本発明の別の実施形態は、以下の式 V I の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関する：

【0207】

【化26】



VI

10

20

ここで、

G は、環 C または環 D であり；

環 C は、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または 1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環 C は、 $-R^1$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つのオルト置換基を有し、環 C 上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、 $-R^5$ によって独立して置換され、そして環 C 上の 2 つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒に、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 6 員の環を形成し、該縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって置換されており；

30

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D は、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環 D が 6 員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環 D の各オルト炭素位置において、水素であり；

R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、5 ~ 6 員のヘテロシクリル環、または $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基から選択され、該フェニル環、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3 つまでの基によって置換されており、該基は、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択され、該 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいは R^1 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒に、環 C に縮合した該環を形成し；

40

R^y は、 $T-R^3$ であり；

T は、原子価結合または $C_{1 \sim 4}$ アルキリデン鎖であり；

R^2 および $R^{2'}$ は独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間に介在する原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 8 員の環を形成し、ここで R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの縮合環上の置換可

50

能な各炭素は、ハロ、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^7$ または $-\text{V}-\text{R}^6$ によって置換されており、そして R^2 および $\text{R}^{2'}$ によって形成されるこの環上の任意の置換可能な炭素は、 R^4 で置換されており；

$\text{R}^{3'}$ は、 $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族環、 $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリル環、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリール環、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

各 R は、水素、または $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族環、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリール環、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から独立して選択され、

各 R^4 は、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、もしくは $-\text{SO}_2\text{R}^7$ から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、 $-\text{R}$ 、ハロ、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、もしくは $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ から独立して選択されるか、または R^5 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にになって、環 C に縮合した該環を形成し；

V は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

W は、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、該窒素原子と一緒にになって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 基は、該窒素と一緒にになって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；ならびに

各 R^8 は、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、または $-\text{CO}_2\text{R}^6$ から独立して選択される。

【0208】

式 VI の好ましい R^y 基は、 $\text{T}-\text{R}^{3'}$ を含み、ここで T は原子価結合またはメチレンであり、そして $\text{R}^{3'}$ は、 $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族環、 $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリル環、 $\text{C}_6 \sim 10$ ア

リール環、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基である。好ましい R^3 基は、 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル環、フェニル環、または5～6員のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基である。好ましい R^3 の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、モルホリニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、および必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換フェニル）が挙げられる。

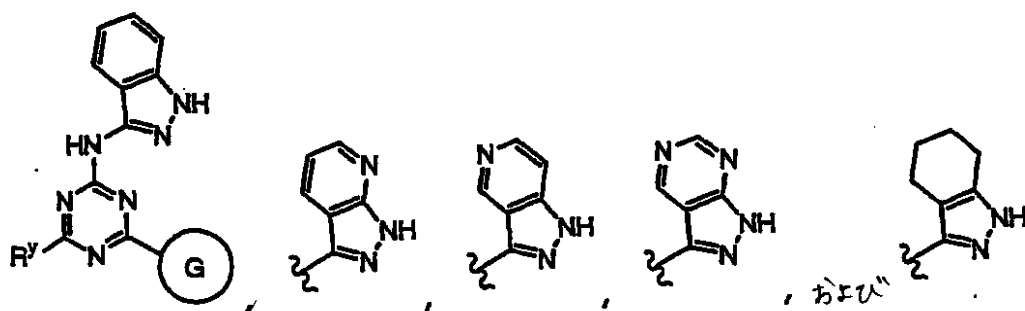
【0209】

式VIの R^2 および $R^{2'}$ 基は一緒になって縮合環を形成し得、これにより、ピラゾール環を含む二環式環系を与える。好ましい縮合環としては、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾールを含む二環式環系を有する以下の式VIの化合物において例示される。

10

【0210】

【化27】



20

$R^2 / R^{2'}$ 縮合環における好ましい置換基は、以下のうちの1つ以上を含む：—ハロ、— $N(R^4)_2$ 、— $C_1 \sim 4$ アルキル、— $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、— NO_2 、— $O(C_1 \sim 4$ アルキル)、— $CO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、— CN 、— $SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、— SO_2NH_2 、— $OC(O)NH_2$ 、— $NH_2SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、— $NHC(O)(C_1 \sim 4$ アルキル)、— $C(O)NH_2$ 、および— $CO(C_1 \sim 4$ アルキル)（ここで $(C_1 \sim 4$ アルキル)は、直鎖状、分枝状または環状のアルキル基である。好ましくは、 $(C_1 \sim 4$ アルキル)基は、メチルである）。

30

【0211】

ピラゾール環系が単環式である場合、式VIの好ましい R^2 基としては、水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、アルコキシカルボニル、（非）置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノーまたはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および（N-ヘテロシクリル）カルボニルが挙げられる。このような好ましい R^2 置換基の例としては、以下が挙げられる：メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、*t*-ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ （シクロヘキシル）、 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONH(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 CO （3-メトキシメチルピロリジン-1-イル）、 $CONH$ （3-トリル）、 $CONH$ （4-トリル）、 $CONHCH_3$ 、 CO （モルホリン-1-イル）、 CO （4-メチルピペラジン-1-イル）、 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 $CONH_2$ 、および CO （ピペリジン-1-イル）。好ましい $R^{2'}$ 基は水素である。

40

【0212】

Gが環Cである場合、好ましい式VIの環C基は、フェニルおよびピリジニルである。環

50

C上の2つの隣接する置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、環Cは、二環式環系に含まれる。好ましい縮合環は、ベンゾ環またはピリド環を含む。このような環は、好ましくは、環Cのオルトおよびメタの位置で縮合される。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。好ましい R^1 基としては、以下が挙げられる：ハロ、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NH SO_2R^6$ 。 R^1 が必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である場合、必要に応じた最も好ましい置換基はハロゲンである。好ましい R^1 基としては、以下が挙げられる： $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-COCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、シクロヘキシル、*t*-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv C-CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC OCH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、および $-OCF_3$ 。

10

【0213】

環Cにおいて、 R^5 置換基が存在する場合、好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^4)SO_2R$ が挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族}$ 、および $-CO_2(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 。このような好ましい R^5 置換基の例としては、以下が挙げられる： $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-OEt$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、および $-CO_2Et$ 。

20

【0214】

Gが環Dである場合、式V Iの環Dの好ましい単環式環としては、以下が挙げられる：飽和および不飽和のフェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、およびモルホリニル環。環D上の2つの隣接する置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、環D系は二環式である。式V Iの環Dの好ましい二環式環としては、以下が挙げられる：1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチル。より好ましい二環式環D系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。

30

【0215】

式V Iの環Dにおける好ましい置換基は、以下のうちの1つ以上を含む：ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、または5～6員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリールもしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。より好ましい環Dの置換基としては、以下が挙げられる： $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または5～6員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリールもしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。環Dの置換基の例としては、以下が挙げられる： $-OH$ 、フェニル、メチル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、ピロリジニル、 OPh 、 CF_3 、 $C \equiv CH$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 NH_2 、 $C(O)CH_3$ 、*i*-プロピル、*tert*-ブチル、 SEt 、 OMe 、 $N(Me)_2$ 、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシ。

40

【0216】

好ましい式V Iの化合物は、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴、より好ましくはすべての特徴を有する：

50

(a) 環Cが、必要に応じて $-R^5$ によって置換された、フェニル環またはピリジニル環から選択される。ここで環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基は、二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環またはイソキノリニル環から選択され、そして R^1 は、一ハロ、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、 $-CO R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2 R^6$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2 R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCO R^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ または $-NH SO_2 R^6$ であるか；または環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環である；

(b) R^y は $T-R^3$ であり、ここでTは原子価結合またはメチレンであり；ならびに

(c) R^2 は水素であり、そして R^2 は、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される置換基もしくは非置換基であるか、あるいは R^2 および R^2 は、それらの間に介在する原子と一緒にあって、置換または非置換のベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成する。

10

【0217】

より好ましい式VIの化合物は、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴、より好ましくはすべての特徴を有する：

(a) 環Cが、必要に応じて $-R^5$ によって置換された、フェニル環またはピリジニル環から選択される。ここで環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基は、二環式環系を形成し、この二環式環系はナフチル環であり、そして R^1 は、一ハロ、 $C_1 \sim 6$ ハロ脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、もしくは $-CN$ であるか；または環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環である；

(b) R^y は $T-R^3$ であり、ここでTは原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族環、 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル環、 $C_6 \sim 10$ アリール環、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

(c) R^2 は水素であり、そして R^2 は、水素、またはアリールもしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される置換基もしくは非置換基であるか、あるいは R^2 および R^2 は、それらの間に介在する原子と一緒にあって、置換または非置換のベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成し；ならびに

(d) 環Dは、オキソまたは R^5 により置換され、ここで R^5 は、独立して、一ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2 R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2 N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)SO_2 R$ から選択される。

20

30

40

【0218】

さらにより好ましい式VIの化合物は、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴、より好ましくはすべての特徴を有する：

(a) R^y は $T-R^3$ であり、ここでTは原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族環、 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル環、フェニル、または5～6員のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

(b) 環Cが、必要に応じて $-R^5$ によって置換された、フェニル環またはピリジニル環である。ここで環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基は、二環式環系を形成し、この二環式環系はナフチル環であり、そして R^1 は、一ハロ、必要に応じてハロゲンで置換さ

50

れた $C_1 \sim 4$ ハロ脂肪族基、もしくは $-CN$ であるか；または環 D は、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であり；

(c) R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、 $-H$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、または $-CO(C_1 \sim 4$ アルキル)（ここで $(C_1 \sim 4$ アルキル) は、直鎖状、分枝状または環状のアルキル基である）で必要に応じて置換された、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、または部分的に不飽和の 6 員カルボシクロ環を形成し；

(d) 環 D は、オキソまたは R^5 により置換され、ここで各 R^5 は、独立して、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4$ 脂肪族)

10

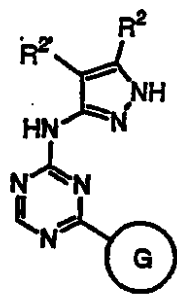
【0219】

本発明の別の実施形態は、以下の式 VI a の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関する；

20

【0220】

【化28】



VIa

30

ここで、

G は、環 C または環 D であり；

環 C は、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または 1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環 C は、 $-R^1$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つのオルト置換基を有し、環 C 上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、 $-R^5$ によって独立して置換され、そして環 C 上の 2 つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から

40

選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 6 員の環を形成し、該縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって置換されており；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D は、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環 D が 6 員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環 D の各オルト炭素位置において、水素であり；

50

R^1 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、5～6員のヘテロシクリル環、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択され、該フェニル環、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、該基は、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択され、該 $C_1 \sim 6$ 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいは R^1 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

Tは、原子価結合または $C_1 \sim 4$ アルキリデン鎖であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～8員の環を形成し、ここで R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの縮合環上の置換可能な各炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの環上の任意の置換可能な炭素は、 R^4 で置換されており；

各Rは、水素、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族環、 $C_6 \sim 10$ アリール環、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択されるか、または R^5 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-OR$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^5)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-OR$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、該窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択さ

10

20

30

40

50

れるか、または同一の窒素上の2つの R^7 は、該窒素と一緒に、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

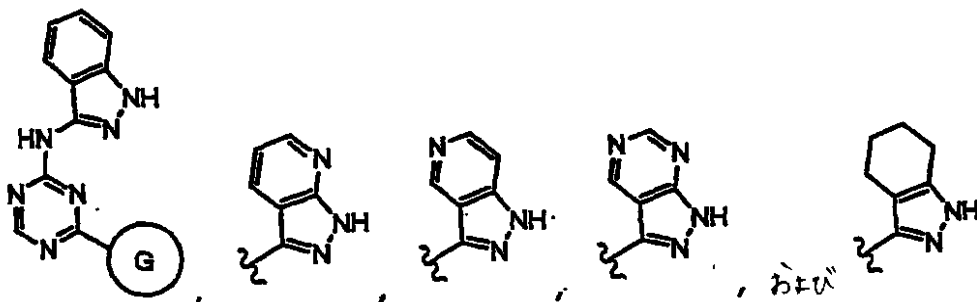
各 R^8 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択される。

【0221】

式V i aの R^2 および $R^{2'}$ 基によって形成される好ましい環としては、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾールを含む二環式環系を有する以下の式V I aの化合物において例示される。

【0222】

【化29】



$R^2 / R^{2'}$ 縮合環における好ましい置換基は、以下のうちの1つ以上を含む：ハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_1 \sim 4$ アルキル)（ここで $(C_1 \sim 4$ アルキル)は、直鎖状、分枝状または環状のアルキル基である。好ましくは、 $(C_1 \sim 4$ アルキル)基は、メチルである）。

【0223】

Gが環Cである場合、好ましい式V I aの環C基は、フェニルおよびピリジニルである。環C上の2つの隣接する置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、環Cは、二環式環系に含まれる。好ましい縮合環は、ベンゾ環またはピリド環を含む。このような環は、好ましくは、環Cのオルトおよびメタの位置で縮合される。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。好ましい R^1 基としては、以下が挙げられる：ハロ、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NHOSO_2R^6$ 。 R^1 が必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である場合、必要に応じた最も好ましい置換基はハロゲンである。好ましい R^1 基の例としては、以下が挙げられる： $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-COCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、シクロヘキシル、t-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv C-CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NHOSO_2CH_3$ 、および $-OCF_3$ 。

【0224】

環Cにおいて、 R^5 置換基が存在する場合、好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^4)SO_2R$ が挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-N(C_1 \sim 4$ 脂肪族) $_2$ 、 $-O(C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $C_1 \sim 4$

10

20

30

40

50

脂肪族、および $-\text{CO}_2$ ($\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族)。このような好ましい R^5 置換基の例としては、以下が挙げられる： $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OEt}$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、および $-\text{CO}_2\text{Et}$ 。

【0225】

Gが環Dである場合、式V I aの環Dの好ましい単環式環としては、以下が挙げられる：置換および非置換のフェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、およびモルホリニル環。環D上の2つの隣接する置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、環D系は二環式である。式V I aの環Dの好ましい二環式環としては、以下が挙げられる：1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチル。より好ましい二環式環D系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。

10

【0226】

式V i aの環Dにおける好ましい置換基は、以下のうちの1つ以上を含む：ハロ、オキソ、 CN 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、または5～6員のヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリールもしくは $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。より好ましい環Dの置換基としては、以下が挙げられる： $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、または5～6員のヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリールもしくは $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。環Dの置換基の例としては、以下が挙げられる： $-\text{OH}$ 、フェニル、メチル、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、ピロリジニル、 OPh 、 CF_3 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 、 H 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 i -プロピル、 t -ブチル、 SEt 、 OMe 、 $\text{N}(\text{Me})_2$ 、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシ。

20

【0227】

好ましい式V I aの化合物は、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴、より好ましくはすべての特徴を有する：

(a) 環Cが、必要に応じて $-\text{R}^5$ によって置換された、フェニル環またはピリジニル環から選択される。ここで環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基は、二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環またはイソキノリニル環から選択され、そして R^1 は、 $-\text{H}$ 、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCOR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ または $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^6$ であるか；または環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環である；ならびに

30

40

(b) R^2 および $\text{R}^{2'}$ は、それらの間に介在する原子と一緒にあって、置換または非置換のベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成する。

【0228】

式V I aのより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1個以上、およびより好ましくは全てを有する：

(a) 環Cは、必要に応じて $-\text{R}^5$ によって置換されたフェニルまたはピリジニル環であり、ここで、環Cとその上の2個の隣接した置換基が二環式環系を形成する場合、この二環式系はナフチル環系であり、そして R^1 は $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロ脂肪族基、 $\text{C}_1 \sim 6$ 脂

50

肪族基、フェニル、または-CNであり；あるいは環Dは、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される必要に応じて置換された環である；

(b) R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在する原子を一緒になって、-ハロ、-N(R^4)₂、-C_{1~4}アルキル、-C_{1~4}ハロアルキル、-NO₂、-O(C_{1~4}アルキル)、-CO₂(C_{1~4}アルキル)、-CN、-SO₂(C_{1~4}アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C_{1~4}アルキル)、-NHC(O)(C_{1~4}アルキル)、-C(O)NH₂、および-CO(C_{1~4}アルキル)で必要に応じて置換された、ベンゾ、ピリド、ピリミドまたは部分的に不飽和の6員の炭素環式環を形成し、ここで、該(C_{1~4}アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である；および

(c) 環Dは、オキソまたは R^5 によって置換され、ここで、各 R^5 は、独立して、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R^4)₂、必要に応じて置換されたC_{1~6}脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R^4)、-N(R^4)COR、-SO₂N(R^4)₂、または-N(R^4)SO₂Rから選択される。

【0229】

式VIaのなおよびより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1個以上、およびより好ましくは全てを有する；

(a) 環Cは、必要に応じて R^5 によって置換されたフェニルまたはピリジニル環であり、ここで、環Cとその上の2個の隣接した置換基が二環式環系を形成する場合、この二環式系はナフチル環系であり、そして R^1 は-ハロ、必要に応じてハロゲンで置換されたC_{1~4}脂肪族基、または-CNであり；あるいは環Dは、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される必要に応じて置換された環である；

(b) R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在する原子と一緒に、-ハロ、-N(R^4)₂、-C_{1~4}アルキル、-C_{1~4}ハロアルキル、-NO₂、-O(C_{1~4}アルキル)、-CO₂(C_{1~4}アルキル)、-CN、-SO₂(C_{1~4}アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C_{1~4}アルキル)、-NHC(O)(C_{1~4}アルキル)、-C(O)NH₂、または-CO(C_{1~4}アルキル)で必要に応じて置換された、ベンゾ、ピリド、または部分的に不飽和の6員の炭素環式環を形成し、ここで、該(C_{1~4}アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である；および

(d) 環Dは、オキソまたは R^5 によって置換され、ここで、各 R^5 は、独立して、-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C_{1~4}脂肪族)、-N(C_{1~4}脂肪族)₂、-O(C_{1~4}脂肪族)、C_{1~4}脂肪族、および-CO₂(C_{1~4}脂肪族)から選択される。

【0230】

式VIおよびIVaの代表的な化合物は、以下の表5に記載される。

(表5)

【0231】

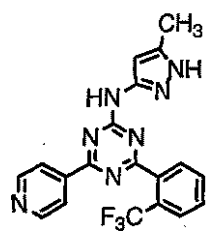
【表5】

10

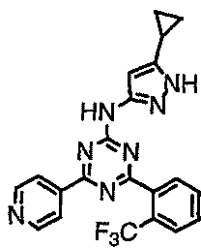
20

30

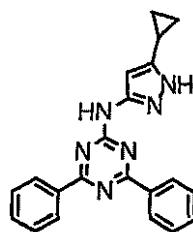
40



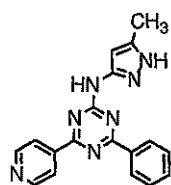
VI-1



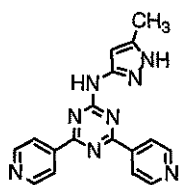
VI-2



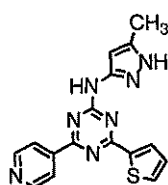
VI-3



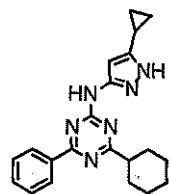
VI-4



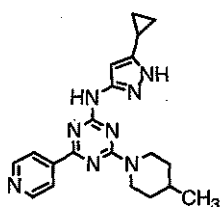
VI-5



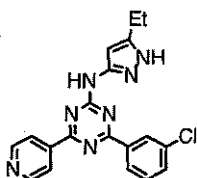
VI-6



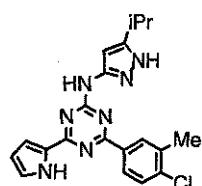
VI-7



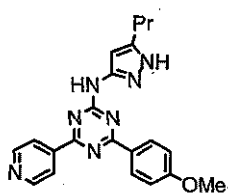
VI-8



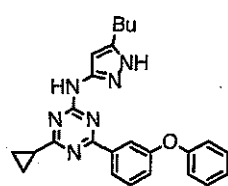
VI-9



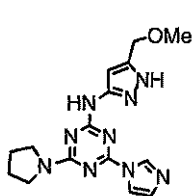
VI-10



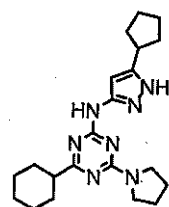
VI-11



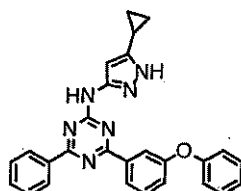
VI-12



VI-13



VI-14



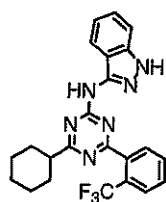
VI-15

10

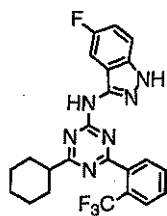
20

30

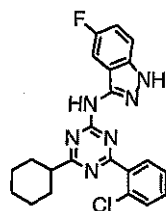
40



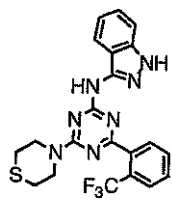
VI-16



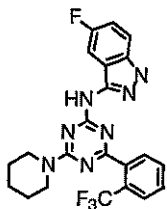
VI-17



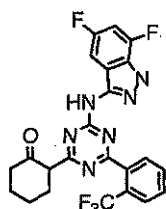
VI-18



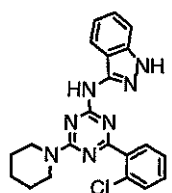
VI-19



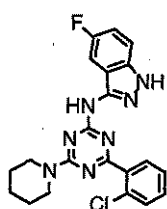
VI-20



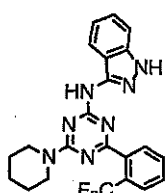
VI-21



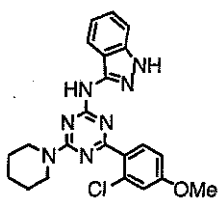
VI-22



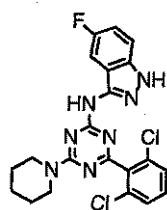
VI-23



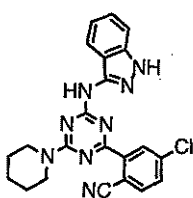
VI-24



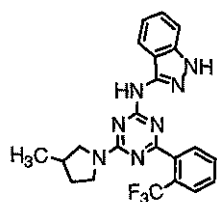
VI-25



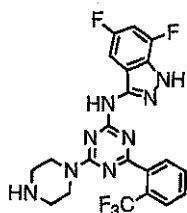
VI-26



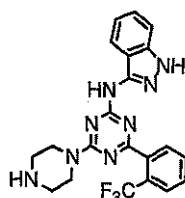
VI-27



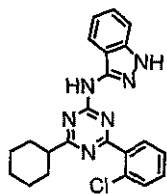
VI-28



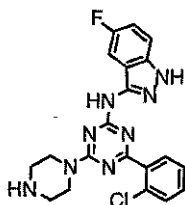
VI-29



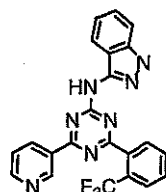
VI-30



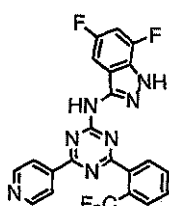
VI-31



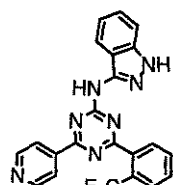
VI-32



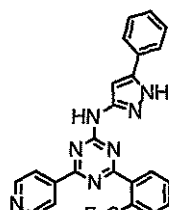
VI-33



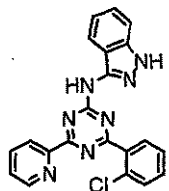
VI-34



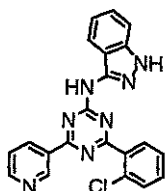
VI-35



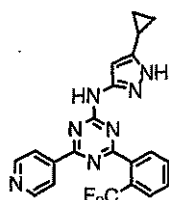
VI-36



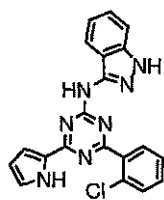
VI-37



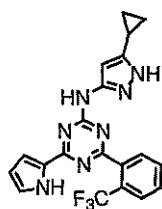
VI-38



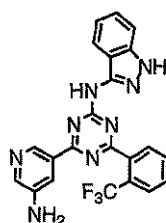
VI-39



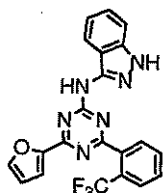
VI-40



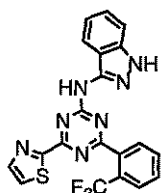
VI-41



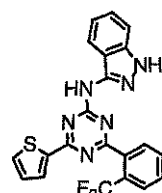
VI-42



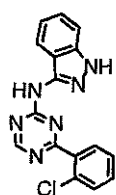
VI-43



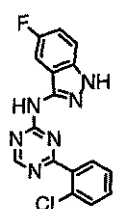
VI-44



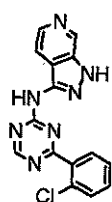
VI-45



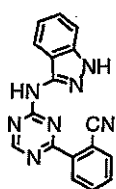
VIa-1



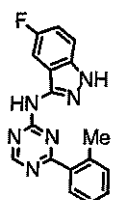
VIa-2



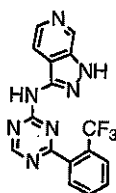
VIa-3



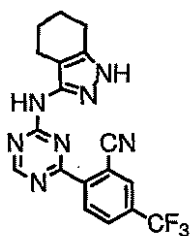
VIa-4



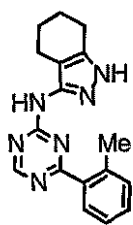
VIa-5



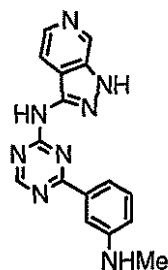
VIa-6



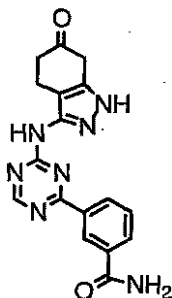
VIA-7



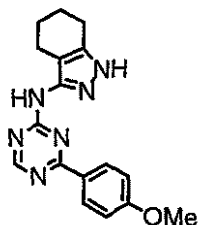
VIA-8



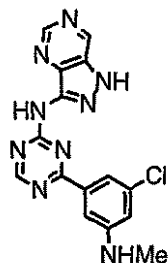
VIA-9



VIA-10



VIA-11



VIA-12

10

20

別の実施形態において、本発明は、式 V I または V I a の化合物および薬学的に受容可能な担体を含む組成物を提供する。

【0232】

本発明の 1 局面は、患者における G S K - 3 活性を阻害する方法に関し、上記方法は、式 V I または V I a の化合物を含む治療の有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0233】

別の局面は、G S K - 3 インヒビターを用いる処置によって緩和される疾患を処置する方法に関し、上記方法は、式 V I または V I a の化合物を含む治療の有効量の組成物を、この

30

【0234】

別の局面は、それらを必要とする患者においてグリコーゲン合成を促進しおよび／またはグルコースの血液レベルを減少させる方法に関し、上記方法は、式 V I または V I a の化合物を含む治療の有効量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病の患者にとって特に有用である。

【0235】

別の局面は、それらを必要とする患者において過剰にリン酸化した T a u タンパク質の産生を阻害する方法に関し、上記方法は、式 V I または V I a の化合物を含む治療の有効量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を

40

【0236】

別の局面は、それらを必要とする患者においてβ-カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、上記方法は、式 V I または V I a の化合物を含む治療の有効量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂症を処置するのに特に有用である。

【0237】

本発明の 1 局面は、患者において A u r o r a 活性を阻害する方法に関し、上記方法は、式 V I または V I a の化合物を含む治療の有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0238】

50

別の局面は、Auroraインヒビターを用いる処置によって緩和される疾患を処置する方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。この方法は、結腸癌、卵巣癌、および胸部癌のような癌を処置するのに、特に有用である。

【0239】

本発明の1局面は、患者においてCDK-2活性を阻害する方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0240】

別の局面は、CDK-2インヒビターを用いる処置によって緩和される疾患を処置する方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および慢性関節リウマチのような自己免疫疾患の処置に、特に有用である。

【0241】

別の方法は、生物学的サンプルにおけるGSK-3、Aurora、またはCDK-2活性の阻害に関し、上記方法は、上記生物学的サンプルを、GSK-3または式VIまたはVIaのAuroraインヒビターまたはその薬学的組成物と、GSK-3、AuroraまたはCDK-2を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0242】

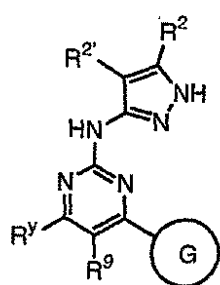
GSK-3、AuroraまたはCDK-2の阻害に関する上記方法の各々、あるいはそれによって緩和された疾患の処置は、上に記載されるように、好ましくは、式VIまたはVIaの好ましい化合物を用いて実施される。

【0243】

本発明の別の実施形態は、以下：

【0244】

【化30】



VII

の式VIIの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグに関し、ここで：

Gは、環Cまたは環Dであり；

環Cは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環Cは、 $-R^1$ から独立して選択される1個または2個のオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置は、独立して $-R^5$ によって置換され、環C上の2個の隣接した置換基は、必要に応じて、それらの介在する原子と一緒に、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有し、融合し、かつ非置換または部分置換の、5～6員環を形成し、該融合した環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって置換され；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環または

ヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換され、任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換され、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素位置において水素であり；

R^1 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、5～6員のヘテロシクリル環、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択され、該フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル環の各々は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択される3個までの基によって置換され、該 $C_1 \sim 6$ 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、もしくは酸素で置換されるか、または R^1 および隣接した置換基はそれらの介在する原子と一緒にあって、環Cに融合される該環を形成し；

R^y は、水素または $T-R^{3'}$ であり；

Tは、原子価結合、水素、または $C_1 \sim 4$ アルキリデン鎖であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ はそれらの介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、融合しかつ5から8員の不飽和または部分不飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される該融合された環の各置換可能な炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換され、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される該環の任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換され；

$R^{3''}$ は、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から選択され；

各Rは、独立して、水素、もしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から選択されるか、または同じ窒素上の2個の R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて、置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択されるか、または R^5 およびそれらの介在する原子とが一緒になって得られる隣接した置換基は、環Cに融合した該環を形成し；

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

10

20

30

40

50

$_2 \text{SO}_2 -$ 、 $-C(R^6)_2 \text{SO}_2 N(R^6) -$ 、 $-C(R^6)_2 N(R^6) -$ 、 $-CO -$ 、 $-CO_2 -$ 、 $-C(R^6)OC(O) -$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6) -$ 、 $-C(R^6)_2 N(R^6)CO -$ 、 $-C(R^6)_2 N(R^6)C(O)O -$ 、 $-C(R^6) = NN(R^6) -$ 、 $-C(R^6) = N-O -$ 、 $-C(R^6)_2 N(R^6)N(R^6) -$ 、 $-C(R^6)_2 N(R^6)SO_2 N(R^6) -$ 、 $-C(R^6)_2 N(R^6)CON(R^6) -$ 、または $-CON(R^6) -$ であり；

各 R^6 は、独立して、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素原子の2個の R^6 基は、該窒素原子と一緒になって5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素の2個の R^7 は該窒素と一緒になって、5～8員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

各 R^8 は、独立して、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2 R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2 R^6$ から選択され；および

R^9 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2 R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2 R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2 N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて、置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2 N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2 R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

【0245】

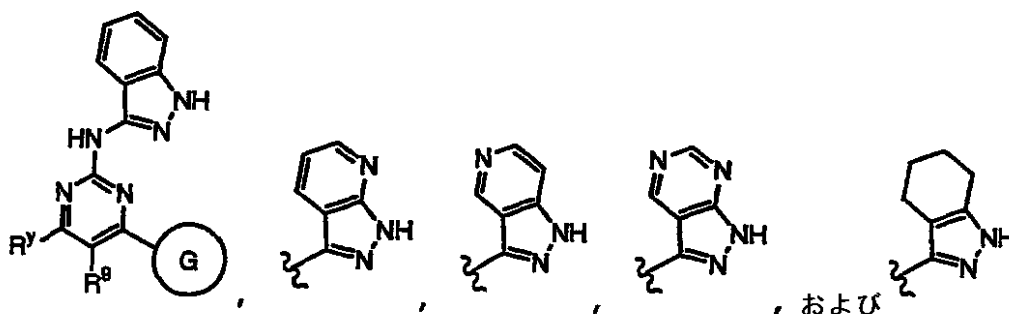
式V I Iの好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ （ここで、 T は、原子価結合またはメチレンである）が挙げられる。好ましい R^3 基としては、必要に応じて置換された、 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル環、フェニル環、または5～6員のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環から選択される基が挙げられる。好ましい R^y の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、シクロプロピル、および必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換されたフェニル）が挙げられる。

【0246】

式V I Iの R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、したがってピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式V I Iの化合物で例示される：

【0247】

【化31】



$R^2 / R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる： $-H$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$

ル) (ここで、この(C₁ - 4 アルキル)は、直鎖状、分枝状、または環状のアルキル基である)。好ましくは、この(C₁ - 4 アルキル)基は、メチルである。

【0248】

式V I Iのピラゾール環系が単環式である場合、好ましいR²基としては、水素、C₁ - 4 脂肪族、アルコキシカルボニル、(非)置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノーまたはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および(N-ヘテロシクリル)カルボニルが挙げられる。このような好ましいR²置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、t-ブチル、シクロペンチル、フェニル、CO₂H、CO₂CH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph、CH₂CH₂CH₂NH₂、CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃、CONHCH(CH₃)₂、CONHCH₂CH=CH₂、CONHCH₂CH₂OCH₃、CONHCH₂Ph、CONH(シクロヘキシル)、CON(Et)₂、CON(CH₃)CH₂Ph、CONH(n-C₃H₇)、CON(Et)CH₂CH₂CH₃、CONHCH₂CH(CH₃)₂、CON(n-C₃H₇)₂、CO(3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、CONH(3-トリル)、CONH(4-トリル)、CONHCH₃、CO(モルホリン-1-イル)、CO(4-メチルピペラジン-1-イル)、CONHCH₂CH₂OH、CONH₂、およびCO(ピペリジン-1-イル)が挙げられる。好ましいR²基は、水素である。

10

20

【0249】

Gが環Cである場合、好ましい式V I Iの環Cの基は、フェニルおよびピリジニルである。環C上の2つの隣接する置換基が、一緒になって縮合環を形成する場合、環Cは、二環式環系に含まれる。好ましい縮合環としては、ベンゾ環またはピリド環が挙げられる。このような環は、好ましくは、環Cのオルト位およびメタ位で縮合する。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。好ましいR¹基としては、-ハロ、必要に応じて置換されたC₁ - 6 脂肪族基、フェニル、-COR⁶、-OR⁶、-CN、-SO₂R⁶、-SO₂NH₂、-N(R⁶)₂、-CO₂R⁶、-CONH₂、-NHCOR⁶、-OC(O)NH₂、または-NHSO₂R⁶が挙げられる。R¹が、必要に応じて置換されたC₁ - 6 脂肪族基である場合、最も好ましい任意の置換基は、ハロゲンである。好ましいR¹基の例としては、-CF₃、-Cl、-F、-CN、-COCH₃、-OCH₃、-OH、-CH₂CH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、-CF₂CH₃、シクロヘキシル、t-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、-C≡CH、-C≡C-CH₃、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-N(CH₃)₂、-CO₂CH₃、-CONH₂、-NHCOCH₃、-OC(O)NH₂、-NHSO₂CH₃、および-OCF₃が挙げられる。

30

【0250】

環C上の好ましいR⁵置換基としては、存在する場合、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁ - 6 脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、および-N(R⁴)SO₂Rが挙げられる。より好ましいR⁵置換基としては、-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁ - 4 脂肪族)、-N(C₁ - 4 脂肪族)₂、-O(C₁ - 4 脂肪族)、C₁ - 4 脂肪族、および-CO₂(C₁ - 4 脂肪族)が挙げられる。このような好ましいR⁵置換基の例としては、-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OEt、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、および-CO₂Etが挙げられる。

40

【0251】

Gが環Dである場合、好ましい式V I Iの環Dの単環式環としては、置換および非置換のフェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル(azepanyl)環、およびモルホリニル環が挙げられる。環D上

50

の2つの隣接した置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、この環D系は、二環式である。好ましい式V I Iの環D二環式環としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチルが挙げられる。より好ましい二環式環D系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0252】

環D上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる：ハロ、オキソ、CN、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、または置換もしくは非置換の、5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される基。より好ましい環Dの置換基としては、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または置換もしくは非置換の、5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される基が挙げられる。環Dの置換基の例としては、 $-OH$ 、フェニル、メチル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、ピロリジニル、 OPh 、 CF_3 、 $C\equiv CH$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 NH_2 、 $C(O)CH_3$ 、 i -プロピル、 $tert$ -ブチル、 SEt 、 OMe 、 $N(Me)_2$ 、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシが挙げられる。

【0253】

好ましい式V I Iの化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上（より好ましくは、全て）を有する：

(a) 環Cは、必要に応じて $-R^5$ で置換されたフェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cおよびその上の2つの隣接する置換基が二環式環系を形成する場合、この二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環またはイソキノリニル環から選択され、そして R^1 は、 $-H$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NH-SO_2R^6$ である；あるいは、環Dは、必要に応じて置換された、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される環である；

(b) R^y は、 $T-R^3$ であり、ここで、 T は、原子価結合またはメチレンである；ならびに

(c) $R^{2'}$ は、水素であり、そして R^2 は、水素、または置換もしくは非置換の、アリール基、ヘテロアリール基、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される基であるか、あるいは、 R^2 および $R^{2'}$ は、その介在する原子と一緒に、置換または非置換の、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、または部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成する。

【0254】

式V I Iのより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上（より好ましくは全て）を有する：

(a) 環Cは、必要に応じて $-R^5$ で置換されたフェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cおよびその上の2つの隣接する置換基が二環式環系を形成する場合、この二環式環系はナフチル環であり、そして R^1 は、 $-H$ 、 C_{1-6} ハロ脂肪族基、 C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、または $-CN$ である；あるいは、環Dは、必要に応じて置換された、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される環である；

(b) R^y は、 $T-R^3$ であり、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、必要に応じて置換された、 C_3-6 カルボシクリル環、フェニル環、または5～6員のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環から選択される基である；

(c) R^2 は、水素であり、そして R^2 は、水素、または置換もしくは非置換の、アリール基もしくは C_1-6 脂肪族基から選択される基であるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、その介在する原子と一緒に、置換または非置換の、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成する；ならびに

(d) 環Dは、オキソまたは R^5 で置換され、ここで、各 R^5 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_1-6 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)SO_2R$ から独立して選択される。 10

【0255】

式VIIのなにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上（より好ましくは、全て）を有する：

(a) R^y は、 $T-R^3$ であり、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、必要に応じて置換された、フェニル環、または5～6員のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環から選択される基である；

(b) 環Cは、必要に応じて $-R^5$ で置換されたフェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cおよびその上の2つの隣接する置換基が二環式環系を形成する場合、この二環式環系はナフチル環であり、そして R^1 は、 $-H$ 、必要に応じてハロゲンで置換された C_1-4 脂肪族基、または $-CN$ である；あるいは環Dは、必要に応じて置換された、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される基である； 20

(c) R^2 および $R^{2'}$ は、その介在する原子と一緒に、 $-H$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_1-4$ アルキル、 $-C_1-4$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_1-4$ アルキル)、 $-CO_2(C_1-4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_1-4$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_1-4$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1-4$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、または $-CO(C_1-4$ アルキル)で必要に応じて置換された、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、または部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成し、ここで、この $(C_1-4$ アルキル)は、直鎖状、分枝状、または環状のアルキル基である；ならびに 30

(d) 環Dは、オキソまたは R^5 で置換され、ここで、各 R^5 は、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-4$ 脂肪族)、 $-N(C_1-4$ 脂肪族) $_2$ 、 $-O(C_1-4$ 脂肪族)、 C_1-4 脂肪族、および $-CO_2(C_1-4$ 脂肪族)から独立して選択される。

【0256】

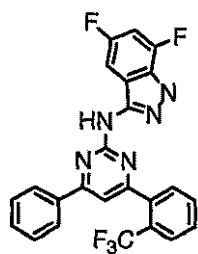
式VIIの代表的な化合物は、以下の表6に示される。

【0257】

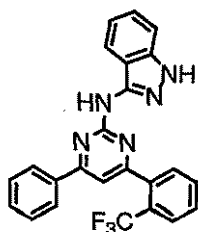
(表6)

【0258】

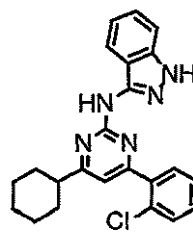
(表6)



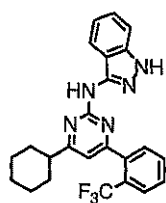
VII-1



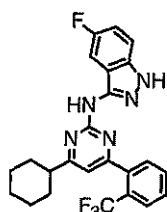
VII-2



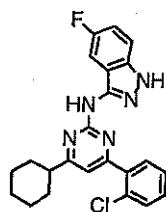
VII-3



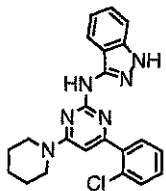
VII-4



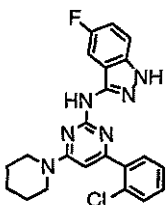
VII-5



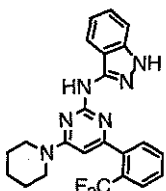
VII-6



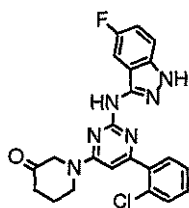
VII-7



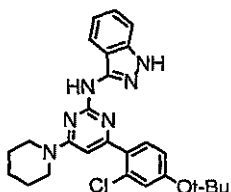
VII-8



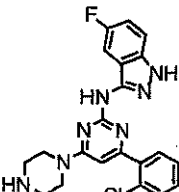
VII-9



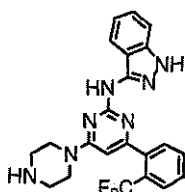
VII-10



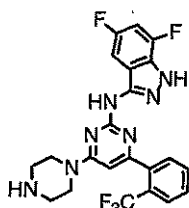
VII-11



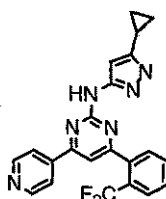
VII-12



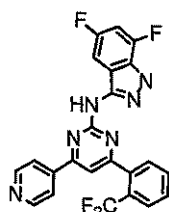
VII-13



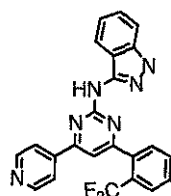
VII-14



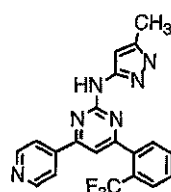
VII-15



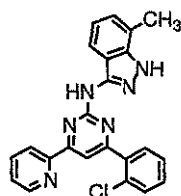
VII-16



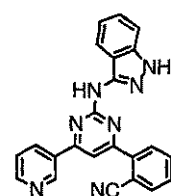
VII-17



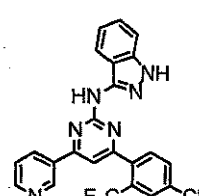
VII-18



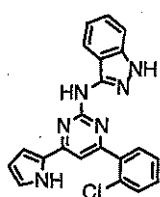
VII-19



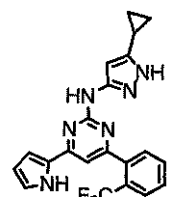
VII-20



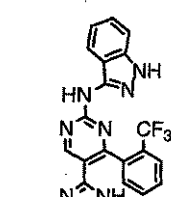
VII-21



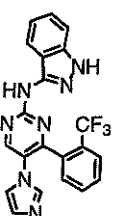
VII-22



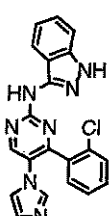
VII-23



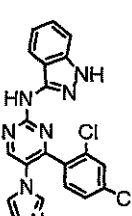
VII-24



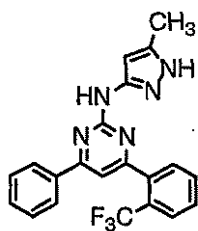
VII-25



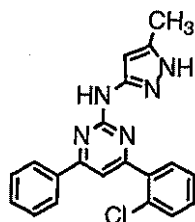
VII-26



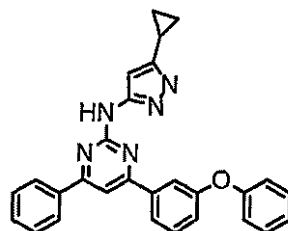
VII-27



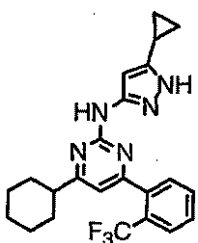
VII-28



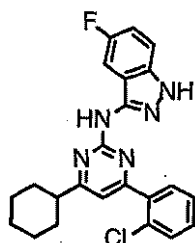
VII-29



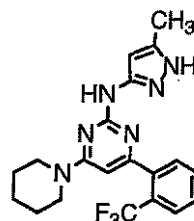
VII-30



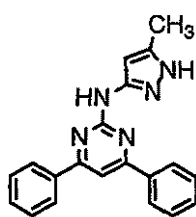
VII-31



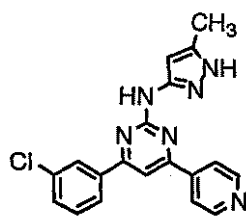
VII-32



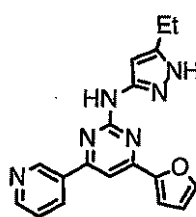
VII-33



VII-34



VII-35



VII-36

10

20

別の実施形態において、本発明は、式VIIの化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

30

【0259】

本発明の一つの局面は、患者において、GSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0260】

別の局面は、GSK-3インヒビターを用いて処置することによって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0261】

別の局面は、それを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増加させ、そして／または血液のグルコースレベルを低下させる方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者のために、本質的に有用である。

40

【0262】

別の局面は、それを必要とする患者において、過剰にリン酸化されたTauタンパク質の生成を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病を治療することまたはその進行を遅らせることにおいて、本質的に有用である。

【0263】

別の局面は、それを必要とする患者において、β-カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を上記患者に投与す

50

る工程を包含する。この方法は、精神分裂病を処置するために、本質的に有用である。

【0264】

本発明の一つの局面は、患者において、Aurora活性を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0265】

別の局面は、Auroraインヒビターを用いて処置することによって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。この方法は、結腸癌、卵巣癌、および乳癌のような癌を処置するために、本質的に有用である。

10

【0266】

本発明の一つの局面は、患者において、CDK-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0267】

別の局面は、CDK-2インヒビターを用いて処置することによって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、血管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、疱疹、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および慢性関節リウマチのような自己免疫疾患を処置するために、本質的に有用である。

20

【0268】

別の方法は、生物学的サンプルにおいてGSK-3活性、Aurora活性、またはCDK-2活性を阻害する工程に関し、この方法は、この生物学的サンプルを、式VIIのGSK-3インヒビターまたはAuroraインヒビター、またはその薬学的組成物と、GSK-3、Aurora、またはCDK-2を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0269】

GSK-3、Aurora、またはCDK-2の阻害、あるいはこれらによって緩和される疾患の処置に関する上記の方法の各々は、好ましくは、上記のように、式VIIの好ましい化合物を用いて実施される。

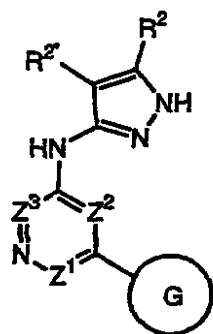
30

【0270】

本発明の別の実施形態は、以下の式VIII:

【0271】

【化32】



VIII

40

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはそのプロドラッグに関し、ここで:

Z^1 は、NまたはCR⁹であり、そして Z^2 は、NまたはCHであり、そして Z^3 は、NまたはCR^xであり、但し、 Z^1 と Z^3 とのうちの少なくとも一方は、窒素であり;

Gは、環Cまたは環Dであり;

50

環Cは、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、この環Cは、 $-R^1$ から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、 $-R^5$ によって独立して置換され、そして環C上の2つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～6員の環を形成し、この縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって置換されており；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、ハロ、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素位置において、水素であり；

R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、5～6員のヘテロシクリル環、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択され、このフェニル環、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、この基は、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択され、この $C_1 \sim 6$ 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいは R^1 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合したこの環を形成し；

R^x は、 $T-R^3$ であり；

Tは、原子価結合または $C_1 \sim 4$ アルキリデン鎖であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ から独立して選択されるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、縮合した、5～8員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、この環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環炭素原子を有し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの縮合環上の各々の置換可能な炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの環上の任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換されており；

R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各Rは、水素、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)$

10

20

30

40

50

)₂、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択されるか、または R^5 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合したこの環を形成し；

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-O(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-O(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、この窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 基は、この窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^8 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択され；そして

R^9 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

【0272】

従って、本発明は、以下に示されるような式VII Ia、VII Ib、VII IcおよびVII Id：

【0273】

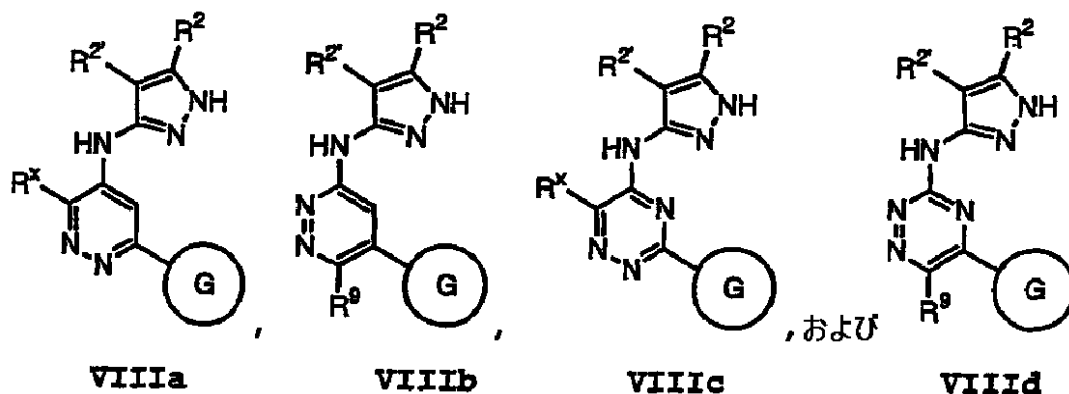
【化33】

10

20

30

40



10

の化合物に関する。

【0274】

式VIIIの好ましいR^x基は、T-R³を含み、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、そしてR³は、CN、-R、または-ORである。R³が、-Rである場合、好ましいR³基は、C₁~6脂肪族、フェニル、または5~6員環のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基を含む。R³が、-ORである場合、好ましいR基は、アルキルまたはジアルキルアミノアルキルおよびアミノアルキルのような、必要に応じて置換された基(C₁~6脂肪族基)を含む。好ましいR^xの例としては、アセトアミド、CN、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、シクロヘキシル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、t-ブチル、NH₂CH₂CH₂NH、およびNH₂CH₂CH₂Oが挙げられる。

20

【0275】

式VIII上の好ましいR⁹基は、存在する場合、R、OR、およびN(R⁴)₂を含む。好ましいR⁹の例としては、メチル、エチル、NH₂、NH₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂O、(ピペリジン-1-イル)CH₂CH₂O、およびNH₂CH₂CH₂Oが挙げられる。

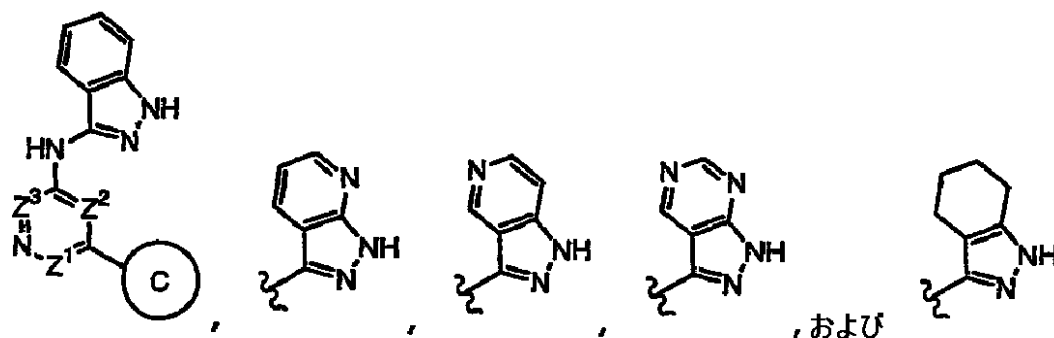
【0276】

式VIIIのR²およびR^{2'}基は、一緒になって縮合環を形成し、これによりピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、および部分的に不飽和の6員の炭素環式環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系：

30

【0277】

【化34】



40

を有する以下の式VIII化合物において例示される。

【0278】

式VIIIの好ましい置換基R²/R^{2'}縮合環は、以下の1つ以上を含む：-ハロ、-N(R₄)₂、-C₁-4アルキル、-C₁-4ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁-4アルキル)、-CO₂(C₁-4アルキル)、-CN、-SO₂(C₁-4アルキル)

50

、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2$ ($\text{C}_1 - 4$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ ($\text{C}_1 - 4$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、および $-\text{CO}$ ($\text{C}_1 - 4$ アルキル) (ここで、この ($\text{C}_1 - 4$ アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基である)。好ましくは、この ($\text{C}_1 - 4$ アルキル) は、メチルである。

【0279】

式V I I Iのピラゾール環系が、単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、 $\text{C}_1 - 4$ の脂肪族、アルコキシカルボニル、(非)置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および(N-ヘテロシクリル)カルボニルが挙げられる。このような好ましい R^2 置換基の例としては、以下が挙げられる：メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、*t*-ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CONHCCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 CONHCH_2Ph 、 CONH (シクロヘキシル)、 $\text{CON}(\text{Et})_2$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{CONR}(\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7)$ 、 $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CON}(\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 CO (3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、 CONH (3-トリイル)、 CONH (4-トリイル)、 CONHCH_3 、 CO (モルホリン-1-イル)、 CO (4-メチルピペラジン-1-イル)、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CONH_2 、および CO (ピペリジン-1-イル)。好ましい R^2 基は、水素である。

【0280】

Gが、環Cである場合、好ましい式V I I Iの環C基は、フェニルおよびピリジニルである。環C上の2つの隣接する置換基が一緒になって、縮合環を形成する場合、環Cは、二環式系に含まれる。好ましい縮合環としては、ベンゾ環またはピリド環が挙げられる。このような環は、好ましくは、環Cのオルト位およびメタ位で縮合される。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。好ましい R^1 基としては、-ハロ、必要に応じて置換された $\text{C}_1 - 6$ 脂肪族基、フェニル、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCOR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、または $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^6$ が挙げられる。 R^1 が、必要に応じて置換された $\text{C}_1 - 6$ の脂肪族基である場合、最も好ましい任意の置換基は、ハロゲンである。好ましい R^1 基の例としては、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 CH_3 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、シクロヘキシル、*t*-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、 SO_2CH_3 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCOCCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ が挙げられる。

【0281】

環Cにおいて、好ましい R^5 置換基としては、存在する場合、-ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて置換された $\text{C}_1 - 6$ 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ が挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - 4$ 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{C}_1 - 4$ 脂肪族) $_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 - 4$ 脂肪族)、 $\text{C}_1 - 4$ 脂肪族、および $-\text{CO}_2$ ($\text{C}_1 - 4$ 脂肪族)が挙げられる。このような好ましい R^5 置換基の例としては、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OEt}$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、および $-\text{CO}_2\text{Et}$ が挙げられる。

【0282】

Gが、環Dである場合、好ましい式V I I I環D単環式環としては、置換および非置換の

、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、およびモルホリニル環が挙げられる。環D上の2つの隣接する置換基が一緒になって、縮合環を形成する場合、環D系は、二環式である。好ましい式V I I I環D二環式環としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチルが挙げられる。より好ましい二環式環D系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0283】

式V I I Iの環D上の好ましい R^5 置換基としては、ハロ、オキソ、CN、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、あるいは5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換または非置換の基が挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、 $-H$ ハロ、 $-CN$ 、 $-O$ オキソ、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、あるいは5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換または非置換の基が挙げられる。環D置換基の例としては、 $-OH$ 、フェニル、メチル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、ピロリジニル、 OPh 、 CF_3 、 $C\equiv CH$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 NH_2 、 $C(O)CH_3$ 、 i -プロピル、 $tert$ -ブチル、 SEt 、 OMe 、 $N(Me)_2$ 、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシが挙げられる。

【0284】

好ましい式V I I I化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、全てを有する：

(a) 環Cが、 $-R^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、この環Cと、この環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、この二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環、またはイソキノリニル環から選択され、そして R^1 が、 $-H$ ハロ、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NH SO_2R^6$ であるか；または環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、 $T-R^3$ であり、ここで、 T が、原子価結合またはメチレンであること；ならびに

(c) $R^{2'}$ が、水素であり、そして R^2 は、水素またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換または非置換の基であるか、または R^2 および $R^{2'}$ がそれらの間に介在する原子と一緒にあって、置換または非置換の、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的不飽和の6員炭素環式環を形成すること。

【0285】

式V I I Iのより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、全てを有する：

(a) 環Cが、 $-R^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、この環Cと、この環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、この二環式環系は、ナフチル環であり、そして R^1 が、 $-H$ ハロ、 C_{1-6} ハロ脂肪族基、 C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、もしくは $-CN$ であるか；または環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、 $T-R^3$ であり、ここで、Tが、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 が、CN、 $-R$ または $-OR$ であること；

(c) $R^{2'}$ は、水素であり、そして R^2 は、水素またはアリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換または非置換の基であるか、または R^2 および $R^{2'}$ がそれらの間に介在する原子と一緒にあって、置換または非置換の、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的不飽和の6員炭素環式環を形成すること；ならびに

(d) 各 R^5 は、独立して、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)SO_2R$ から独立して選択されること。 10

【0286】

式VIIのさらにより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、全てを有する：

(a) R^x が、 $T-R^3$ であり、ここで、Tが、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 が、 $-R$ または $-OR$ であり、ここで、Rは、 C_{1-6} 脂肪族環、フェニル環、または5～6員のヘテロアリール環もしくは複素環からなる群から必要に応じて置換された基であること； 20

(b) 環Cは、必要に応じて $-R^5$ によって置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cおよびこの環C上の2つの隣接する置換基が、二環式系を形成し、この二環式系は、ナフチル環であり、そして R^1 が、 $-H$ 、必要に応じてハロゲンで置換された C_{1-4} 脂肪族基、または $-CN$ であるか；あるいは環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される必要に応じて置換された環であること；

(c) R^2 および $R^{2'}$ がそれらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的不飽和の6員炭素環式環を形成し、この環が、 $-H$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、または $-CO(C_{1-4}$ アルキル) (ここで、この $(C_{1-4}$ アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基である) で必要に応じて置換されていること； 30

(d) 各 R^5 は、独立して、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $-N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 C_{1-4} 脂肪族、および $-CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族) から選択されこと；ならびに

(e) R^9 が、R、OR、または $N(R^4)_2$ であること。 40

【0287】

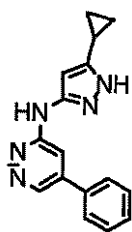
式VIIの代表的な化合物は、以下の表7に記載されている。

【0288】

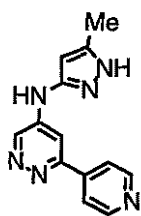
(表7)

【0289】

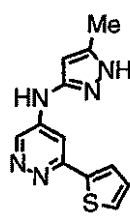
【表7】



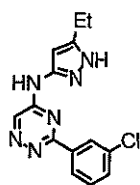
VIII-1



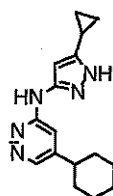
VIII-2



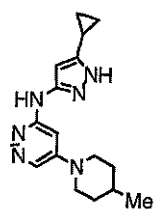
VIII-3



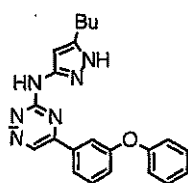
VIII-4



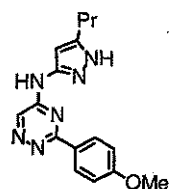
VIII-5



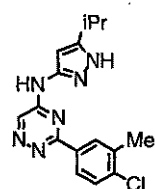
VIII-6



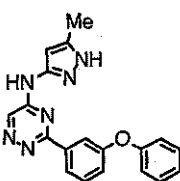
VIII-7



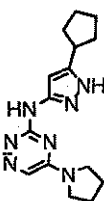
VIII-8



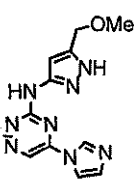
VIII-9



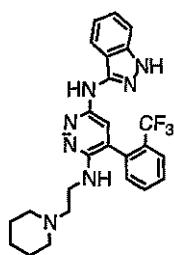
VIII-10



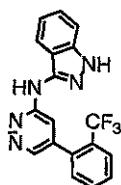
VIII-11



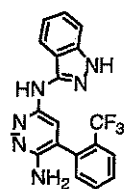
VIII-12



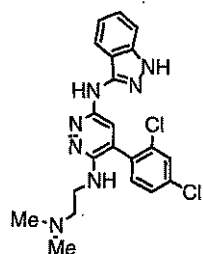
VIII-13



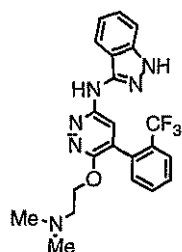
VIII-14



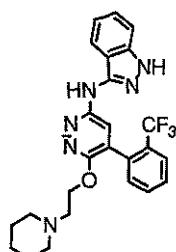
VIII-15



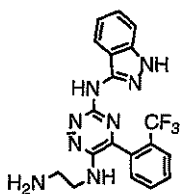
VIII-16



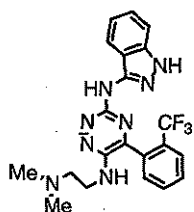
VIII-17



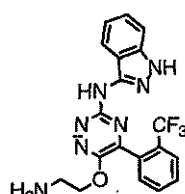
VIII-18



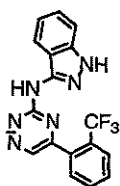
VIII-19



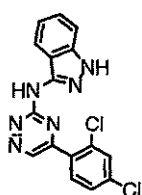
VIII-20



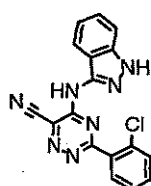
VIII-21



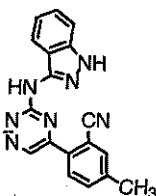
VIII-22



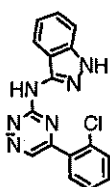
VIII-23



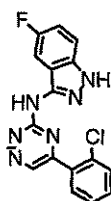
VIII-24



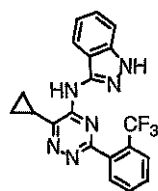
VIII-25



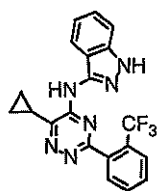
VIII-26



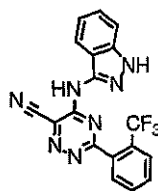
VIII-27



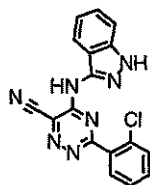
VIII-28



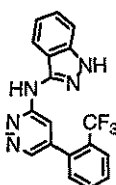
VIII-29



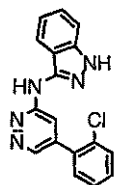
VIII-30



VIII-31

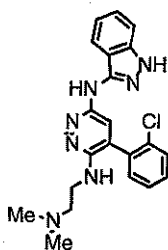


VIII-32

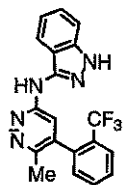


VIII-33

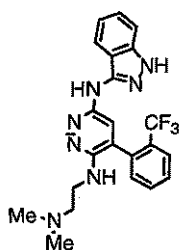
10



VIII-34

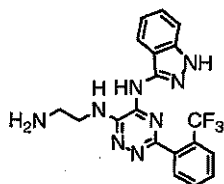


VIII-35

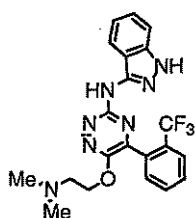


VIII-36

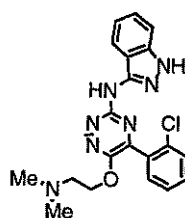
20



VIII-37



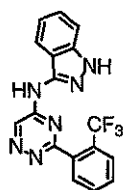
VIII-38



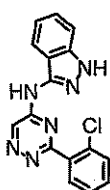
VIII-39

30

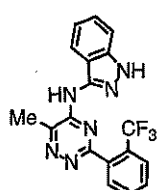
40



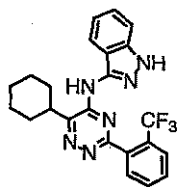
VIII-40



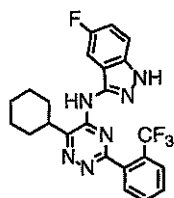
VIII-41



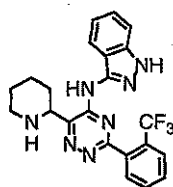
VIII-42



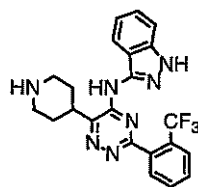
VIII-43



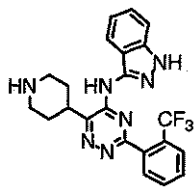
VIII-44



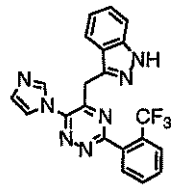
VIII-45



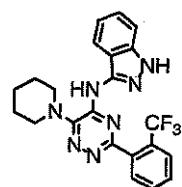
VIII-46



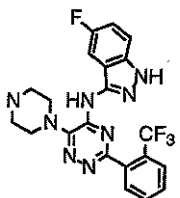
VIII-47



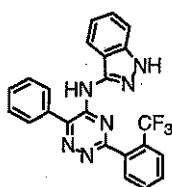
VIII-48



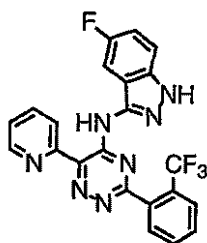
VIII-49



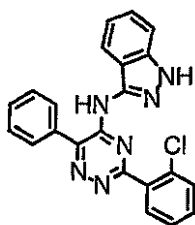
VIII-50



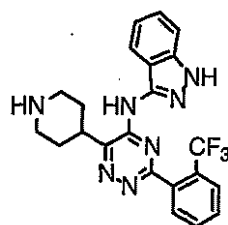
VIII-51



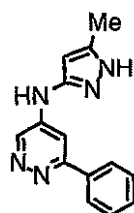
VIII-52



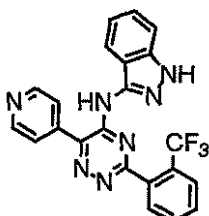
VIII-53



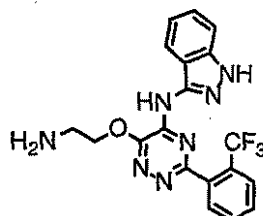
VIII-54



VIII-55



VIII-56



VIII-57

10

別の実施形態において、本発明は、式VIIIの化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。 20

【0290】

本発明の一つの局面は、患者において、GSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0291】

別の局面は、GSK-3インヒビターを用いて処置することによって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0292】

別の局面は、それを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増加させ、そして／または血液のグルコースレベルを低下させる方法に関し、この方法は、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者のために、本質的に有用である。

30

【0293】

別の局面は、必要とする患者において高リン酸化Tauタンパク質の産生を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を停止させるかまたは遅くさせる場合に特に有用である。

【0294】

別の局面は、必要とする患者においてβ-カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂病の処置に特に有用である。

40

【0295】

本発明の一つの局面は、患者においてAurora活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0296】

別の局面は、Auroraインヒビターでの処置によって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要とする患者に、式VIIIの化合物を含む治 50

療有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌（例えば、結腸癌、卵巣癌および乳癌）の処置に特に有用である。

【0297】

本発明の1つの局面は、患者におけるCDK-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式VIIの化合物を含む治療有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0298】

別の局面は、CDK-2インヒビターでの処置によって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要とする患者に、式VIIの化合物を含む治療有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛、および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）の処置に特に有用である。

10

【0299】

別の方法は、生物学的サンプル中のGSK-3活性、Aurora活性、またはCDK-2活性を阻害することに関し、この方法は、この生物学的サンプルに、式VIIのGSK-3インヒビターまたはAuroraインヒビター、あるいはその薬学的組成物を、GSK-3、AuroraまたはCDK-2を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0300】

GSK-3、AuroraまたはCDK-2の阻害に関する上述の方法の各々、またはそれによって緩和される疾患の処置は、好ましくは、上記のような、式VIIの好ましい化合物を用いて行われる。

20

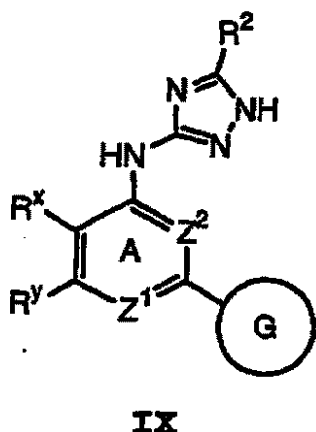
【0301】

上記の式Iの化合物は、 R^2 および $R^{2'}$ 置換基を保有するピラゾール環を含む。タンパク質キナーゼGSKおよびAuroraのさらなるインヒビターについてのこれらの研究において、本出願人は、式Iのピラゾール部分を他のヘテロ芳香族環で置き換えることを試みた。より効果的なピラゾール環の代わりの1つは、トリアゾール環であることが見出された。このトリアゾール環を有するインヒビターは、それ以外は、式Iの化合物に構造的に類似し、そして以下の一般式IXによって表されるか、あるいはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグである：

30

【0302】

【化35】



40

ここで：

Z^1 は、窒素または CR^9 であり、そして Z^2 は、窒素または CH であり、但し、 Z^1 と

50

10

20

30

40

50

^{4})₂、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択されるか、または R^5 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、該窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 基は、該窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^8 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択され；そして

R^9 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

【0303】

式IXの化合物は、以下に示される互変異性体1～3として、互いに互変異性形態で存在し得る。他に示されない限り、これらの互変異性体のいずれかの提示は、他の2つを含むことが意図される。

【0304】

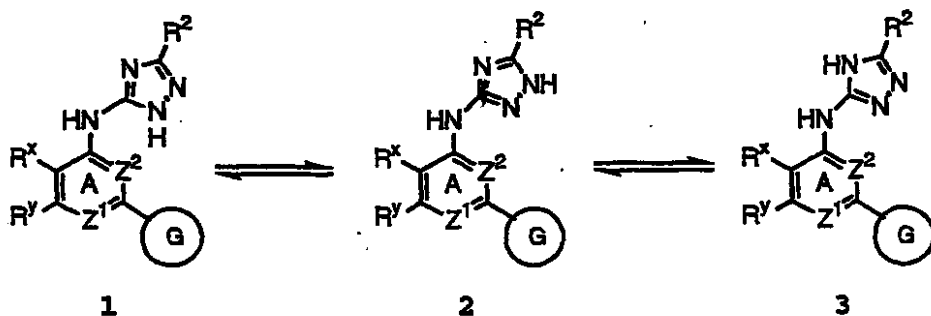
【化36】

10

20

30

40

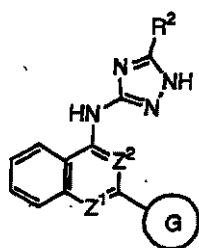


10

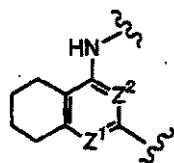
式 I X の R^x 基および R^y 基は、一緒になって、縮合環を形成し得、環 A を含む二環式環系を提供する。好ましい R^x / R^y 環としては、0 ～ 2 個のヘテロ原子を有する、5 員、6 員、7 員または 8 員の不飽和または部分的に不飽和の環が挙げられ、ここで、この R^x / R^y 環は、必要に応じて置換されている。環 A 系の例を、化合物 I X - A ～ 化合物 I X - D D によって、以下に示す。ここで、 Z^1 は、窒素または $C(R^9)$ であり、 Z^2 は、窒素または $C(H)$ である。

【0305】

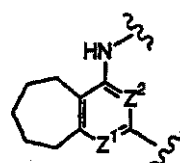
【化37】



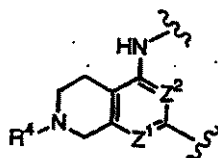
IX-A



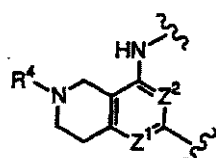
IX-B



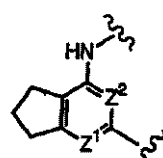
IX-C



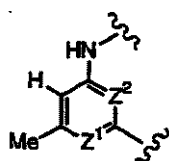
IX-D



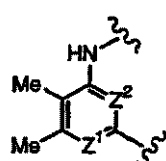
IX-E



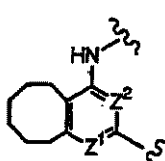
IX-F



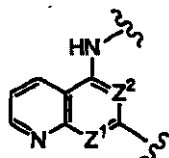
IX-G



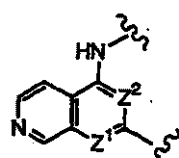
IX-H



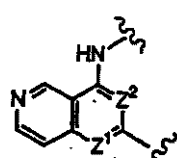
IX-I



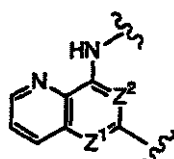
IX-J



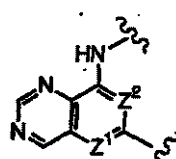
IX-K



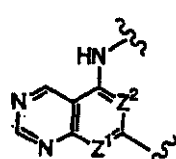
IX-L



IX-M



IX-N

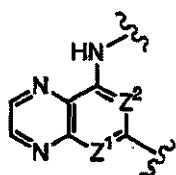


IX-O

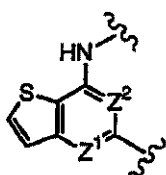
10

20

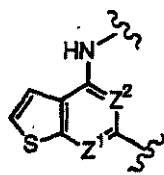
30



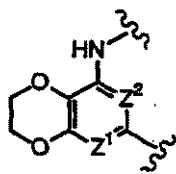
IX-P



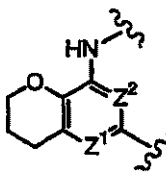
IX-Q



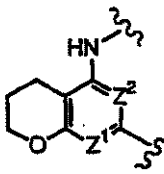
IX-R



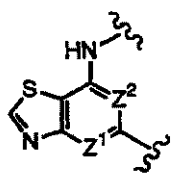
IX-S



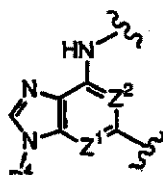
IX-T



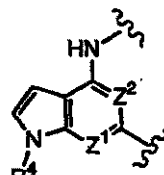
IX-U



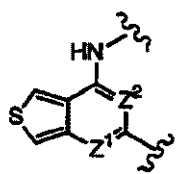
IX-V



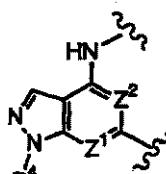
IX-W



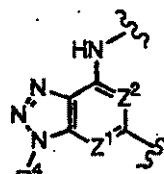
IX-X



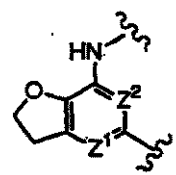
IX-Y



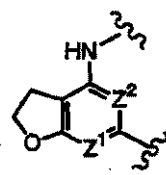
IX-Z



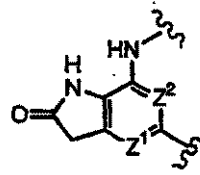
IX-AA



IX-BB



IX-CC



IX-DD

式IXの好ましい二環式環A系としては、IX-A、IX-B、IX-C、IX-D、IX-E、IX-F、IX-G、IX-H、IX-I、IX-J、IX-K、IX-L、およびIX-Mが挙げられ、より好ましくは、IX-A、IX-B、IX-C、IX-F、およびIX-Hが挙げられ、そして最も好ましくは、IX-A、IX-B、およびIX-Hが挙げられる。

【0306】

式IXの単環式環A系において、好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、あるいは $C_1 \sim 4$ 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたは t -ブチル）が挙げられる。好ましい R^y 基（存在する場合）としては、 $T-R^3$ が挙げられ、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換フェニル）、およ

10

20

30

40

50

びメトキシメチルが挙げられる。

【0307】

式IXの二環式環A系において、 R^x および R^y が一緒になって形成される環は、置換または非置換であり得る。適切な置換基としては、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R および R^4 は、上記に定義されたとおりである。好ましい R^x / R^y 環置換基としては、 $-H$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、または $-N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である。

【0308】

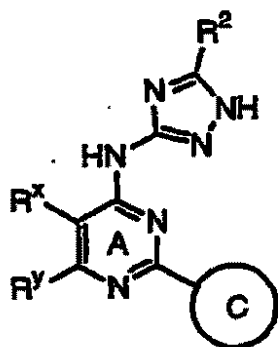
式IXの好ましい R^2 基としては、水素、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、アルコキシカルボニル、置換または非置換のフェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および（ N -ヘテロシクリル）カルボニルが挙げられる。このような好ましい R^2 置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、 t -ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ （シクロヘキシル）、 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONH(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 CO （3-メトキシメチルピロリジン-1-イル）、 $CONH$ （3-トリル）、 $CONH$ （4-トリル）、 $CONHCH_3$ 、 CO （モルホリン-1-イル）、 CO （4-メチルピペラジン-1-イル）、 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 $CONH_2$ 、および CO （ピペリジン-1-イル）が挙げられる。式IX化合物についてのより好ましい R^2 基は、水素である。

【0309】

GSK3-媒介性疾患を処置するために特に有用である実施形態は、環Aがピリミジン環である、以下の式X：

【0310】

【化38】



X

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで、環Cは、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環Cは、 $-R^1$ から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、 $-R^5$ によって独立して置換され、そして環C上の2つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～6員環を形成し、該縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって置換されており；

R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、5～6員のヘテロシクリル環、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族基から選択され、該フェニル環、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、該基は、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択され、該 $C_{1\sim6}$ 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいは R^1 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

R^x および R^y は、 $T-R^3$ から独立して選択されるか、あるいは R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0～3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～8員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該縮合環上の、任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成される該環上の、任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換されており；

Tは、原子価結合または $C_{1\sim4}$ アルキリデン鎖であり；

R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり；

R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCOR$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各Rは、水素、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択されるか、または R^5 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)$

$\text{)}_2 \text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{N}(\text{R}^6) \text{C}(\text{O}) \text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{N}(\text{R}^6) \text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{N}(\text{R}^6) \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{N}(\text{R}^6) \text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

Wは、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6) \text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6) \text{OC}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{N}(\text{R}^6) \text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{N}(\text{R}^6) \text{C}(\text{O}) \text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{N}(\text{R}^6) \text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{N}(\text{R}^6) \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2 \text{N}(\text{R}^6) \text{CON}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、該窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 基は、該窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^8 は、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6) \text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、または $-\text{CO}_2 \text{R}^6$ から独立して選択される。

【0311】

式Xの化合物は、トリアゾール環部分でピラゾール環部分を置き換えたことを除いて、式IIの化合物に構造的に類似する。式Xの好ましい R^2 基、 R^x 基、 R^y 基および環C基は、式IIの化合物について上記に記載したとおりである。好ましい式Xの化合物は、以下からなる群より選択される、1以上の特徴、そしてより好ましくは、全ての特徴を有する：

(a) 環Cは、 $-\text{R}^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環またはイソキノリニル環から選択される；

(b) R^x は、水素または $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族であり、かつ R^y は、 $\text{T}-\text{R}^3$ であるか、または R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、0～2個の環窒素を有する、不飽和または部分的に不飽和の、必要に応じて置換された5～7員環を形成する；

(c) R^1 は、ハロ、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^6$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCOOR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{NH}_2$ 、または $-\text{NHSO}_2 \text{R}^6$ である；および

(d) R^2 は、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される、置換されるかまたは無置換の基である。

【0312】

式Xのより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される、1以上の特徴、そしてより好ましくは、全ての特徴を有する：

(a) 環Cは、 $-\text{R}^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環である；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、かつ R^y は、 $-\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または $-\text{OR}$ であるか、あるいは R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または5～7員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される環は、 $-\text{R}$ 、ハロ、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) \text{R}$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}$

10

20

30

40

50

$_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ で、必要に応じて置換されている；

(c) R^1 は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロ脂肪族基、 $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、または $-\text{CN}$ である；

(d) R^2 は、水素、またはアリールもしくは $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される、置換されるかまたは無置換の基である；および

(e) 各 R^5 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ から独立して選択される。

【0313】

式Xのさらにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される、1以上の特徴、そしてより好ましくは、全ての特徴を有する：

(a) 環Cは、 $-\text{R}^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環である；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、かつ R^y は、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルキル、または2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環または6員のカルボシクロ環を形成する；

(c) R^1 が、 $-\text{H}$ 、ハロゲンで必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族基、または $-\text{CN}$ である；

(d) R^2 が、水素、または $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基である；および

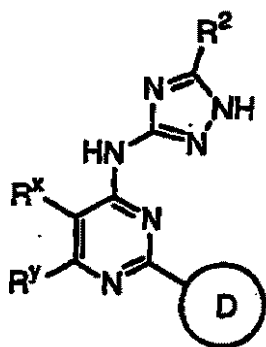
(e) 各 R^5 が、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族、および $-\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ から独立して選択される。

【0314】

本発明の別の実施形態は、以下の式XI：

【0315】

【化39】



XI

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグに関し、ここで、

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D は、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環 D が6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環 D の各オルト炭素位置において水素であり；

R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、縮合したベンゾ環または5～8員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該縮合環における、任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ によって置換されており； 10

T は、原子価結合または $C_1 \sim 4$ アルキリデン鎖であり；

R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり；

R^3 は、 $-R$ 、ハロ、 $=O$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択され；

各 R は、水素、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から独立して選択され； 20

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され； 30

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり； 40

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択される 50

か、あるいは同一の窒素原子上の2つの R^6 基が、該窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして
各 R^7 は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素上の2つの R^7 は、該窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0316】

式XIの化合物は、トリアゾール環部分によるピラゾール環部分の置換を除いて、式IIIの化合物に構造的に類似する。式XIの好ましい R^2 基、 R^x 基、 R^y 基、および環D基は、式III化合物についての上記の通りである。好ましい式XI化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する：

- (a) 環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；
- (b) R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または5～7員のカルボシクロ環を形成すること；ならびに
- (c) R^2 は、水素、あるいはアリール、ヘテロアリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること。

【0317】

式XIのより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する：

- (a) 環Dが、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であること；
- (b) R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または5～7員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの環は、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-O$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ で、必要に応じて置換されていること；

- (c) R^2 は、水素、あるいはアリールまたは $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること；ならびに

- (d) 各 R^5 は、 H 、 O 、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、あるいは5～6員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される、置換または非置換の基から独立して選択されること。

【0318】

式XIのなにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する：

- (a) R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または6員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの環は、 H 、 $-CN$ 、 O 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $(C_1 \sim 6$ アルキル)カルボニル、 $(C_1 \sim 6$ アルキル)スルホニル、モノーもしくはジアルキルアミノ、モノーもし

10

20

30

40

50

くはジアルキルアミノカルボニル、モノーもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または5～6員のヘテロアリールで、必要に応じて置換されていること；

(b) 各 R^5 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、オキソ、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または5～6員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される置換もしくは非置換基であること；ならびに

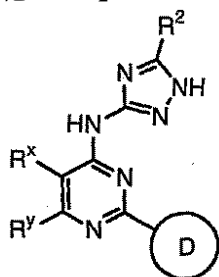
(c) R^2 が、水素または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基であること。

【0319】

本発明の別の実施形態は、式XII

【0320】

【化40】



XII

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで：
環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素位置において、水素であり；

R^x および R^y は、 $T-R^3$ から独立して選択されるか、あるいは R^x および R^y は、これらの介在する原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素から選択される、1～3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～8員環を形成し、ここで、この縮合環上の、任意の置換可能な炭素は、 $T-R^3$ によって必要に応じて、独立して置換されており、そしてこの環上の、任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換されており；

Tは、原子価結合または $C_1 \sim 4$ アルキリデン鎖であり；

R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり；

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $=O$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択され；

各Rは、水素、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$

10

20

30

40

50

、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、もしくは $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ から独立して選択され；

Vは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

Wは、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、この窒素原子と一緒に、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 基は、この窒素と一緒に、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成する。

【0321】

式XIIの化合物は、トリアゾール環部分によるピラゾール環部分の置換を除いて、式IVの化合物に構造的に類似する。式XIIの好ましい R^2 基、 R^x 基、 R^y 基、および環D基は、式IV化合物についての上記の通りである。好ましい式XII化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する：

(a) 環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、水素または $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族であり、そして R^y が、 $\text{T}-\text{R}^3$ であるか、あるいは R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒に、1～2個の環ヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された5～7員の不飽和または部分的に不飽和な環を形成すること；ならびに

(c) R^2 は、水素、あるいはアリール、ヘテロアリール、または $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること。

【0322】

式XIIのより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する：

(a) 環Dが、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒ

10

20

30

40

50

ドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、水素またはメチルであり、そして R^y が、 $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であるか、あるいは、 R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒にあって、1～2個の環ヘテロ原子を有する、5～7員の不飽和または部分的に不飽和な環を形成し、ここで、この環が、 $-R$ 、ハロ、オキソ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ で必要に応じて置換されていること；

10

(c) R^2 は、水素、あるいはアリールまたは $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること；ならびに

(d) 各 R^5 は、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、あるいは5～6員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される、置換または非置換の基から独立して選択されること。

20

【0323】

式XIIIのなにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する：

(a) R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒にあって、1～2個の環窒素を有する、6員の不飽和または部分的に不飽和な環を形成し、この環が、ハロ、 CN 、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、($C_1 \sim 6$ アルキル)カルボニル、($C_1 \sim 6$ アルキル)スルホニル、モノーもしくはジアルキルアミノ、モノーもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノーもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または5～6員のヘテロアリールで、必要に応じて置換されていること；

(b) 各 R^5 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、オキソ、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または5～6員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される置換もしくは非置換基であること；ならびに

30

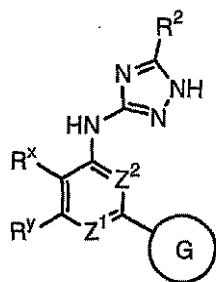
(c) R^2 が、水素または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基であること。

【0324】

本発明の別の実施形態は、式XIII

【0325】

【化41】



XIII

40

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで：

Z^1 は、窒素または CR^a 、または CH であり、そして Z^2 は、窒素または CH であり、但し、 Z^1 と Z^2 とのうちの少なくとも一方は、窒素であり；

50

Gは、環Cまたは環Dであり；

環Cは、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、この環Cは、 $-R^1$ から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、 $-R^5$ によって独立して置換され、そして環C上の2つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの介在する原子と一緒に、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～6員の環を形成し、この縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって置換されており；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素位置において、水素であり；

R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、5～6員のヘテロシクリル環、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択され、このフェニル環、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、この基は、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択され、この $C_1 \sim 6$ 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいは R^1 および隣接する置換基は、これらの介在する原子と一緒に、環Cに縮合したこの環を形成し；

R^x および R^y は、 $T-R^3$ から独立して選択されるか、あるいは R^x および R^y は、これらの介在する原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0～3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～8員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの縮合環上の、任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成されるこの環上の、任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換されており；

Tは、原子価結合または $C_1 \sim 4$ アルキリデン鎖であり；

R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり；

R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各Rは、水素、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)$

)₂、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択されるか、または R^5 および隣接する置換基は、これらの介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合したこの環を形成し；

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-O(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-O(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、この窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 基は、この窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^8 は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択され；そして

R^a は、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2-$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ 、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換される基である。

【0326】

式XIIIの化合物は、以下に示されるように、 Z^1 および Z^2 を特定することによって、表され得る；

【0327】

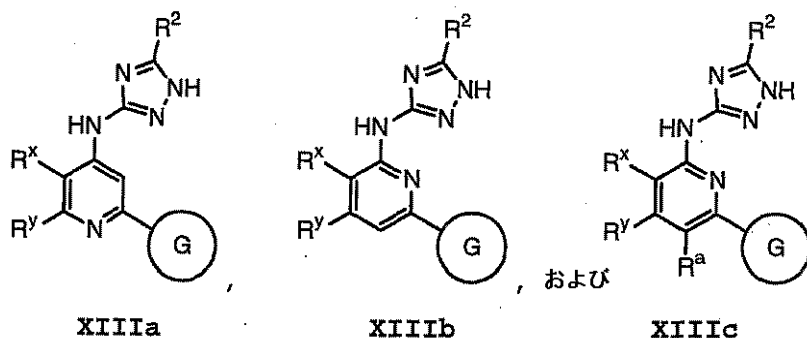
【化42】

10

20

30

40



10

式XIIIの化合物は、トリアゾール環部分によるピラゾール環部分の置換を除いて、式Vの化合物に構造的に類似する。式XIIIの好ましい R^2 基、 R^x 基、 R^y 基、 R^a 、および環G基は、式V化合物についての上記の通りである。好ましい式XIII化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する：

(a) 環Cが、 $-R^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cと、環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環、またはイソキノリニル環から選択され、そして R^1 が、ハロ、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、もしくは $-NH-SO_2R^6$ であるか；または、環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；

20

(b) R^x が、水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、そして R^y が、 $T-R^3$ であるか、あるいは R^x および R^y が、これらの介在する原子と一緒に、必要に応じて置換された、0~2個の環窒素を有する、5~7員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成すること；ならびに

30

(c) R^2 が、水素、あるいはアリール、ヘテロアリール、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること。

【0328】

式XIIIのより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する：

(a) 環Cが、 $-R^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cと、環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、二環式環系は、ナフチル環であり、そして R^1 が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ ハロ脂肪族基、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、フェニル、もしくは $-CN$ であるか；または、環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；

40

(b) R^x が、水素またはメチルであり、そして R^y が、 $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であるか、あるいは、 R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒に、ベンゾ環または5~7員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの環が、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)$

50

)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=N(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、もしくは-OC(=O)N(R⁴)₂で必要に応じて置換されること；

(c) R²が、水素、あるいはアリール、またはC₁~₆脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること；ならびに

(d) 各R⁵は、ハロ、CN、NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、または-N(R⁴)SO₂Rから独立して選択され、そして環Gが環Dである場合、環Dが、オキソまたはR⁵によって置換されること。 10

【0329】

式X I I Iのなにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する：

(a) R^xが、水素またはメチルであり、そしてR^yが、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルキル、または2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいはR^xおよびR^yは、これらの介在する原子と一緒に、ベンゾ環または6員のカルボシクロ環を形成し、ここで、R^xおよびR^yによって形成されるこの環が、ハロ、CN、オキソ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、(C₁~₆アルキル)カルボニル、(C₁~₆アルキル)スルホニル、モノーもしくはジアルキルアミノ、モノーもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノーもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または5~6員のヘテロアリールで、必要に応じて置換されていること； 20

(b) 環Cが、-R⁵によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cと、環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、二環式環系は、ナフチル環であり、そしてR¹が、ハロ、ハロゲンで必要に応じて置換されたC₁~₄脂肪族基、または-CNであるか；または環Dが、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であること； 30

(c) R²が、水素、またはC₁~₆脂肪族基であること；ならびに

(d) 各R⁵が、独立して、-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁~₄脂肪族)、-N(C₁~₄脂肪族)₂、-O(C₁~₄脂肪族)、C₁~₄脂肪族、および-CO₂(C₁~₄脂肪族)から独立して選択され、そして環Gが、環Dである場合、環Dが、オキソまたはR⁵によって置換されること。

【0330】

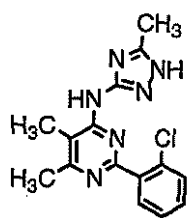
式I Xの代表的な化合物は、以下の表8で示される。

【0331】

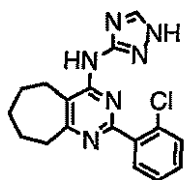
(表8)

【0332】

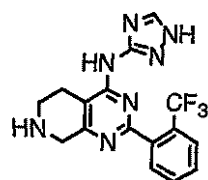
【表8】



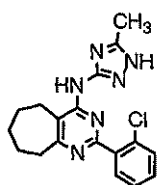
IX-1



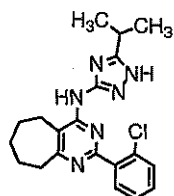
IX-2



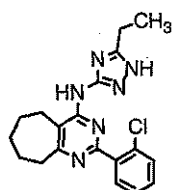
IX-3



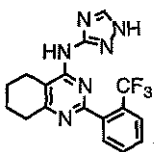
IX-4



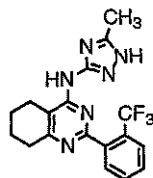
IX-5



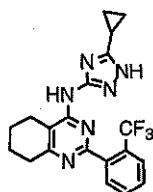
IX-6



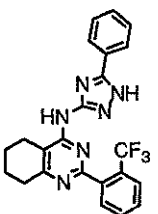
IX-7



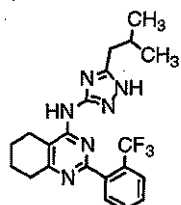
IX-8



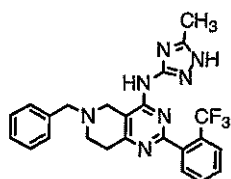
IX-9



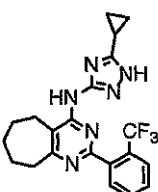
IX-10



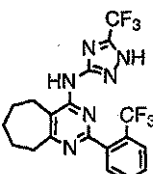
IX-11



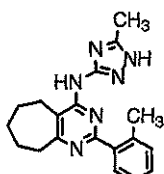
IX-12



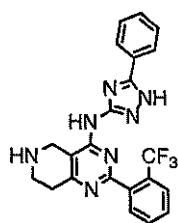
IX-13



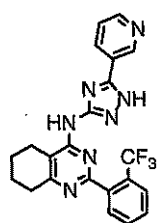
IX-14



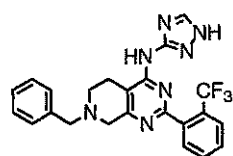
IX-15



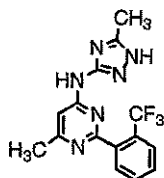
IX-16



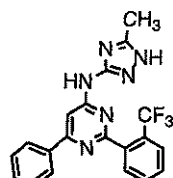
IX-17



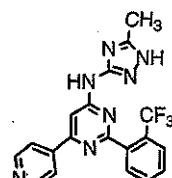
IX-18



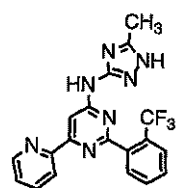
IX-19



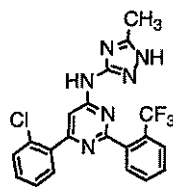
IX-20



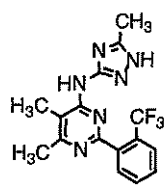
IX-21



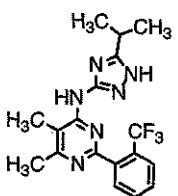
IX-22



IX-23



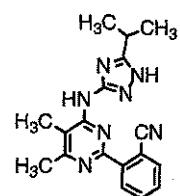
IX-24



IX-25



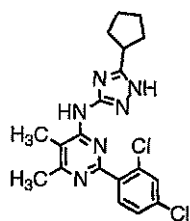
IX-26



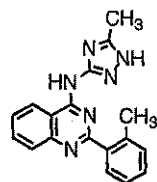
IX-27



IX-28



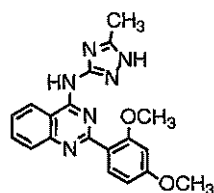
IX-29



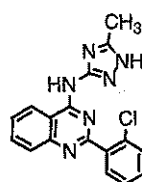
IX-30



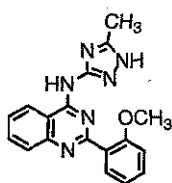
IX-31



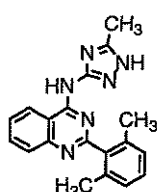
IX-32



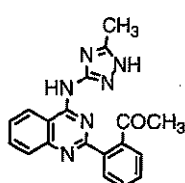
IX-33



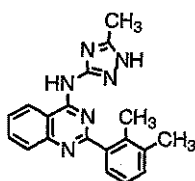
IX-34



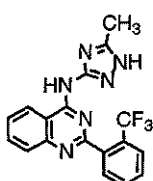
IX-35



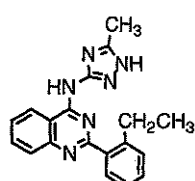
IX-36



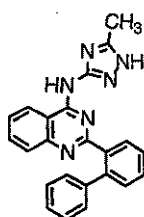
IX-37



IX-38



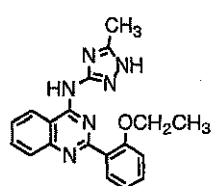
IX-39



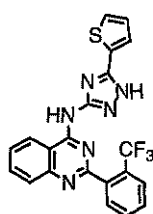
IX-40



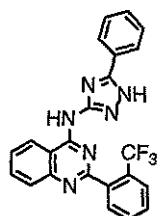
IX-41



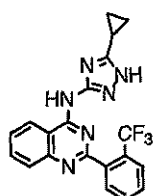
IX-42



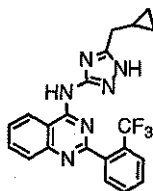
IX-43



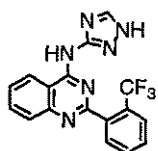
IX-44



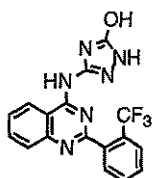
IX-45



IX-46



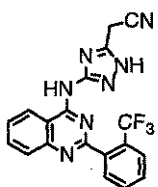
IX-47



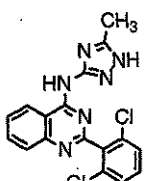
IX-48



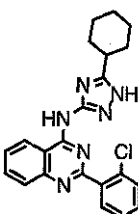
IX-49



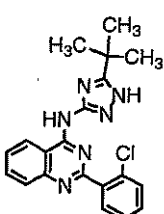
IX-50



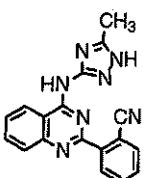
IX-51



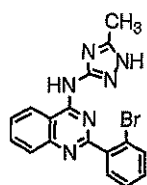
IX-52



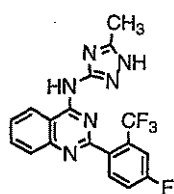
IX-53



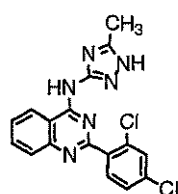
IX-54



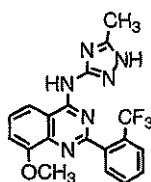
IX-55



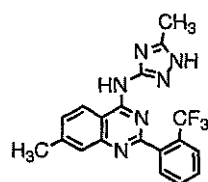
IX-56



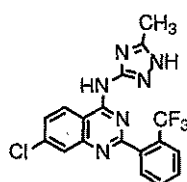
IX-57



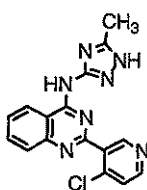
IX-58



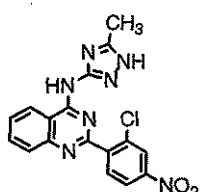
IX-59



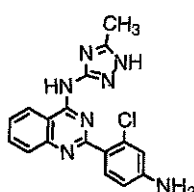
IX-60



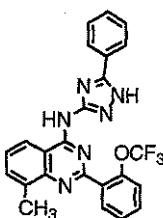
IX-61



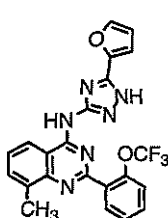
IX-62



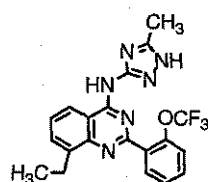
IX-63



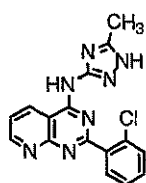
IX-64



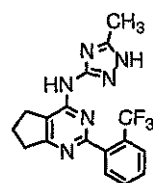
IX-65



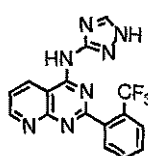
IX-66



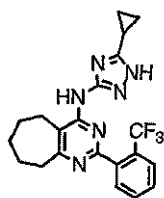
IX-67



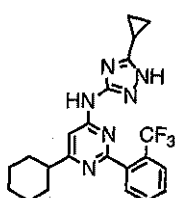
IX-68



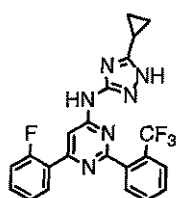
IX-69



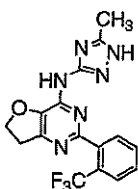
IX-70



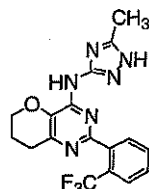
IX-71



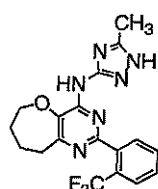
IX-72



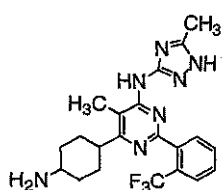
IX-73



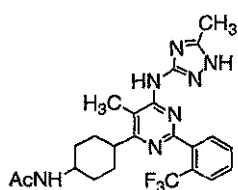
IX-74



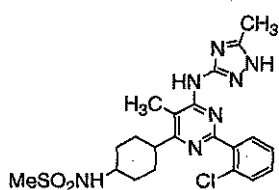
IX-75



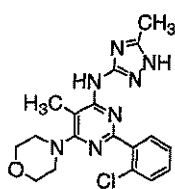
IX-76



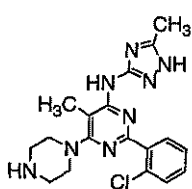
IX-77



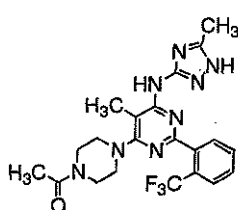
IX-78



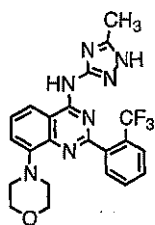
IX-79



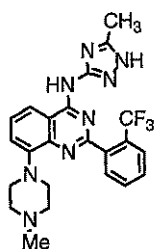
IX-80



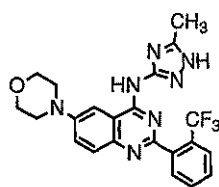
IX-81



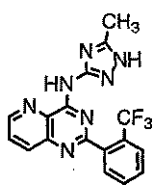
IX-82



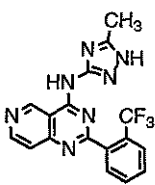
IX-83



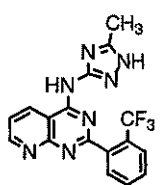
IX-84



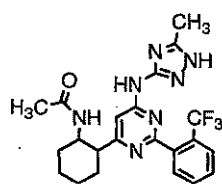
IX-85



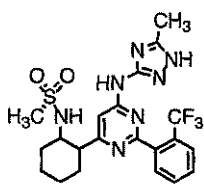
IX-86



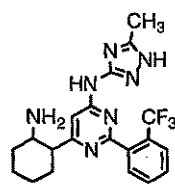
IX-87



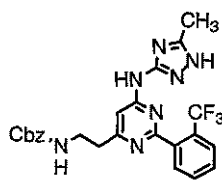
IX-88



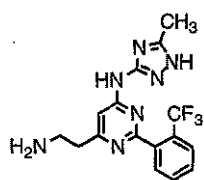
IX-89



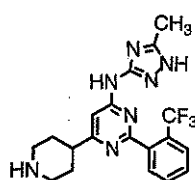
IX-90



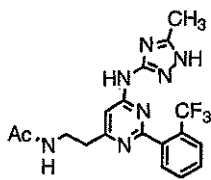
IX-91



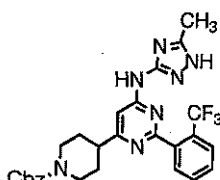
IX-92



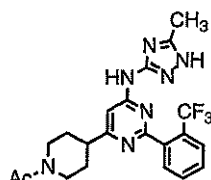
IX-93



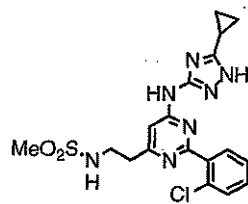
IX-94



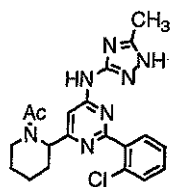
IX-95



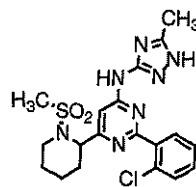
IX-96



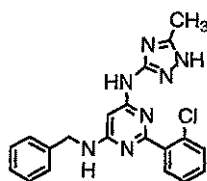
IX-97



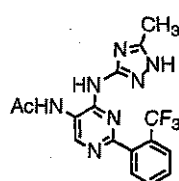
IX-98



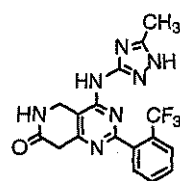
IX-99



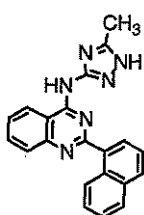
IX-100



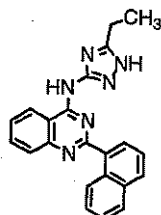
IX-101



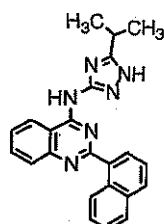
IX-102



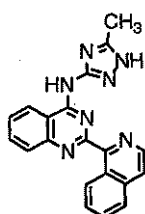
IX-103



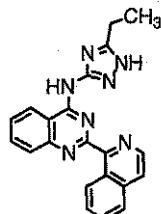
IX-104



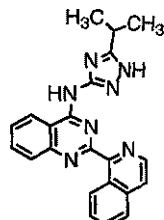
IX-105



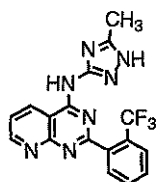
IX-106



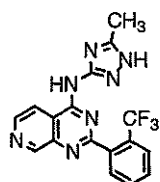
IX-107



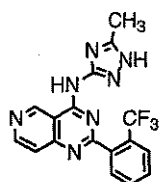
IX-108



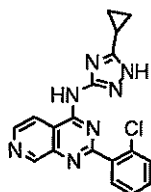
IX-109



IX-110



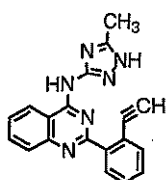
IX-111



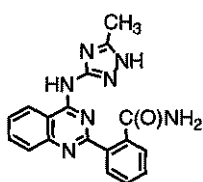
IX-112



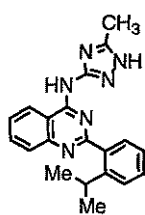
IX-113



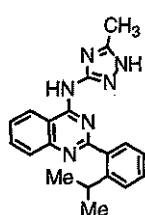
IX-114



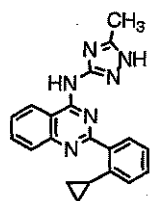
IX-115



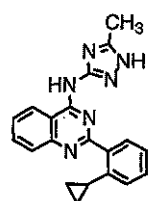
IX-116



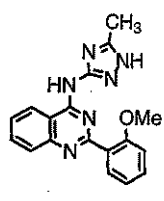
IX-117



IX-118



IX-119



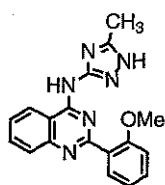
IX-120

10

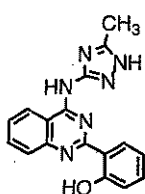
20

30

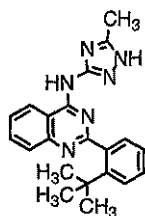
40



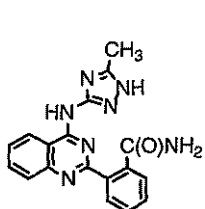
IX-121



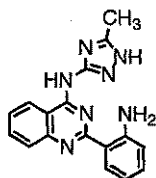
IX-122



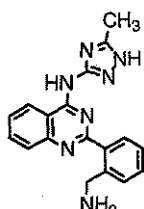
IX-123



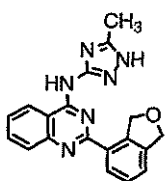
IX-124



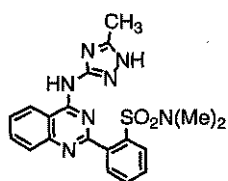
IX-125



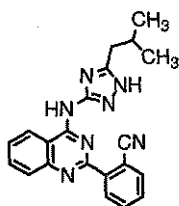
IX-126



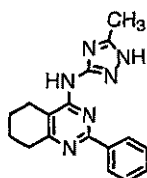
IX-127



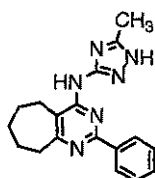
IX-128



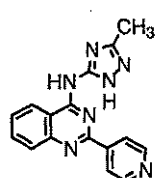
IX-129



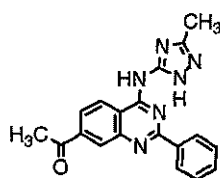
IX-130



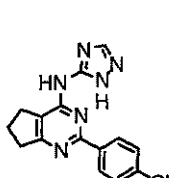
IX-131



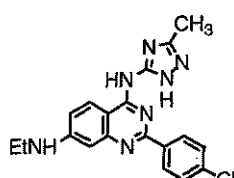
IX-132



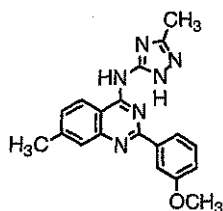
IX-133



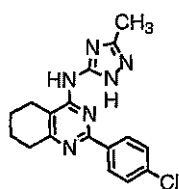
IX-134



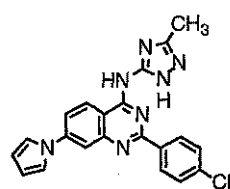
IX-135



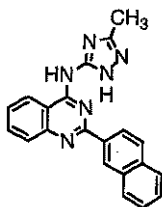
IX-136



IX-137



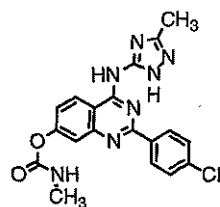
IX-138



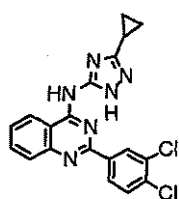
IX-139



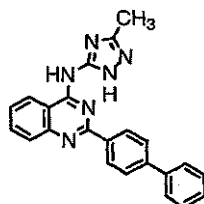
IX-140



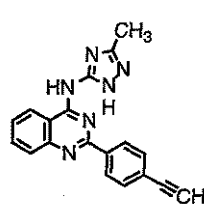
IX-141



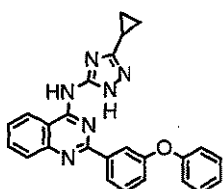
IX-142



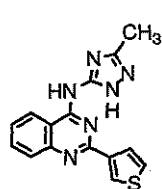
IX-143



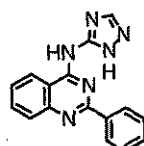
IX-144



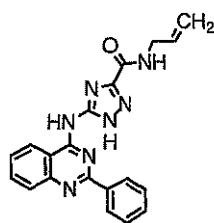
IX-145



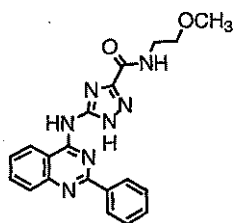
IX-146



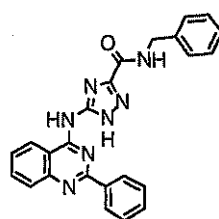
IX-147



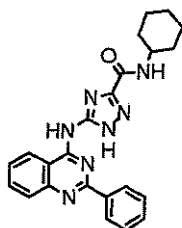
IX-148



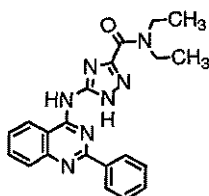
IX-149



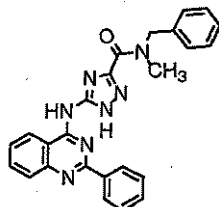
IX-150



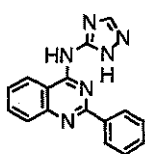
IX-151



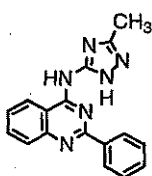
IX-152



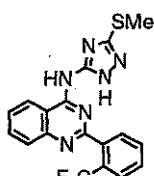
IX-153



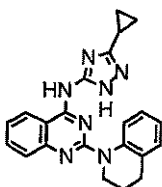
IX-154



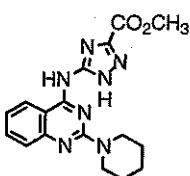
IX-155



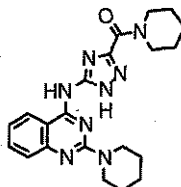
IX-156



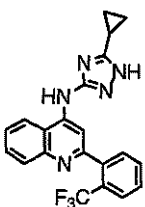
IX-157



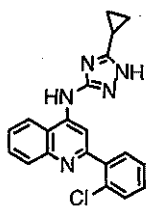
IX-158



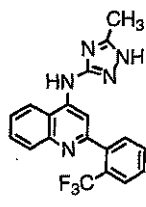
IX-159



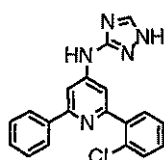
IX-160



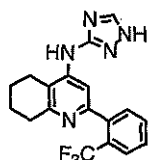
IX-161



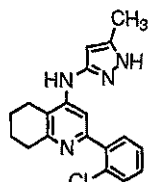
IX-162



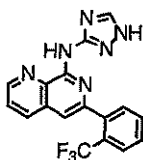
IX-163



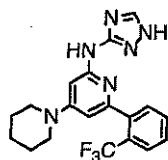
IX-164



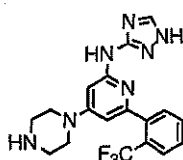
IX-165



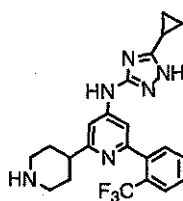
IX-166



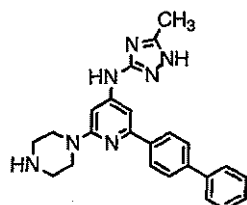
IX-167



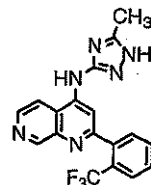
IX-168



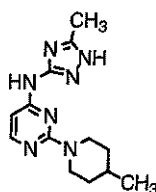
IX-169



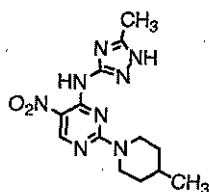
IX-170



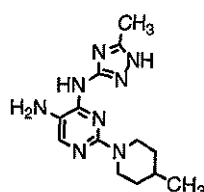
IX-171



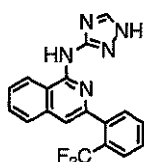
IX-172



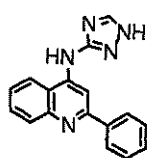
IX-173



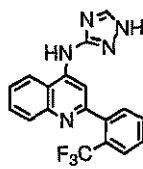
IX-174



IX-175



IX-176



IX-177

-221-

別の実施形態において、本発明は、式 I X の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0333】

本発明の1つの局面は、患者における GSK-3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0334】

別の局面は、GSK-3 インヒビターを用いる処置により軽減される疾患を処置する方法に関連し、この方法は、このような処置の必要な患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0335】

10

20

30

40

50

別の局面は、必要な患者において、グリコーゲン合成を増強し、そして／またはグルコースの血液レベルを低下させる方法に関し、この方法は、この患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。

【0336】

別の局面は、必要な患者におけるリン酸化過剰 T a u タンパク質の産生を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を停止させるかまたは遅らせる際に特に有用である。

【0337】

別の局面は、必要な患者における β -カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂病を処置するのに特に有用である。

【0338】

本発明の 1 つの局面は、患者における A u r o r a 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0339】

別の局面は、A u r o r a インヒビターでの処置によって軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要な患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌（例えば、結腸癌、卵巣癌、および乳癌）を処置するのに特に有用である。

【0340】

別の方法は、生物学的サンプル中の G S K-3 活性または A u r o r a 活性を阻害することに関し、この方法は、生物学的サンプルを、式 I X の G S K-3 インヒビターまたは A u r o r a インヒビター、またはその薬学的組成物と、G S K-3 または A u r o r a を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0341】

G S K-3 または A u r o r a の阻害、あるいはそれにより軽減される疾患の処置に関する上記組成物および方法のそれぞれが、好ましくは、上記式 I X の好ましい化合物を用いて実行される。

【0342】

本発明の化合物は、以下の合成方法、本明細書中に記載される合成実施例、および当業者に公知の一般的な方法によって、説明されるように調製され得る。

【0343】

（一般的合成方法）

以下の一般的合成方法は、本発明の化合物を調製するために使用された一連の一般的な反応経路を提供する。以下の方法 A ~ F は、式 I I の化合物を調製するのに特に有用である。ほとんどの場合において、環 C は、オルト R¹ 置換基を有するフェニル環として示される。しかし、他の環 C 基を有する化合物が、類似の方法で得られ得ることが当業者に明らかである。方法 A ~ F に類似の方法もまた、本発明の他の化合物を調製するのに有用である。以下の方法 F ~ I は、式 I I I または I V の化合物を調製するのに特に有用である。

【0344】

（方法 A）

【0345】

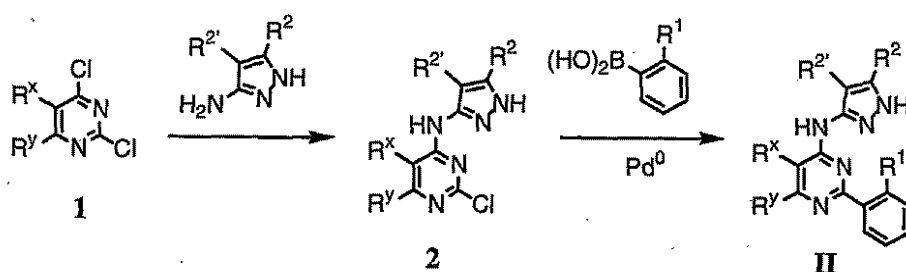
【化 4 3】

10

20

30

40



方法Aは、環Cがアリール環またはヘテロアリール環である化合物の調製のための一般的な経路である。開始ジクロロピリミジン1の調製は、Chem. Pharm. Bull. 30, 9, 1982, 3121-3124に記載される方法と類似の方法で達成され得る。中間体1の4位の塩素は、J. Med. Chem., 38, 3547-3557 (1995)に記載される方法と類似の方法で中間体2を提供するために、アミノピラゾールまたはアミノインダゾールによって置換され得る。次いで、環Cは、パラジウム触媒下でホウ酸エステルを使用して導入される (Tetrahedron, 48, 37, 1992, 8117-8126を参照のこと)。この方法は、以下の手順によって説明される。

10

【0346】

1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (10.0 g、61.7 mmol) のPOCl₃ (60 mL、644 mmol) およびN, N-ジメチルアニリン (8 mL、63.1 mmol) 中の懸濁液を、2時間、加熱還流させる。過剰のPOCl₃を、減圧下でエバポレートさせ、残留物を氷に注ぎ、そして沈殿物を濾過により集める。粗製固体2, 4-ジクロロキナゾリン生成物は、さらなる精製なしで使用され得る。

20

【0347】

2, 4-ジクロロキナゾリン (3.3 g、16.6 mmol) の無水エタノール (150 mL) 中の溶液に、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (3.2 g、32.9 mmol) を添加する。この混合物を室温で4時間攪拌し、そして得られた沈殿を濾過により集め、エタノールで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、(2-クロロキナゾリン-4-イル) - (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - アミンを得る。

【0348】

(2-クロロキナゾリン-4-イル) - (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - アミン (50 mg、0.19 mmol) のDMF (1.0 mL) 中の溶液に、所望のアリールボロン酸 (0.38 mmol)、2M Na₂CO₃ (0.96 mmol)、およびトリ-tert-ブチルホスフィン (0.19 mmol) を添加する。窒素下で、PdCl₂ (dppf) (0.011 mmol) を一部分で添加する。次いで、反応混合物を80℃で5~10時間加熱し、室温に冷却し、そして水 (2 mL) に注ぐ。得られた沈殿物を、濾過によって集め、水で洗浄し、そしてHPLCによって精製する。

30

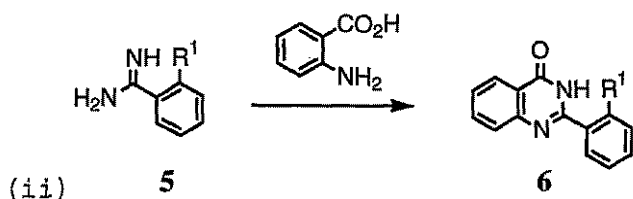
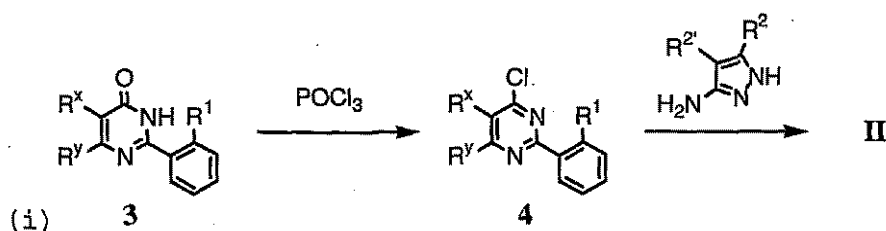
【0349】

(方法B)

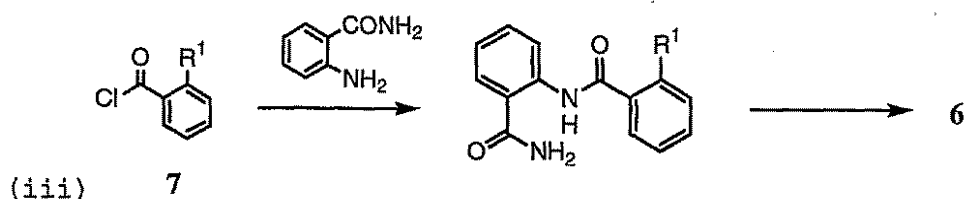
【0350】

【化44】

40



10



20

方法 B ～ F は、環 C およびピリミジン環部分が最初に構築された後に、ピラゾール環系が導入される経路を記載する。汎用性中間体は、4-クロロピリミジン 4 であり、これは、方法 B (i) に示されるように、ピリミジノン 3 から容易に得られる。反応の順序は、一般的に、脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルを含む種々の環 C 基について適用可能である。J. Med. Chem., 38, 3547-3557 (1995) を参照のこと。

【0351】

キナゾリン環系 (R^x および R^y が一緒になってベンゾ環を形成する) について、有用な中間体 6 は、方法 B (ii) に示されるように、アントラニル酸またはその誘導体とベンズアミジンとを縮合することによって、または方法 B (iii) に示されるように、ベンゾイルクロリドとアントラニルアミドとを縮合することによって得られ得る。多くの置換アントラニル酸、アントラニルアミド、ベンズアミジンおよびベンゾイルクロリドの開始物質は、公知の方法によって得られ得る。Aust. J. Chem., 38, 467-474 および J. Med. Chem., 38, 3547-3557 (1995) を参照のこと。方法 B (iii) は、以下の手順によって説明される。

30

【0352】

アントラニルアミド (33 mmol) の THF および CH_2Cl_2 (1:1、70 mL) 中の溶液に、所望のベンゾイルクロリド (33 mmol)、およびトリエチルアミン (99 mmol) を、室温で添加する。この混合物を約 14 時間攪拌する。得られた沈殿を、濾過により集め、 CH_2Cl_2 および水で洗浄し、そして減圧下で乾燥した。粗製の 2-ベンゾイルアミノベンズアミドは、さらなる精製なしで、次の工程に直接使用され得る。

40

【0353】

上記粗生成物 (13 mmol) のエタノール (50 mL) 中の溶液に、 NaOEt (26 mmol) を室温で添加する。この混合物を、48～96 時間、加熱還流する。溶媒をエバポレートさせ、そして残留物を、濃 HCl を使用して、pH 7 に中和する。次いで、生成物を濾過により集め、そして減圧下で乾燥して、2-フェニル-3H-キナゾリン-4-オンを得る。これは、さらなる精製なしで使用され得る。

【0354】

50

上記生成物（12 mmol）の、 POCl_3 （120 mmol）中の懸濁液に、トリ-n-プロピルアミン（24 mmol）を添加する。この混合物を1時間加熱還流する。過剰の POCl_3 をエバポレーションによって除去した後、残留物を酢酸エチル中に溶解させ、そして1N NaOH （2回）および水（2回）で洗浄する。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、溶媒を減圧下でエバポレートさせ、そして粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中10%の酢酸エチルで溶出する）によって精製して、4-クロロ-2-アリールキナゾリンを得る。

【0355】

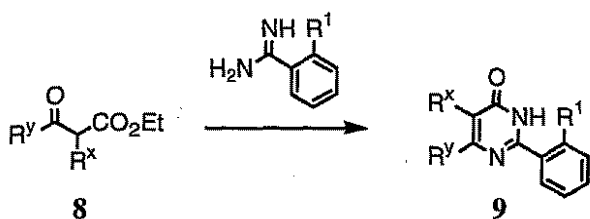
4-クロロ-2-アリールキナゾリン（0.16 mmol）のDMF（またはTHF、エタノール）（1 mL）中の溶液に、所望のアミノピラゾールまたはアミノインダゾール（0.32 mmol）を添加する。この混合物をDMF（またはTHF還流下）中で、100～110℃で16時間（または、エタノール中で、130～160℃で16時間）加熱し、次いで、水（2 mL）に注いだ。沈殿物を濾過により集め、そしてHPLCによって精製する。

【0356】

（方法C）

【0357】

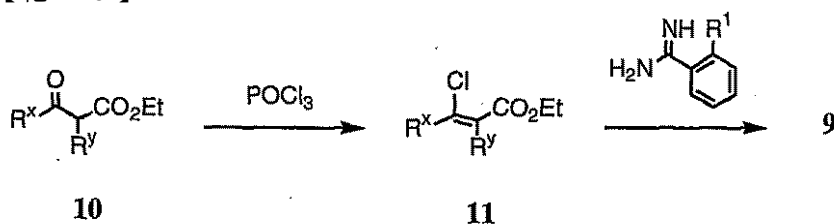
【化45】



（方法D（i））

【0358】

【化46】



上記方法CおよびD（i）は、それぞれ、ピリミジン前駆体として、β-ケトエステル8および10を使用する。ピリミジノン環上の R^x 基および R^y 基の置換パターンは、対応するβ-ケトエステル10の代わりに、クロロクロトネート11（Synth. Comm., (1986), 997-1002）を、所望のベンズアミジンと縮合する場合、逆になる。これらの方法は、以下の一般的手順によって説明される。

【0359】

β-ケトエステル（5.2 mmol）およびアミジニウムクロリド（5.7 mmol）の、エタノール（5 mL）中の溶液に、ナトリウムエトキシド（7.8 mmol）を添加する。この混合物を7～14時間、加熱還流する。エバポレーション後、得られる残留物を水中に溶解し、濃HClでpH6に酸性化し、次いで、濾過して、固体生成物2-アリール-3H-ピリミジン-4-オン（収率75%～87%）を得、これを、必要な場合、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し得る。このピリミジノン（3.7 mmol）に、 POCl_3 （4 mL）およびn-Pr₃N（1.4 mL）を添加する。この混

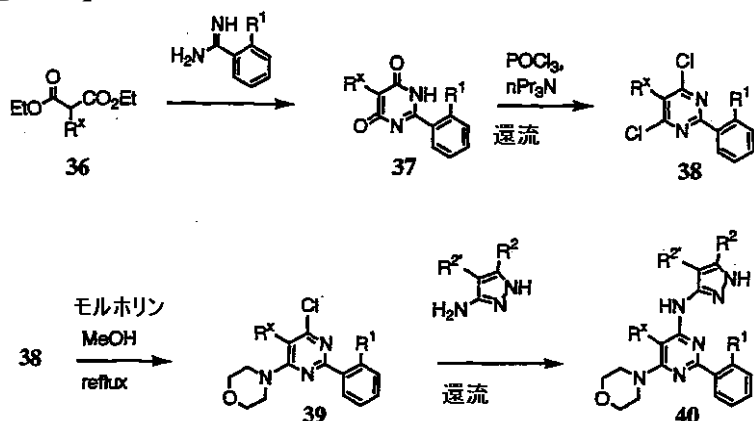
合物を1時間加熱還流する。過剰の POCl_3 のエバポレーションの後に、残留物を酢酸エチル中に溶解させ、1N NaOH 溶液（3回）および NaHCO_3 （1回）で洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、そして残留物を、ヘキサン中の10%の酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色シロップとして2-アリール-4-クロロピリミジンを得る。この粗生成物を、上記のように、3-アミノピラゾールまたは3-アミノインダゾールで処理し得る。

【0360】

（方法D（ii））

【0361】

【化47】



10

20

上記の方法D（ii）は、本発明の化合物（例えば、化合物40（ここで、 R^y は、 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ である））の調製のための一般的な経路を示す。I l F a r m a c o, 52（1）61-65（1997）を参照のこと。モルホリンを使用する6-クロロ基の置換がここで例示される。この方法は、以下の手順によって、例示される。

【0362】

2-メチルマロン酸ジエチルエステル（5mmol）およびナトリウムエトキシド（15mmol）の溶液に、エタノール（10mL）中の適切なアミジン塩（5mmol）を添加し、この反応物を2～24時間加熱還流する。残渣を水に溶解し、そして2Nの HCl で酸性化する。得られる沈殿物を濾別し、そしてフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製して、ピリミジンジオン37を得る（収率5～35%）。37（1.6mmol）に、 POCl_3 （32mmol）およびトリ-n-プロピルアミン（6.4mmol）を添加し、そしてこの反応物を1時間還流する。過剰な POCl_3 をエバポレートした後、その残渣を酢酸エチルに溶解し、1Nの NaOH で塩基性にし、分離し、そして水相を2回以上酢酸エチルで抽出する。合わせた有機物を乾燥し（硫酸ナトリウム）、そしてエバポレートする。フラッシュクロマトグラフィーで精製して、ジクロロピリミジン（38）を黄色の油状物として、23%の収率で得る。

30

【0363】

38（0.33mmol）のメタノール（5mL）溶液を、アミンで処理し（ここでは、モルホリン（0.64mmol）を使用することが例示される）、そして1時間還流する。溶媒をエバポレートした後、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、モノクロロピリミジン39を無色の油状物として得た（収率75%）。

40

【0364】

モノクロロピリミジン39（0.19mmol）を、上記の方法AおよびBと実質的に類似の様式で、3-アミノピラゾール化合物または3-アミノインダゾール化合物で処理し得る。

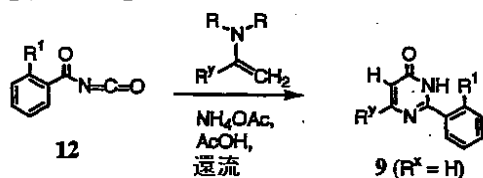
【0365】

（方法E）

【0366】

50

【化 4 8】



方法 E により示されるように、アシルイソシアネート 12 を、エナミンと縮合して、ピリミジノン 9 を得る (J. Org. Chem. (1993), 58, 414-418; J. Med. Chem., (1992), 35, 1515-1520; J. Org. Chem., 91967, 32, 313-214)。この方法は、以下の一般手順により例示される 10

【0367】

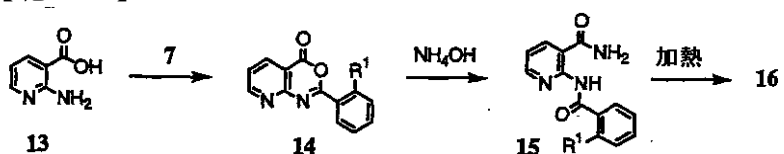
このエナミンは、W. White ら、J. Org. Chem. (1967), 32, 213-214 に従って調製する。このアシルイソシアネートは、G. Bradley ら、J. Med. Chem. (1992), 35, 1515-1520 に従って調製する。次いで、このカップリング反応は、S. Kawamura ら、J. Org. Chem., (1993), 58, 414-418 の手順に従う。テトラヒドロフラン (30 mL) 中のエナミン (10 mmol) に、窒素下、0℃で、アシルイソシアネート (10 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を 5 分間かけて滴下する。0.5 時間攪拌した後、酢酸 (30 mL) を添加し、続いて酢酸アンモニウム (50 mmol) を添加する。この混合物を、テトラヒドロフランを除去し続けながら、2 時間還流する。この反応物を、室温まで冷却し、そして水 (100 mL) に注ぎ入れる。沈殿物を濾過し、水およびエーテルで洗浄して、そして乾燥し、2-アリール-3H-ピリミジン-4-オンを得る。 20

【0368】

(方法 F)

【0369】

【化 4 9】



方法 F は、本発明の化合物 (ここで、R^x および R^y は、一緒になって、部分的に不飽和か、飽和かまたは不飽和の、1~3 個のヘテロ原子を有する 5~8 員環を形成する) の調製のための一般的な経路を示す。2-アミノカルボン酸 (例えば、2-アミノニコチン酸 13) と酸塩化物 7 との縮合により、オキサジノン 14 を得る。14 を水酸化アンモニウムで処理して、ベンズアミド 15 を得、これを環化して、2-(置換)-ピリド [2, 3-d] [1, 3] ピリミジン-4-オン 16 を得る。この方法は、以下の手順によって例示される。 30

【0370】

2-アミノニコチン酸 (2.04 g, 14.76 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液に、2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (4.2 mL, 29.2 mmol) を滴下する。この反応混合物を 158℃で 30 分間加熱し、次いで室温まで冷却する。この反応物を 200 mL の水に注ぎ入れ、油状物を形成し、この油状物は、攪拌すると固化する。この固体を減圧濾過によって回収し、そして水およびジエチルエーテルで洗浄する。この生成物を乾燥して、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-4-オン (2.56 g, 収率 60%) を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用し得る。 40

【0371】

2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジ 50

ン-4-オン (2.51 g) を、30%の水酸化アンモニウム (25 ml) 中、室温で一晩攪拌する。得られた沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルでリンスする。沈殿物を、減圧下、50℃で一晩乾燥して、2-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ニコチンアミド (850 mg、収率33%) を得る。

【0372】

2-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ニコチンアミド (800 mg、2.6 mmol) を、10 ml のエタノールに溶解する。この溶液に、カリウムエトキシド (435 mg、5.2 mmol) を添加し、これを16時間加熱還流する。この反応混合物を減圧下でエバポレートして、ゴム状の残渣を得、この残渣を水に溶解し、そして10%硫酸水素ナトリウムで、pH 7になるまで酸性にする。得られた沈殿物を濾過し、そして減圧下、50℃で乾燥して、2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-3H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得る。

10

【0373】

(方法G)

方法Gは、上記の方法B(i)と同様である。この方法は、以下の一般手順によって例示される。

【0374】

2-(3, 4-ジクロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン (1 g、3.43 mmol) を、オキシ塩化リン (4 mL) に懸濁し、この反応混合物を110℃で3時間攪拌した。次いで、溶媒をエバポレートし、そして残渣を氷冷却した飽和NaHCO₃水溶液で慎重に処理する。濾過によって固体を回収し、そしてエーテルで洗浄して、4-クロロ-2-(3, 5-ジクロロフェニル)-キナゾリンを白色の固体として得る (993 mg、93%)。

20

【0375】

THF (30 mL) 中の4-クロロ-2-(3, 5-ジクロロフェニル)-キナゾリン (400 mg、1.29 mmol) に、3-アミノ-5-メチルピラゾール (396 mg、2.58 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を65℃で一晩加熱する。次いで、溶媒をエバポレートし、残渣を酢酸エチルで粉碎し、濾過し、そして最小量のエタノールで洗浄して、[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを白色の固体として得る (311 mg、65%) : mp 274℃; ¹H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.96 (2H, d), 8.39 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, d), 10.51 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (固体) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370.5 (M+H)⁺。

30

【0376】

上の工程で使用したTHF溶媒は、他の有機溶媒 (例えば、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジオキサン) と置き換えられ得る。

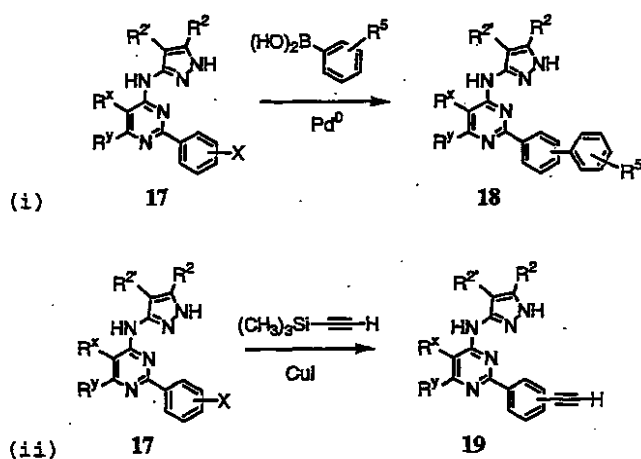
【0377】

(方法H)

【0378】

【化50】

40



10

方法Hは、ハロゲンを有する（XがBrまたはIである）環Dのアリール基が、他の式I I Iの化合物に変換され得る経路を示す。方法H（i）は、環Dにカップリングして化合物18を与えるフェニルホウ酸を示し、方法H（ii）は、化合物19を与えるアセチレンのカップリングを示す。化合物17中の置換基Xは、臭素またはヨウ素であり得る。これらの方法は、以下の手順によって例示される。

【0379】

方法H（i）。THF／水（1／1、4 mL）中の〔2-（4-ブロモフェニル）-キナゾリン-4-イル〕-（5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル）-アミン（196 mg、0.51 mmol）およびフェニルホウ酸（75 mg、0.62 mmol）の混合物に、Na₂CO₃（219 mg、2.06 mmol）、トリフェニルホスフィン（9 mg、1/15 mol%）および酢酸パラジウム（1 mg、1/135 mol%）を添加する。この混合物を80℃で一晩加熱し、溶媒をエバポレートし、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂／MeOHの勾配）により精製して、（2-ビフェニル-4-イル-キナゾリン-4-イル）-（5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル）-アミンを黄色の固体として得る（99 mg、51%）：¹H NMR（DMSO） δ 2.37（3H, s）, 6.82（1H, s）, 7.39-7.57（4H, m）, 7.73-7.87（6H, m）, 8.57（2H, d）, 8.67（1H, d）, 10.42（1H, s）, 12.27（1H, s）；MS 378.2（M+H）⁺。

20

30

【0380】

方法H（ii）。DMF（2 mL）中の〔2-（4-ブロモフェニル）-キナゾリン-4-イル〕-（5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル）-アミン（114 mg、0.3 mmol）、およびトリメチルシリルアセチレン（147 mg、1.5 mmol）の混合物に、CuI（1.1 mg、1/50 mol%）、Pd（PPh₃）₂Cl₂（4.2 mg、1/50 mol%）およびトリエチルアミン（121 mg、0.36 mmol）を添加する。この混合物を120℃で一晩加熱し、そして溶媒をエバポレートする。残渣を酢酸エチル中で粉砕し、そして沈殿物を濾過によって回収する。

【0381】

THF（3 mL）中に懸濁した上記の沈殿物に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（THF中1 M、1.1当量）を添加する。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、そして溶媒をエバポレートする。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂／MeOH）で精製して、〔2-（4-エチニルフェニル）-キナゾリン-4-イル〕-（5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル）-アミンを白色の固体として得る（68 mg、70%）：¹H NMR（DMSO） δ 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）⁺。

40

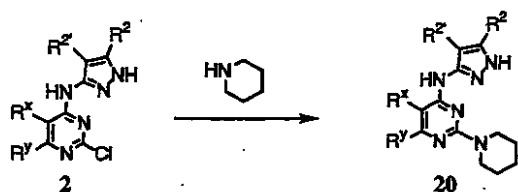
【0382】

50

(方法 I)

【0383】

【化51】



10

上記の方法 I は、本発明の化合物（ここで、環 D は、窒素原子を介してピリミジンの 2 位に直接結合したヘテロアリール環またはヘテロシクリル環である）の調製のための一般的な経路を示す。ここでピペリジンを使用して例示される、2-クロロ基の置換は、J. Med. Chem., 38, 2763-2773 (1995) および J. Chem. Soc., 1766-1771 (1948) に記載される様式と類似の様式で行われ得る。この方法は、以下の手順によって例示される。

【0384】

(2-クロロ-キナゾリン-4-イル) - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (1 当量、0.1 ~ 0.2 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (1 ml) 溶液に、所望のアミン (3 当量) を添加する。得られた混合物を 100 °C で 6 時間維持し、次いで、逆相 HPLC で精製する。

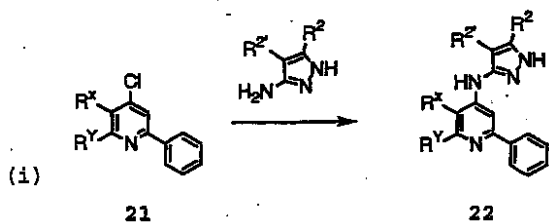
20

【0385】

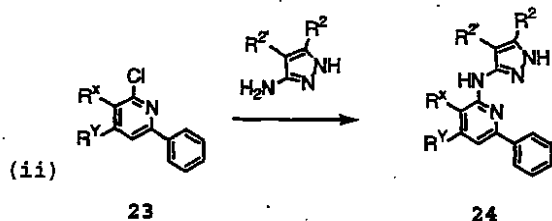
(方法 J)

【0386】

【化52】



30



40

上記の方法 J は、適切に置換されたピリジル環のクロロ基の置換による、式 V の化合物の調製を示す。方法 J (i) は、式 Va の化合物を調製するための経路である (Indian J. Chem. Sect. B, 35, 8, 1996, 871-873 を参照のこと)。方法 J (ii) は、式 Vb の化合物を調製するための経路である (Bioorg. Med. Chem., 6, 12, 1998, 2449-2458 を参照のこと)。便宜上、クロロピリジン 21 および 23 は、式 V の環 D に対応するフェニル置換基を有して示される。方法 J はまた、環 D がヘテロアリール、ヘテロシクリル、カルボシクリル (carbocyclyl)、または他のアリール環である式 V の化合物を調製するために有用であることが、当業者に明らかである。方法 J は、以下の手順によって例示される。

50

【0387】

方法J(i)。(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キノリン-4-イル)-アミン。ジフェニルエーテル(5 mL)中の4-クロロ-2-フェニルキノリン(J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128)(0.53 g、2.21 mmol)に、3-アミノ-5-メチルピラゾール(0.43 g、4.42 mmol)を添加し、この混合物を攪拌しながら200℃で一晩加熱した。冷却した混合物に、石油エーテル(20 mL)を添加し、得られた粗沈殿物を濾過し、そして石油エーテルをさらに洗浄した。この粗製の固体をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM-MeOHの勾配)で精製して、表題化合物を白色の固体として得た：mp 242-244℃；¹H NMR(DMSO) δ 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(固体)1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389；MS 301.2 (M+H)⁺。

【0388】

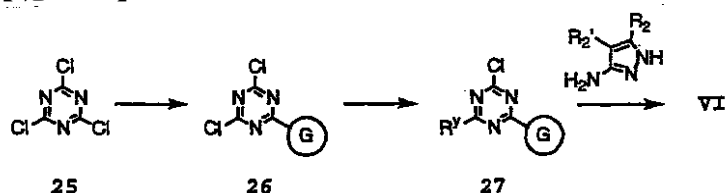
方法J(ii)。(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(3-フェニル-イソキノリン-1-イル)アミン。乾燥DMF(5 mL)中の1-クロロ-3-フェニルイソキノリン(J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128)(0.33 g、1.37 mmol)に、3-アミノ-5-メチルピラゾール(0.27 g、2.74 mmol)および炭酸カリウム(0.57 g、4.13 mmol)を添加し、この混合物を6時間加熱還流した。この混合物を冷却し、ほとんどのDMFをエバポレートした。残渣を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM-MeOHの勾配)で精製して、表題化合物を無色の油状物として得た：¹H NMR(MeOD) δ 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 (M+H)⁺。

【0389】

(方法K)

【0390】

【化53】



方法Kは、式VIの化合物を調製するための経路を示す。汎用性の出発物質は、2,4,6-トリクロロ-[1,3,5]トリアジン25であり、この25中の塩素置換基は後に置換され得る。アリールGrignard試薬またはアリールホウ酸によるこれらの塩素のうちの1つの置換は、PCT特許出願WO 01/25220およびHelv. Chim. Acta, 33, 1365(1950)に記載される。ヘテロアリール環になるこれらの塩素のうちの1つの置換は、WO 01/25220；J. Het. Chem., 11, 417(1974)；およびTetrahedron 31, 1879(1975)に記載される。これらの反応は、2,4-ジクロロ-(6-置換)[1,3,5]トリアジン26を与え、この26は式VIの化合物の調製に有用な中間体である。あるいは、中間体26は、公知の方法によって、トリアジン環を構築することによって得られ得る。J. Am. Chem. Soc. 60, 1656(1938)と共に、米国特許第2,832,779号；および米国特許第2,691,020号を参照のこと。次いで、26の塩素

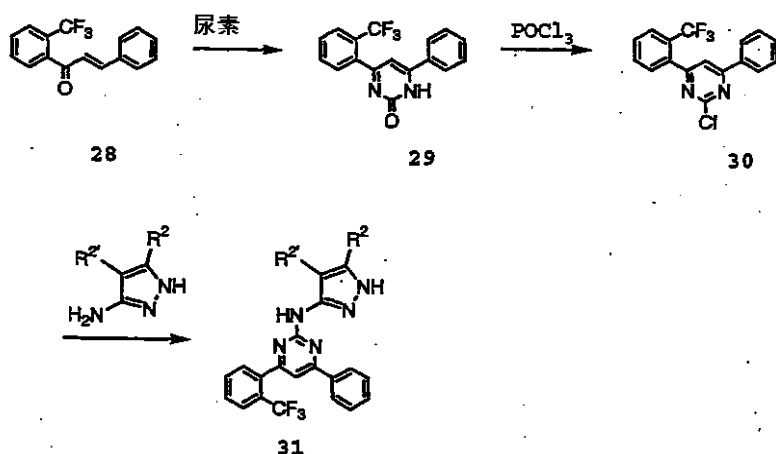
の1つを、上記のように置換して、2-クロロ- (4, 6-二置換) [1, 3, 57] トリアジン27を得る。27を適切なアミノピラゾールで処理して、式VIの所望の化合物を得る。

【0391】

(方法L)

【0392】

【化54】



方法Lは、式VIIの化合物を調製するための経路を示す。例示の目的のために、トリフルオロメチルカルコン28を出発物質として使用する。しかし、他の環を化合物28のトリフルオロメチルフェニル環およびフェニル環の代わりに使用し得ることは、当業者に明らかである。置換カルコンを、例えば、Indian J. Chemistry, 32B, 449 (1993)に記載されるような公知の方法によって調製し得る。カルコンを尿素と縮合して、ピリミジノン29を得、この29をPOCl₃で処理して、クロロピリミジン30を得る。J. Chem. Eng. Data, 30 (4) 512 (1985)およびEgypt. J. Chem., 37 (3), 283 (1994)を参照のこと。化合物30に対する代替のアプローチにおいて、ピリミジンに結合したアリール環の一方を、B 30
i o o r g. Med. Lett., 9 (7), 1057 (1999)に記載されるように、塩基 (例えば、炭酸ナトリウム) の存在下で、パラジウム触媒 (例えば、(Ph₃P)₄Pd) を使用して、2, 4-ジクロロ- (6-アリール) -ピリミジンの4-クロロ基をアリールホウ酸で置換することによって、導入する。化合物30の塩素を適切なアミノピラゾールで置換して、本発明の化合物 (例えば、31) を得る。この方法の最後の工程は、以下の手順によって例示される。

【0393】

[4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)アミン。2-クロロ-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-ピリミジン (222mg, 1.05mmol) (Eur. J. Med. Chem 40
, 26 (7) 279 (1991)で報告される手順と類似の手順を使用して調製した) のBuOH (5mL) 溶液に、3-アミノ-5-メチル-2H-ピラゾール (305mg, 3.15mmol) を添加し、次いでこの反応混合物を、一晩加熱還流した。溶媒をエバポレートし、残渣をエタノール/水 (1/3, 4mL) の混合物に溶解した。炭酸カリウム (57mg, 0.41mmol) を添加し、この混合物を室温で2時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、水で2回洗浄し、エーテルで2回リンスして、表題化合物を白色の固体として得た (143mg, 50%) : mp 193-195°C; ¹H NMR (DMSO) δ 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) 50

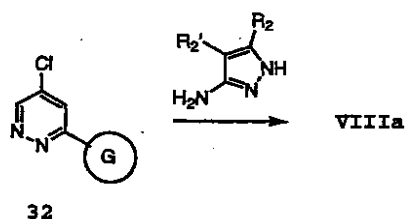
; IR (固体) 1627, 1579, 1541, 1498, 1417, 1388, 1322, 1246; MS 273.3 (M+H)⁺。

【0394】

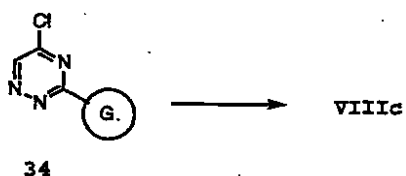
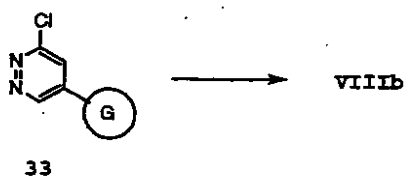
(方法M)

【0395】

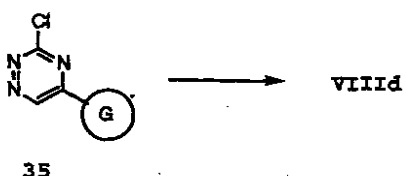
【化55】



10



20



30

方法Mは、式VIIIの化合物を得るための経路を示す。4-クロロ-6-置換ピリダジン32の塩素を適切に置換されたピラゾールで置換して、VIIIaを得るための一般的な手順は、J. Het. Chem., 20, 1473 (1983)に記載される。類似の反応を、以下を用いて行い得る：(a) VIIIを与える、3-クロロ-5-置換ピリダジン33 (これは、J. Med. Chem., 41 (3), 311 (1998)に記載される)；(b) VIIIcを与える、5-クロロ-3-置換[1, 2, 4]トリアジン34 (これは、Heterocycles, 26 (12), 3259 (1987)に記載される)；および(c) VIIdを与える、3-クロロ-5-置換[1, 2, 4]トリアジン35 (これは、Pol. J. Chem., 57, 7 (1983)；Indian J. Chem. Sect. B, 26, 496 (1987)；およびAgric. Biol. Chem., 54 (12), 3367 (1990)に記載される)。式VIIIcの化合物に対する代替の手順は、Indian J. Chem., Sect. B, 29 (5), 435 (1990)に記載される。

40

【0396】

式IXの化合物を、式Iのピラゾール含有化合物について上で記載される方法と実質的に類似の方法によって調製する。方法A～Jを使用して、アミノピラゾール化合物をアミノトリアゾール化合物で置き換えることによって、式IXのトリアゾール含有化合物を調製し得る。このような方法は、以下に記載される合成実施例415～422によって詳細に例示される。アミノトリアゾール中間体は、J. Org. Chem., USSR,

50

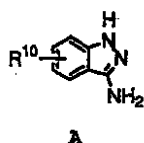
27, 952-957 (1991)に記載される方法によって得られ得る。

【0397】

本発明のプロテインキナーゼインヒビターの調製のために有用な特定の合成中間体は、新規である。従って、本発明の別の局面は、式Aの3-アミノインダゾール化合物に関する：

【0398】

【化56】

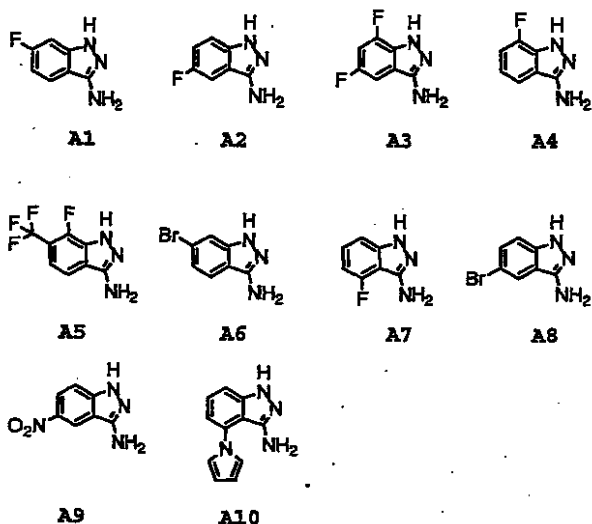


10

ここで、 R^{10} は、各々独立して、フルオロ、ブロモ、 C_{1-6} ハロアルキル、ニトロ、または1-ピロリルから選択される1～3個の置換基である。このような化合物の例としては、以下が挙げられる：

【0399】

【化57】



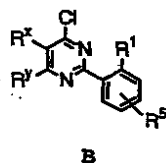
20

30

本発明の別の局面は、式Bの4-クロロピリミジン化合物に関する：

【0400】

【化58】

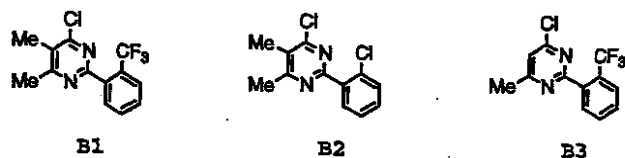


ここで、 R^x および R^y は、上で定義される通りであり； R^1 は、Cl、F、 CF_3 、CN または NO_2 から選択され；そして R^5 は、H、Cl、F、 CF_3 、 NO_2 または CN から各々独立して選択される1～3個の置換基であり；ただし、 R^1 および R^5 は、同時にはClではない。式Bの化合物の例を以下に示す：

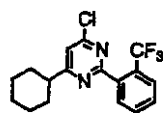
40

【0401】

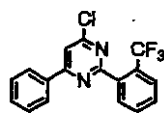
【化59】



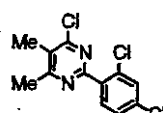
50



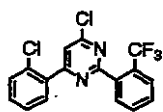
B4



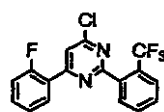
B5



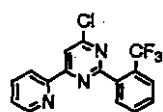
B6



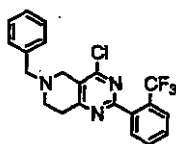
B7



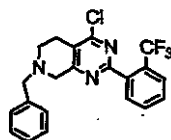
B8



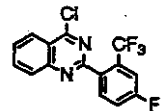
B9



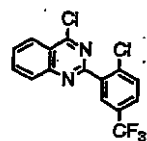
B10



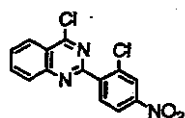
B11



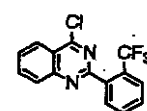
B12



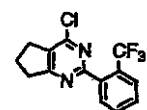
B13



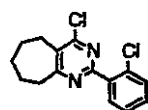
B14



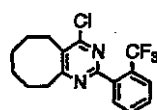
B15



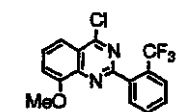
B16



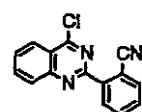
B17



B18



B19

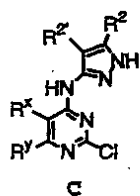


B20

本発明の別の局面は、式Cの化合物に関する：

【0402】

【化60】



C

ここで、 R^x 、 R^y 、 R^2 および $R^{2'}$ は、上で定義される通りである。式Cの化合物の例を、以下に示す：

【0403】

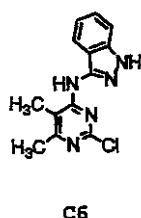
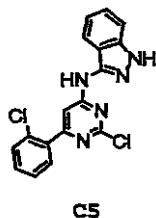
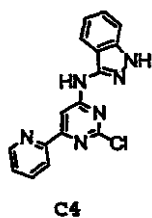
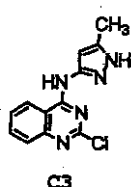
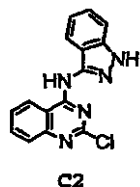
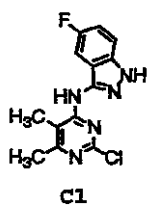
【化61】

10

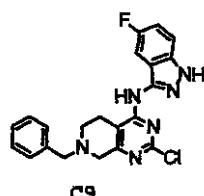
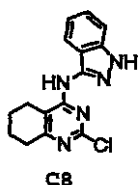
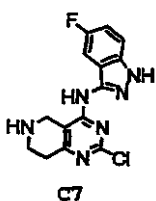
20

30

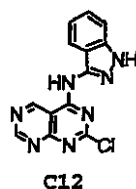
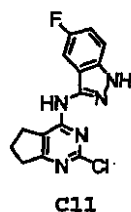
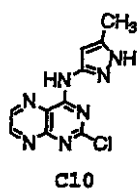
40



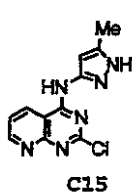
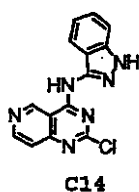
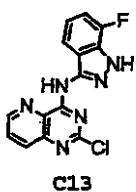
10



20



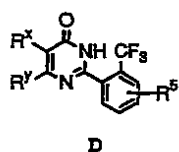
30



本発明のさらに別の局面は、式 D の化合物に関する：

【0404】

【化62】

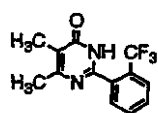


40

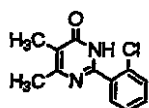
ここで、 R^5 、 R^x および R^y は、上で定義される通りである。式 D の化合物および他の有用なピリミジノン中間体の例を、以下に示す：

【0405】

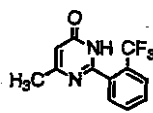
【化63】



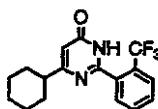
D1



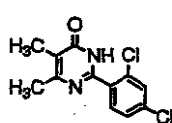
D2



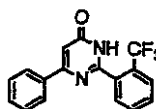
D3



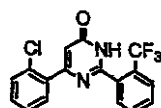
D4



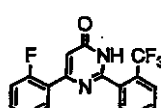
D5



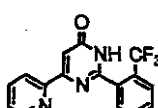
D6



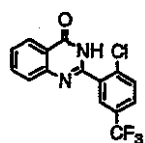
D7



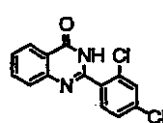
D8



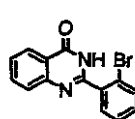
D9



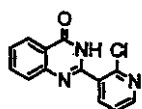
D10



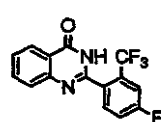
D11



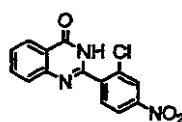
D12



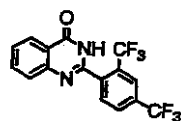
D13



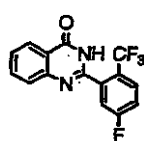
D14



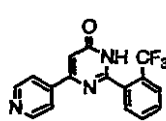
D15



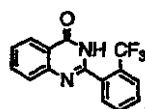
D16



D17



D18



D20

本明細書中に記載される本発明をより十分に理解するために、以下の実施例を記載する。これらの実施例は、例示のみの目的のためであり、いずれの様式でも本発明を限定すると解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

【0406】

(合成実施例)

以下に記載の合成実施例中に特定されるように、化合物の分析に以下のHPLC方法を使用した。本明細書中に使用される場合、用語「 R_t 」は、特定されたHPLC方法を用いた、化合物について観察された保持時間をいう。

【0407】

(HPLC-方法A)：

カラム：C18、3 μ m、2.1 $\times$ 50 mm、Jonesクロマトグラフィーによる「L

10

20

30

40

50

ighting」。

勾配：4.0分間かけて100% 水（1% アセトニトリル、0.1% TFAを含む）～100% アセトニトリル（0.1% TFAを含む）、1.4分間100% アセトニトリルで保持、そして初期条件に戻る。総実行時間、7.0分。流速：0.8mL/分。

【0408】

（HPLC－方法B）：

カラム：C18、5 μ m、4.6 $\times$ 150mm、Rainin勾配による「Dynamax」：20分間かけて100% 水（1% アセトニトリル、0.1% TFAを含む）～100% アセトニトリル（0.1% TFAを含む）、7.0分間100% アセトニトリルで保持、そして初期条件に戻る。総実行時間、31.5分。流速：1.0mL/分。 10

【0409】

（HPLC－方法C）：

カラム：Cyanosil、5 μ m、4.6 $\times$ 150mm、Varianによる「Microsorb」

勾配：20分間かけて99% 水（0.1% TFA）、1% アセトニトリル（0.1% TFAを含む）～50% 水（0.1% TFA）、50% アセトニトリル（0.1% TFAを含む）、8.0分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間、30分。流速：1.0mL/分。 20

【0410】

（HPLC－方法D）：

カラム：Waters（YMC）ODS-AQ 2.0 $\times$ 50mm、S5、120A。

勾配：5.0分間かけて90% 水（0.2% ギ酸）、10% アセトニトリル（0.1% ギ酸を含む）～10% 水（0.1% ギ酸）、90% アセトニトリル（0.1% ギ酸を含む）、0.8分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間、7.0分。流速：1.0mL/分。

【0411】

（HPLC－方法E）：

カラム：50 $\times$ 2.0mm Hypersil C18 BDS；5 μ m 30

勾配：2.1分間かけて100% 水（0.1% TFA）～5% 水（0.1% TFA）、95% アセトニトリル（0.1% TFAを含む）で溶出、2.3分後に初期条件に戻る。

流速：1mL/分。

【0412】

（実施例1）[2-（2-クロロフェニル）-5,6-ジメチルピリミジン-4-イル]-（5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル）-アミン（II-1）：

【0413】

【数1】

¹HNMR (500 MHz,

40

DMSO-d₆) δ 10.4 (s, br, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); MS 314.1 (M+H).

（実施例2）[2-（2-クロロフェニル）-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル]-（1H-インダゾール-3-イル）-アミン（II-2）：30%収率で調製した。

【0414】

【数2】

50

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 7.05 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 10.4 (m, 1H), 13.11 (br. s, 1H); EI-MS 390.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 2.99 分。

(実施例 3) (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] - アミン (II-3) : 化合物 II-18 (90 mg、0.17 mmol) を、4.4% ギ酸 (MeOH 中) 中の等重量の Pd/C (10%) を用いて、室温で 14 時間処理した。この混合物を、セライトを通して濾過し、濾液をエバポレートし、粗生成物を、HPLC によって精製して、18 mg (24%) の所望の生成物を淡黄色の固体として得た。

10

【0415】

【数 3】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.95 (m, 2H) ppm. MS (ES+): m/e= 429.22 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 2.88 分。

20

(実施例 4) [2-(2-クロロ-フェニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル] - (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-4) : 52% 収率で調製して、白色固体として得た。

【0416】

【数 4】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.02 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 10.5 (m, 1H), 13.50 (br. s, 1H); EI-MS 408.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.00 分。

30

(実施例 5) [2-(2-クロロ-フェニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル] - (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-5) : 51% 収率で調製した。

【0417】

【数 5】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.24 (td, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 10.5 (m, 1H), 13.1 (br. s, 1H); EI-MS 408.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.05 分。

40

(実施例 6) [2-(2-クロロ-フェニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル] - (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-6) : 方法 C に従って、72% 収率で調製した。

50

【0418】

【数6】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 10.5 (m, 1H), 13.6 (br. s, 1H); EI-MS 426.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.21 分。

(実施例7) (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル] - アミン (II-7) : 62% 収率で調製した。 10

【0419】

【数7】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.5 (s, br, 1H), 10.1 (s, br, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (td, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.89 (br, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 428.44 (M+H), (ES-) 426.43 (M-H); HPLC-方法A、 R_t 3.02 分。 20

(実施例8) (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル] - アミン (II-8) : 53% 収率で調製した。

【0420】

【数8】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.1 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.88 (m, 4H) ppm; MS (ES+) 428.43 (M+H), (ES-) 426.43 (M-H); HPLC-方法A、 R_t 3.01 分。 30

(実施例9) (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル] - アミン (II-9) : 37% 収率で調製した。

【0421】

【数9】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 2.81 (t, br, 2H), 2.72 (t, br, 2H), 1.90 (m, 4H) ppm; MS (ES+) 446.42 (M+H), (ES-) 444.37 (M-H); HPLC-方法A、 R_t 3.09 分。 40

(実施例10) (5-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4- 50

イル]ーアミン (II-10) : エタノール中、方法Cによって、35%収率で調製した。

【0422】

【数10】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.2 (s, 1H), 10.1 (s, br, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.89 (m, 4H) ppm. MS (ES+) 478.45 (M+H), (ES-) 476.42 (M-H); HPLC-方法A、 R_t 3.21 分。

10

(実施例11) (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ー[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)ー6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル]ーアミン (II-11) : 60%収率で調製した。白色固体。

【0423】

【数11】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.2 (m, 1H), 13.5 (br. s, 1H); EI-MS 460.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.13 分。

20

(実施例12) (6-ベンジル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)ー(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ーアミン (II-12) : 49%収率で調製した。

【0424】

【数12】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.37 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.81 (s, br, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 519.24 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.11 分。

30

(実施例13) (1H-インダゾール-3-イル)ー[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)ー6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル]ーアミン (II-13) : 40%収率で調製した。

40

【0425】

【数13】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.01 (t, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 10.01 (m, 1H), 12.83 (s, 1H); EI-MS 424.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.17 分。

50

(実施例 14) (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル] - アミン (II-14) : 78% 収率で調製した。

【0426】

【数14】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 6.98 (td, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 10.25 (m, 1H), 13.40 (br. s, 1H); EI-MS 442.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.12分。

10

(実施例 15) (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル] - アミン (II-15) : 63% 収率で調製した。

【0427】

【数15】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.20 (td, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.69 (br. t, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 10.35 (m, 1H), 13.00 (br. s, 1H); EI-MS 442.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.21分。

20

(実施例 16) (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル] - アミン (II-16) : メタノール (4.4% HCOOH) 中の化合物 II-12 (45mg、0.087mmol) の溶液を、等重量の Pd/C (10%) を用いて室温で 14 時間処理した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液をエバポレートし、粗生成物を分取 HPLC によって精製し、15mg (41%) の所望の生成物を黄色固体として得た。

30

【0428】

【数16】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.32 (s, 2H, TFA-OH), 7.72 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.00 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 429.20 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 2.79 分。

40

(実施例 17) (1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル] - アミン (II-17) : 58% 収率で調製した。

【0429】

【数17】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0

(s, 1H), 10.3 (s, br, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.51 (d, 1H),
 7.47 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 2.82 (m, 2H),
 2.73 (m, 2H), 1.90 (m, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 410.21 (M+H);
 HPLC-方法A、 R_t 2.99 分。

(実施例 18) (7-ベンジル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6,
 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - (5-フルオロ
 -1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-18) : 化合物 B 11 から 92% 収
 率で調製した。 10

【0430】

【数18】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 12.9 (s, 1H), 10.5 (s, br, 1H), 9.58 (s, 1H, TFA-OH),
 7.71 (d, 1H), 7.52 (m, 9H), 7.19 (m, 2H), 4.57 (s, 2H),
 4.20 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+)
 519.23 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.23 分。 20

(実施例 19) (1H-インダゾール-3-イル) - [6-メチル-2-(2-トリフル
 オロメチルフェニル)-ピリミジン-4-イル] - アミン (II-19) : 42% 収率
 で調製した。融点 235~237℃。

【0431】

【数19】

¹HNMR

(500 MHz, DMSO) δ 2.44 (3H, s), 7.09 (1H, J=7.5 Hz, t),
 7.40 (1H, J=7.1 Hz, t), 7.49 (1H, J=8.3 Hz, d), 7.70 (3H,
 m), 7.79 (1H, J=7.3 Hz, t), 7.87 (1H, J=8.3 Hz, d), 8.03
 (1H, J=7.7 Hz, d), 10.3 (1H, s), 12.6 (1H, s) ppm; HPLC-
 方法A、 R_t 2.958 分 ; MS (FIA) 370.2 (M+H)⁺. 30

(実施例 20) (1H-インダゾール-3-イル) - [6-フェニル-2-(2-トリフ
 ルオロメチルフェニル)-ピリミジン-4-イル] - アミン (II-20) : 32% 収
 率で調製。 40

【0432】

【数20】

¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 6.94 (1H,

J=7.4 Hz, t), 7.24 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.33 (1H, J=8.4 Hz,
 d), 7.42 (3H, m), 7.57 (1H, J=7.3 Hz, t), 7.68 (2H, m),
 7.75 (1H, J=7.9 Hz, d), 7.93 (3H, m), 8.18 (1H, br s),
 10.45 (1H, br s), 12.5 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A , R_t
 4.0 分 ; MS (FIA) 432.2 (M+H)⁺. 50

(実施例 2 1) (1H-インダゾール-3-イル) - [6-(ピリジン-4-イル) - 2-(2-トリフルオロメチル-フェニル) - ピリミジン-4-イル] - アミン (I I - 2 1) : 12% 収率で調製した。

【0 4 3 3】

【数 2 1】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.16 (1H, $J=7.4$ Hz, t), 7.46 (1H, $J=7.6$ Hz, t), 7.56 (1H, $J=8.3$ Hz, d), 7.80 (1H, $J=7.2$ Hz, t), 7.90 (2H, m), 7.97 (1H, $J=7.8$ Hz, d), 8.09 (1H, br), 8.22 (2H, $J=4.9$ Hz, d), 8.45 (1H, br s), 8.93 (2H, $J=4.8$ Hz, d), 10.9 (1H, br s), 12.8 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 3.307 分 ; MS (FIA) 433.2 (M+H) $^+$

10

(実施例 2 2) (1H-インダゾール-3-イル) - [6-(ピリジン-2-イル) - 2-(2-トリフルオロメチル-フェニル) - ピリミジン-4-イル] - アミン (I I - 2 2) : 42% 収率で調製した。

【0 4 3 4】

【数 2 2】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.07 (1H, $J=7.4$ Hz, t), 7.36 (1H, $J=7.4$ Hz, t), 7.46 (1H, $J=7.4$ Hz, d), 7.53 (1H, $J=5.0$ Hz, t), 7.70 (1H, $J=7.4$ Hz, t), 7.79 (1H, $J=7.1$ Hz, t), 7.83 (1H, $J=7.4$ Hz, d), 7.88 (1H, $J=7.8$ Hz, d), 7.97 (1H, $J=7.7$ Hz, t), 8.02 (1H, $J=5.5$ Hz, br d), 8.36 (1H, $J=7.8$ Hz, d), 8.75 (2H, $J=4.1$ Hz, d), 10.5 (1H, br s), 12.7 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 3.677 分 ; MS (FIA) 433.2 (M+H) $^+$.

30

(実施例 2 3) [6-(2-クロロフェニル) - 2-(2-トリフルオロメチル-フェニル) - ピリミジン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (I I - 2 3) : 44% 収率で調製した。

【0 4 3 5】

【数 2 3】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.08 (1H, $J=7.5$ Hz, t), 7.37 (1H, $J=7.5$ Hz, t), 7.45 (1H, $J=8.4$ Hz, d), 7.51 (2H, m), 7.61 (1H, $J=7.4, 1.9$ Hz, dd), 7.69 (2H, m), 7.79 (2H, $J=4.0$ Hz, d), 7.86 (3H, $J=7.8$ Hz, d), 8.04 (2H, $J=6.2$ Hz, br d), 10.7 (1H, br s), 12.6 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 3.552 分 ; MS (FIA) 466.2 (M+H) $^+$.

40

(実施例 2 4) [5, 6-ジメチル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル) - ピリミジン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (I I - 2 4) : 35% 収率で調製した ; mp 183 ~ 186 $^{\circ}\text{C}$.

【0 4 3 6】

50

【数 2 4】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.14 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.85 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.15 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.32 (3H, m), 7.38 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.42 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.53 (1H, J=7.6 Hz, d), 8.88 (1H, s), 12.5 (1H, s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.889 分 ; MS (FIA) 384.2 (M+H) $^+$.

10

(実施例 2 5) [5, 6-ジメチル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I I-2 5): 44% 収率で調製した。融点 160~163℃。

【0 4 3 7】

【数 2 5】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.52 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.57 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.67 (1H, J=7.8 Hz, d), 9.03 (1H, s), 12.75 (1H, s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.790 分; MS (FIA) 402.2 (M+H) $^+$.

20

(実施例 2 6) [2-(2-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル]-(1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I I-2 6): 30% 収率で調製した。

【0 4 3 8】

【数 2 6】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 6.84 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.13 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.19 (1H, J=6.9 Hz, br t), 7.27 (1H, J=7.4 Hz, d), 7.32 (3H, br m), 7.37 (1H, J=7.1 Hz, d), 10.0 (1H, br), 12.8 (1H, br s) ppm; δ 2.919 分 ; MS (FIA) 350.1 (M+H) $^+$.

30

(実施例 2 7) [5, 6-ジメチル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I I-2 7): 92% 収率で調製した。

【0 4 3 9】

【数 2 7】

40

¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.33

(3H, s), 2.50 (3H, s), 6.97 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.30 (1H, J=8.1 Hz, d), 7.65 (3H, m), 7.76 (1H, J=7.5 Hz, d), 10.0 (1H, s), 13.4 (1H, s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 3.053 分 ; MS (FIA) 402.2 (M+H)⁺.

(実施例 28) (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [5, 6-ジメチル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル] - アミン (II-28) : 50% 収率で調製した。 10

【0440】

【数28】

¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.42

(3H, s), 2.63 (3H, s), 7.22 (1H, J=7.6 Hz, d), 7.38 (1H, J=9.3, 1.7 Hz, dt), 7.71 (1H, m), 7.75 (1H, J=7.0 Hz, d), 7.79 (1H, J=6.7 Hz, d), 7.86 (1H, J=8.0 Hz, d), 10.0 (1H, s), 13.2 (1H, s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 3.111 分 ; MS (FIA) 420.2 (M+H)⁺. 20

(実施例 29) [2-(2-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル] - (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-29) : 58% 収率で調製した。

【0441】

【数29】

¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.47 (3H,

s), 2.66 (3H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (1H, m), 7.64 (3H, m), 10.4 (1H, br), 13.8 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.921 分 ; MS (FIA) 386.1 (M+H)⁺. 30

(実施例 30) [2-(2-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル] - (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-30) : 70% 収率で調製した。

【0442】

【数30】

¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.35 (3H, s), 2.51

(3H, s), 7.03 (1H, J=7.8, 4.4 Hz, dt), 7.22 (1H, m), 7.33 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.42 (1H, m), 9.19 (1H, s), 13.3 (1H, s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.859 分 ; MS (FIA) 368.2 (M+H)⁺. 40

(実施例 31) [2-(2-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル] - (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-31) : 86% 収率で調製した。

【0443】

【数 3 1】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.49 (3H, s), 2.68 (3H, s), 7.38 (1H, J=9.0 Hz, t), 7.54 (2H, m), 7.67 (4H, m), 10.5 (1H, br), 13.2 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.850分 ; MS (FIA) 368.1 (M+H) $^+$.

(実施例 3 2) [2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル]-(1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I I-3 2): 52%収率で調製した。

【0 4 4 4】

【数 3 2】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.46 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.16 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.46 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.61 (2H, m), 7.68 (2H, J=8.2 Hz, d), 7.82 (1H, m), 10.2 (1H, br), 13.0 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.983分 ; MS (FIA) 384.1 (M+H).

10

20

(実施例 3 3) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(2-メチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I I-3 3)。

【0 4 4 5】

【数 3 3】

 ^1H NMR (DMSO)

δ 1.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 6.53 (1H, s), 7.38 (4H, m), 7.62 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.89 (1H, t), 8.70 (1H, s), 12.20 (1H, s); MS 316.3 (M+H) $^+$.

30

(実施例 3 4) [2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I-3 4)。

【0 4 4 6】

【数 3 4】

 ^1H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 12.4 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 338.07 (M+H).

40

(実施例 3 5) [2-(2, 5-ジメトキシフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I-3 5)。

【0 4 4 7】

【数 3 5】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 12.5 (br s, 1H), 8.68 (br, 1H), 7.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); MS 362.2 (M+H).

(実施例 36) [2-(2-クロロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-36)。

10

【0448】

【数36】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 11.8 (br, 1H), 8.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.18 (s, 3H); MS 336.1 (M+H).

20

(実施例 37) [2-(2-メトキシフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-37)。

【0449】

【数37】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 8.78 (s, br, 1H), 8.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (s, br, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS 332.1 (M+H).

30

(実施例 38) [2-(2,6-ジメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-38)。

【0450】

【数38】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 12.2 (s, br, 2H), 8.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 6H); MS 330.1 (M+H).

40

(実施例 39) [2-(2-アセチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-39)。

【0451】

【数39】

¹HNMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 12.35 (s, br, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H),
 8.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11
 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 6.93 (s,
 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) MS 344.1 (M+H).

(実施例 40) [2-(2,3-ジメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-
 メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-40)。

10

【0452】

【数40】

¹HNMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 12.6 (s, br, 1H), 12.1 (s, br, 1H), 8.91 (d, J
 = 7.7 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4
 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz,
 1H), 7.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H),
 6.60 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H);
 MS 330.1 (M+H).

20

(実施例 41) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオ
 ロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II-41)。

【0453】

【数41】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H),
 8.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.85 (m, 3H),
 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63
 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 370.1 (M+H).

30

(実施例 42) [2-(2-エチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル
 -2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-42)。

【0454】

【数42】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.80 (m, 1H), 8.02 (s, br, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz,
 1H), 7.77 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (m,
 1H), 7.41 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 2.75 (q, J = 7.1 Hz,
 2H), 2.17 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS 330.1
 (M+H).

40

(実施例 43) (2-ビフェニル-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-
 2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-43)。

【0455】

【数43】

50

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.75 (m, 6H),
7.30 (m, 5H), 5.34 (s, 1H), 2.14 (s, 3H); MS 378.2 (M+H).

(実施例 44) [2-(2-ヒドロキシフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-44)。

【0456】

【数44】

¹HNMR (500 MHz,

10

DMSO-d₆) δ 10.9 (s, br, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H),
8.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.9
Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.45 (s,
1H), 2.27 (s, 3H); MS 318.1 (M+H).

(実施例 45) [2-(2-エトキシフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-45)。

【0457】

20

【数45】

¹HNMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 12.1 (s, br, 1H), 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H),
7.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78
(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J
= 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6
Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.16 (s,
3H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS 346.1 (M+H).

30

(実施例 46)

[5-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II-46) :

【0458】

【数46】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05

(dd, J = 7.3, 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.81

(m, 5H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m,

40

1H), 6.87 (s, 1H); MS 438.1 (M+H).

(実施例 47)

[4-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II-47) : 方法 B に従って調製した。

【0459】

【数47】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

6.97 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (m, 1H),
 7.66 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 8.00 (m, 1H),
 8.18 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 10.7 (br. s, 1H);
 EI-MS 438.1 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.97 分.

(実施例 48)

(4-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェ
 ニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-48) : 方法 B に従って調製した。 10
 【0460】
 【数48】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

7.05 (br. s, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H),
 7.43 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.80 (d, 1H),
 7.95 (m, 1H), 8.12 (br. s, 1H), 8.60 (m, 1H), 10.6 (br.
 s, 1H); EI-MS 432.2 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.04 分.

(実施例 49)

(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメ
 チルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-49) : 20
 【0461】
 【数49】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94
 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (s,
 1H), 1.16 (s, 9H); MS 412.2 (M+H).

(実施例 50)

(5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェ
 ニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-50) : 30
 【0462】
 【数50】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (s, 1H), 7.36 (td, J = 7.8,
 1.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.65 (br. d, J =
 8.1 Hz, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.90 (m, 4H), 7.95 (d, J = 7.7
 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.6 Hz,
 1H), 11.29 (br. s, 1H); EI-MS 432.1 (M+H); HPLC-方法 A,
 R_t 3.24 分. 40

(実施例 51)

(4, 5-ジフェニル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチ
 ルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-51) :
 【0463】
 【数51】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.13 (m, 1H), 7.18 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.62 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H), 13.19 (s, 1H); EI-MS 508.2 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.39 分.

(実施例 5 2)

(4-カルバモイル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I-5 2) : 収率 40% で調製した。

【0 4 6 4】

10

【数 5 2】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 12.85

(s, 1H), 12.77 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.35-7.42 (m, 9H); MS 399.13 (M+H) HPLC-方法 A, R_t 2.782 分.

(実施例 5 3)

(2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I-5 3) : 収率 38% で調製した。

【0 4 6 5】

20

【数 5 3】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52

(s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.91-7.68 (m, 8H), 6.87 (s, 1H). MS: (M+H) 356.17. HPLC-方法 A, R_t 2.798 分.

(実施例 5 4)

(5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I-5 4) : 収率 36% で調製した;

【0 4 6 6】

30

【数 5 4】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61

(s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03-7.75 (m, 9H), 5.97 (s, 1H); MS 372.18 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.766 分.

(実施例 5 5)

(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I-5 5) : 収率 30% で調製した。

【0 4 6 7】

40

【数 5 5】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21

(s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89-7.45 (m, 8H), 6.48 (s, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.62 (s, 2H). MS 396.18 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.069 分.

(実施例 5 6)

(5-メトキシメチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I-5 6) : 収率 33% で調製し

50

た；

【0468】

【数56】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51

(s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81-7.55 (m, 7H),
6.71 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H). MS 400.19

(M+H): HPLC-方法A, R_t 2.881分.

(実施例57)

(1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル) - キ
ナゾリン-4-イル] - アミン (II-57) : 調製して、淡黄色固体として51mg (10
収率78%)を得た。

【0469】

【数57】

$^1\text{H NMR}$ (500

MHz, DMSO- d_6) δ 12.7 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.55 (d, 1H),
7.81 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (t, 1H),
7.46 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.91 (t, 1H)
ppm; LC-MS (ES+) 406.16 (M+H), (ES-) 404.19 (M-H); HPLC-
方法A, R_t 3.00分. 20

(実施例58)

(4-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フ
ェニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (II-58) : 淡黄色固体としてDMF中
に調製した (収率70%)。

【0470】

【数58】

$^1\text{H NMR}$

(500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.3 (s, br, 1H), 10.9 (s, br, 1H),
8.60 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (t, 1H),
7.67 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43 (d, 1H),
7.28 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 440.10
(M+H), (ES-) 438.12 (M-H); HPLC-方法A, R_t 3.08分. 30

(実施例59)

(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フ
ェニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (II-59) : 淡黄色固体としてDMF
中に調製した (収率34%)。 40

【0471】

【数59】

$^1\text{H NMR}$

(500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.72 (d,
1H), 7.99 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75 (t,
1H), 7.68 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (t,

1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.12 (M+H), (ES-) m/e= 422.13 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.05 分.

(実施例 60)

(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-60) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 51%)。

【0472】

【数60】

¹HNMR (500

10

MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.00 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.11 (M+H), (ES-) 422.15 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.06 分.

(実施例 61)

(5-メチル-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-61) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 81%)。

20

【0473】

【数61】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, br, 1H), 8.79 (br, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm; MS (ES+) 420.15 (M+H), (ES-) 418.17 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.07 分.

30

(実施例 62)

[2-(2, 6-ジクロロフェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-62) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 37%)。

【0474】

【数62】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 13.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H) ppm; LCMS (ES+) 424.08 (M+H), (ES-) 422.10 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.06 分.

40

(実施例 63)

[2-(2-クロロフェニル)-キナゾリン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-63) : 収率 91% で調製した。

【0475】

【数63】

¹HNMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 7.06 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.76 (d, 1H), 11.5 (m, 1H), 13.02 (s, 1H); EI-MS 372.1 (M+1); HPLC-方法 A, R_t 2.93 分.

(実施例 6 4)

(5-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I - 6 4) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 5 7 %).

【0 4 7 6】

【数 6 4】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.4 (br, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.52 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.12 (M+H), (ES-) 472.17 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.25 分.

20

(実施例 6 5)

(4-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I - 6 5) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 8 %).

【0 4 7 7】

【数 6 5】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, br, 1H), 11.2 (br, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.65 (m, 4H), 7.51 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 474.13 (M+H), (ES-) 472.17 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.15 分.

30

(実施例 6 6)

[2-(2, 6-ジクロロ-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (I I - 6 6) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 3 0 %).

【0 4 7 8】

【数 6 6】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.92 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 406.11 (M+H), (ES-) 404.12 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.00 分.

40

(実施例 6 7)

50

(1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-メチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-67) : 収率 55% で調製した。

【0479】

【数67】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.15 (s, 3H), 7.09 (t, 1H), 7.26

(d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.55

(d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.96

(d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 12.0 (m, 1H), 13.18

10

(s, 1H); EI-MS 352.2 (M+1); HPLC-方法 A, R_t 2.93 分.

(実施例 68)

(7-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-68) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 75%)。

【0480】

【数68】

$^1\text{H NMR}$ (500

20

MHz, DMSO- d_6) δ 13.5 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.68

(d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74

(t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.57

(m, 1H), 7.14 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.11 (M+H),

(ES-) 472.14 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.24 分.

(実施例 69)

(6-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-69) : 方法 B によって、黄色固体として DMF 中に調製した (収率 78%)。

30

【0481】

【数69】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.1 (s, br,

1H), 8.67 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.72 (m,

2H), 7.63 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.23 (d, 1H) ppm; LC-MS

(ES+) 474.12 (M+H), (ES-) 472.15 (M-H); HPLC-方法 A, R_t

3.28 分.

(実施例 70)

40

(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-70) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 82%)。

【0482】

【数70】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.6 (s, br, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (m, 3H) ppm; LC-MS (ES+) 451.14 (M+H), (ES-) 449.12 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.02 分.

(実施例 7 1)

(5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2 - (2-トリフルオロメチル-フェニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I - 7 1) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 60 %).

【0483】

【数71】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.32 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 442.14 (M+H), (ES-) 440.14 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.11 分.

20

(実施例 7 2)

(4-ピロール-1-イル-1H-インダゾール-3-イル) - [2 - (2-トリフルオロメチル-フェニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I - 7 2) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 33 %).

【0484】

【数72】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.61 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 471.18 (M+H), (ES-) 469.18 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.12 分.

30

(実施例 7 3)

(5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル) - [2 - (2-トリフルオロメチル-フェニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I - 7 3) : MeOH (2 mL) 中の化合物 I I - 7 0 (70 mg、0.16 mmol) の溶液を、溶液が無色になるまで、ラネー-Ni で処理した (約 1.5 g のラネー-Ni を添加した)。室温で 40 分間攪拌した後、この混合物を、セライトを通して濾過し、得られたセライトを MeOH で洗浄し (5 回)、そして溶媒を減圧下でエバポレートさせて粗製生成物を提供し、この粗製生成物を次いで、HPLC で精製して、黄色固体として表題化合物を得た (10 mg、15 %).

40

【0485】

【数73】

融点 221-223°C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 13.2 (s, br, 1H), 10.7 (s, br, 1H), 9.80 (br, 2H), 8.68 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 5H), 7.30 (d, 1H) ppm; MS (ES+) 421.16 (M+H), (ES-) 419.17 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 2.41 分.

(実施例 74)

[2-(2-クロロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-74): 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 35%)。 10

【0486】

【数 74】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 13.7 (s, 1H), 11.7 (s, br, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.04 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 390.16 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.00 分. 20

(実施例 75)

[2-(2-クロロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-75): DMF 中に調製した。

【0487】

【数 75】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.2 (s, 1H), 11.7 (s, br, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 7.29 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 390.17 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.00 分. 30

(実施例 76)

[2-(2-クロロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-76): 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 55%)。

【0488】

【数 76】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 13.8 (s, 1H), 11.5 (s, br, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 408.15 (M+H), (ES-) 406.17 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.08 分. 40

(実施例 77)

[2-(2-クロロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-77): 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 66%)。 50

【0489】

【数77】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-

d₆) δ13.5 (s, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+): m/e= 440.16 (M+H); (ES-): m/e= 438.18 (M-H); HPLC-方法A, R_t 3.22分.

10

(実施例78)

[2-(2-シアノフェニル)-キナゾリン-4-イル]- (1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-78): 収率13%で調製した。

【0490】

【数78】

¹H-

NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.9 (br, 1H), 10.8 (br, 1H), 8.73 (br s, 1H), 7.97 (m, 4H), 7.74 (m, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.08 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 363.2 (M+H); HPLC-方法A, R_t 2.971分.

20

(実施例79)

(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)- [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II-79): 黄色固体としてDMF中に調製した (収率64%)。

【0491】

【数79】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ13.4 (s, 1H), 11.6 (s, br, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.86 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm; MS (ES+) 486.10 (M+H), (ES-) 484.09 (M-H); HPLC-方法A, R_t 3.22分.

30

(実施例80)

(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)- [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II-80): 黄色固体としてDMF中に調製した (収率94%)。

40

【0492】

【数80】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ13.1 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 440.14 (M+H), (ES-) 438.16 (M-H); HPLC-方法A, R_t 3.25分.

50

(実施例 8 1)

(7-フルオロ-6-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I - 8 1) : 黄色固体としてDMF中に調製した (収率 30%)。

【0493】

【数81】

¹HNMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.9 (s, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.20 (dd, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 492.18 (M+H), (ES-) 490.18 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.44分.

10

(実施例 8 2)

(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I - 8 2) : 黄色固体としてDMF中に調製した (収率 40%)。

【0494】

【数82】

¹HNMR (500

20

MHz, DMSO-d₆) δ 13.1 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H) ppm; MS (ES+) 486.07 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.28分.

(実施例 8 3)

[2-(2, 4-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (I I - 8 3) : 収率 28%でDMF中に調製した。 30

【0495】

【数83】

¹HNMR (500MHz,

MeOH-d₄) δ 8.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 8.29分.

(実施例 8 4)

(5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I - 8 4) : 収率 48%で調製した。 40

【0496】

【数84】

^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 8.74-

8.63 (m, 1H), 8.23-8.10 (m, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H); LC-MS (ES+) 460.14 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 7.59 分.

(実施例 85)

[2-(2-ブロモフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-85): THF 中に調製した (収率 21%) 10

【0497】

【数85】

^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 8.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$,

1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 8.29 分.

(実施例 86)

(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-[2-(5-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II-86): THF 中に調製した (収率 26%) 20

【0498】

【数86】

^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4)

δ 8.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.16-8.02 (m, 1H), 7.96-7.73 (m, 3H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 1H), 7.09-6.89 (m, 1H); LC-MS (ES+) 460.16 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 7.28 分. 30

(実施例 87)

[2-(2,4-ジクロロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-87): THF 中に調製した (収率 16%)

【0499】

【数87】

^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 8.81 (d,

$J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 8.29 分. 40

(実施例 88)

[2-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-88): THF 中に調製した (収率 33%)

【0500】

【数88】

¹HNMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.06-7.84 (m, 3H), 7.81-7.63 (m, 3H), 7.48-7.16 (m, 2H); LC-MS (ES+) 476.16 (M+H); HPLC-方法C, R_t 19.28分.

(実施例 89)

(4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-89): 黄色固体としてNMP中に調製した (収率79%)。

10

【0501】

【数89】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (s, 1H), 10.8 (s, br, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.82 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.17 (M+H); HPLC-方法A, R_t 3.14分.

(実施例 90)

20

(1H-インダゾール-3-イル) - [8-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-90): 溶媒としてTHFを使用して調製し、TFA塩として表題化合物を得た (収率23%)。

【0502】

【数90】

HPLC-方法 A, R_t 2.97

分 (95%); ¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 12.9 (1H, bs), 11.0 - 10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.50 (8H, s), 7.30 (1H, m), 6.90 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 436.2 (M+H).

30

(実施例 91)

(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [8-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-91): 溶媒としてTHFを使用して調製し、TFA塩として表題化合物を得た (収率23%)。

【0503】

【数91】

HPLC-方法 A, R_t

3.10 分. (99%); ¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 13.0 (1H, bs), 11.0 - 10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.50 (7H, m), 7.35 (1H, m), 7.25 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 454.2 (M+H).

40

(実施例 92)

(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [8-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-92): 溶媒としてTHFを使用して調製し、TFA塩として表題化合物を得た (98mg、収率58%)。

【0504】

50

【数 9 2】

HPLC-方法

A, R_t 3.20 分 (92%); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 13.45 (1H, bs), 11.0 - 10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.60 (5H, m), 7.50 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.95 (1H, m) 4.0 (3H, s); MS (m/z) 454.2 (M+H).

(実施例 9 3)

(5, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-3-イル) - [8-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I-9 3): 溶媒として THF を使用して調製し、TFA 塩として表題化合物を得た (収率 36%)。

【0 5 0 5】

【数 9 3】

HPLC-方法 A, R_t

3.27 分. (95%); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 13.65 (1H, bs), 11.0 - 10.7 (1H, bs), 8.22 (1H, m), 7.75-7.60 (5H, m), 7.40 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 472.2 (M+H).

20

(実施例 9 4)

[2-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-キナゾリン-4-イル] - (5, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-3-イル) - アミン (I I-9 4): DMF 中に調製した。

【0 5 0 6】

【数 9 4】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.62 (br s, 1H, 11.06-10.71 (m, 1H), 8.16-7.70 (m, 4H), 7.60-7.09 (m, 3H); LC-MS (ES+) 409.14 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.89 分.

30

(実施例 9 5)

[2-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-3-イル) - アミン (I I-9 5): THF 中に調製した。

【0 5 0 7】

【数 9 5】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.35 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 8.07-7.60 (m, 4H), 7.53-7.10 (m, 2H). LC-MS (ES+) 453.15 (M+H); HPLC-方法 D, R_t 3.63 分.

40

(実施例 9 6 [2-(4-アミノ-2-クロロ-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-3-イル) - アミン (I I-9 6)) 化合物 I I-9 5 (8 mg、0.018 mmol) および塩化スズ二水和物 (22 mg、0.1 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液を、100°C にて 24 時間加熱した。この反応物を、EtOAc (10 mL) で希釈し、1N NaOH 溶液 (2×10 mL)、ブラインで洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥して、粗生成物を得た。シルカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 1~3% MeOH で溶出) によって

50

、精製を行った。表題の化合物を、淡黄色固体（1.2 mg、16%収率）として単離した。

【0508】

【数96】

LC-MS (ES+) 423.12 (M+H),

HPLC- 方法 C, R_t 13.78 分.

(実施例97 (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II-97))

34%収率で調製した。

【0509】

【数97】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ

1.58 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.54 (m, 2H),

7.63 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H),

7.85 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.09 (s, 1H);

EI-MS 410.2 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 3.05 分.

(実施例98 (1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II-98))

黄色固体としてDMF中で調製した (37%収率)。

【0510】

【数98】

^1H NMR (500

MHz, DMSO- d_6) δ 13.1 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73

(d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.90

(d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.65

(t, 1H), 7.47 (dd, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 407.18 (M+H);

HPLC- 方法 A, R_t 2.77 分.

(実施例99 (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II-99))

DMF中で調製した (45%収率)。

【0511】

【数99】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 13.5 (s, br, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.49

(d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80

(m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H) ppm.

MS (ES+) 407.16 (M+H), (ES-) 405.16 (M-H); HPLC- 方法 A,

R_t 2.80 分.

(実施例100 (6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル) - 50

[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II-100))

DMF中で調製した (11%収率)。

【0512】

【数100】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-

d6) δ13.2 (s, br, 1H), 10.8 (s, br, 1H), 8.57 (d, 1H),
7.95 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.65 (m, 2H),
7.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H, buried by DMSO), 2.20 (s, 3H)
ppm. LC-MS (ES+) 435.22 (M+H), (ES-) 433.25 (M-H); HPLC-
方法 A, R_t 2.94 分 .

10

(実施例101 (6-オキソ-5-フェニル-5,6-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c] ピリダジン-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン II-101)

DMF中で調製した (6%収率)。

【0513】

【数101】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ12.6 (s, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.40 (s, 3H), 7.22 (s, 2H), 6.61 (s, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 500.21 (M+H), (ES-) 498.16 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.00 分 .

20

(実施例103 [6-メチル-2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-103))

MS 412.13 (M+H); HPLC-方法 E R_t 1.248 分。

【0514】

(実施例104 (5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-[6-メチル-2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン (II-104))

MS 402.12 (M+H); HPLC-方法 E、R_t 1.188 分。

【0515】

(実施例105 [6-エチル-2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-105))

MS 364.14 (M+H); HPLC-方法 E、R_t 1.112 分。

【0516】

(実施例106 [2-(2-クロロフェニル)-ピリド [2,3-d] ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-106))

【0517】

【数102】

40

¹HNMR

(500 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.73-7.47

(m, 7H), 6.72 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). MS: (M+H) 337.02.

HPLC- 方法 A, R_t 2.783 分 .

(実施例 107 (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル] - アミン (II-107))

68%収率で調製した。

【0518】

【数103】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.16 (t, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 10.22 (br. s, 1H), 12.99 (br. s, 1H); EI-MS 414.2 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 2.92 分 .

(実施例 108 (1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリド [2,3-d] ピリミジン-4-イル] - アミン (II-108)) 20

HPLC-方法A、R_t 2.78分。(95%);

【0519】

【数104】

¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 12.95 (1H, bs), 11.45 δ 11.15 (1H, bs), 9.20 (2H, m), 7.85-7.70 (2H, m), 7.70-7.55 (4H, m), 7.50 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.05 (1H, m); MS (m/z) 407.03 (M+H). 30

(実施例 109 (5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリド [2,3-d] ピリミジン-4-イル] - アミン (II-109))

黄色のジ-TFA塩 (25%収率)。HPLC (方法A) 3.10分。(95%);

【0520】

【数105】

¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 13.8-13.6 (1H, bs), 11.4 - 11.2 (1H, bs), 9.15 (2H, m), 7.85-7.75 (2H, m), 7.75-7.62 (3H, m), 7.32 (2H, m); MS (m/z) 442.98 (M+H). 40

(実施例 110 [2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド [2,3-d] ピリミジン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-110))

アミノニコチン酸および2-塩化クロロベンゾイルから調製して、ジ-TFA塩 (28%収率)として表題の化合物を得た。HPLC-方法A、R_t 2.85分。(95%);

【0521】

【数106】

¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz):

12.90 (1H, s), 11.10 - 10.90 (1H, bs), 9.05 (2H, m),
7.75-7.60 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.45-7.25 (5H, m), 6.95
(1H, m); MS (m/z) 372.99 (M+H).

(実施例 111 (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロオクタピリミジン-4-イル] - アミン (II-111))

43%収率で調製した。

【0522】

【数107】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.46 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.05 (br s, 1H); EI-MS 456.2 (M+H); HPLC- 方法 C, R_t 11.93 分 .

(実施例 112 [2-(2-クロロ-フェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル] - (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-112))

67%収率で調製した。

【0523】

【数108】

¹HNMR (500MHz, .

DMSO-d₆) δ 2.18 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 7.24 (td, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.49 (td, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 10.50 (br. s, 1H), 13.06 (br. s, 1H); EI-MS 380.1 (M+1); HPLC- 方法 C, R_t 9.68 分 .

(実施例 113 (1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル] - アミン (II-113))

37%収率で調製した。

【0524】

【数109】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆)

δ 2.65 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 10.37 (br. s, 1H), 12.91 (br. s, 1H); EI-MS 396.1 (M+H); HPLC- 方法 B, R_t 9.88 分 .

(実施例 114 (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル] - アミン (II-114))

10

20

30

40

50

イル] - アミン (I I - 1 1 4))

40%収率で調製した。

【0525】

【数110】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.15 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 6.99 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.21 (br. s, 1H), 13.40 (br. s, 1H); EI-MS 414.1 (M+H); HPLC- 方法 C, R_t 9.99 分 .

10

(実施例 1 1 5 (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル] - アミン (I I - 1 1 5))

方法Cに従って52%収率で調製した。

【0526】

【数111】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.16 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.16 (br. s, 1H), 13.55 (br. s, 1H); EI-MS 432.1 (M+H); HPLC- 方法 C, R_t 10.09 分 .

20

(実施例 1 1 6 [2-(2-クロロ-フェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (I I - 1 1 6))

56%収率で調製した。

【0527】

【数112】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.16 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 10.39 (br. s, 1H), 12.91 (s, 1H); EI-MS 362.1 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.09 分 .

30

(実施例 1 1 7 [2-(2-クロロ-フェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル] - (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (I I - 1 1 7))

63%収率で調製した。

【0528】

【数113】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.15 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 7.01 (td, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.51

40

(d, 1H), 7.55 (d, 1H), 10.35 (br. s, 1H), 13.45 (br. s, 1H); EI-MS 380.1 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t R_t 3.15 分 .

(実施例 118 [2-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-118))

60%収率で調製した。

【0529】

【数114】

¹HNMR (500MHz,

10

DMSO-d₆) δ 2.18 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 10.35 (br. s, 1H), 13.45 (br. s, 1H); EI-MS 398.1 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t R_t 3.24 分 .

(実施例 119 (1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-シクロオクタピリミジン-4-イル]-アミン (II-119))

36%収率で調製した。

【0530】

【数115】

¹HNMR (500MHz,

20

DMSO-d₆) δ 1.47 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 10.52 (m, 1H), 12.97 (br. s, 1H); EI-MS 438.2 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 3.37 分 .

30

(実施例 120 (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-シクロオクタピリミジン-4-イル]-アミン (II-120))

40%収率で調製した。

【0531】

【数116】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.46 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 7.00 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.49 (br s, 1H); EI-MS 456.1 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.43 分 .

40

(実施例 121 (5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-シクロオクタピリミジン-4-イル]-アミン (II-121))

48%収率で調製した。

【0532】

50

【数 1 1 7】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.46 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.62 (br. s, 1H); EI-MS 475.1 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 3.52 分 .

(実施例 1 2 2 [6-シクロヘキシル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-(1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I I-1 2 2)) 10

4 5 % 収率で調製した。

【0 5 3 3】

【数 1 1 8】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.61 (1H, br m), 7.08 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.35 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.50 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.66 (3H, m), 7.72 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.0 (1H, br), 9.87 (1H, br) ppm; HPLC- 方法 D, R_t 3.57 分; LC-MS 438.17 (M+H) $^+$ 20

(実施例 1 2 3 [6-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-(1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I I-1 2 3))

8 % 収率で調製した。

【0 5 3 4】

【数 1 1 9】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (3H, m), 7.37 (1H, m), 7.43 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.55 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.65 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.19 (2H, m), 8.70 (1H, d, $J=8.5$ Hz) ppm; HPLC- 方法 D, R_t 4.93 分; LC-MS 450.13 (M+H) $^+$ 40

(実施例 1 2 4 (6-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I I-1 2 4))

黄色固体として DMF 中で調製した (8 7 % 収率)。

【0 5 3 5】

【数 1 2 0】

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.21 (dd, 1H), 6.84 (td, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 424.15 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.05 分 .

(実施例 125 3-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (II-125) 化合物 II-79 (100 mg、0.21 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、MeOH (1 mL)、DIEA (54 μL、0.31 mmol) および PdCl₂(dppf) (4 mg、0.005 mmol) を加えた。このフラスコを、CO で 3 回洗い流し、次いで、CO バルーンを充填した。この反応混合物を、80 °C にて 14 時間加熱し、次いで水中に注いだ。得られた沈殿物を収集し、そして水で洗浄した。次いで、この粗生成物を、最初にフラッシュカラム (シルカゲル、ヘキサン中 50 % 酢酸エチル)、次いで分取 HPLC によって精製して、黄色固体として II-125 (32 %) を得た。

10

【0536】

【数121】

¹H NMR (500 MHz,

20

DMSO-d₆) δ 13.3 (s, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm; LC-MS (ES+) 464.13 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.12 分 .

(実施例 208 (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(2-ナフチル-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II-208))

【0537】

【数122】

30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.95 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); MS 352.2 (M+H).

(実施例 209 [2-(2-クロロフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-イル]-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-214))

4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリミジン (100 mg、0.36 mmol) および 7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (108 mg、0.72 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TF A 塩 (93 mg、46 % 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、R_t 3.04 分 ;

40

【0538】

【数123】

¹H NMR (DMSO,

500 MHz): δ 13.67 (1H, s), 11.40-11.25 (1H, bs), 9.35-9.25 (2H, m), 7.95 (1H, m), 7.80-7.47 (5H, m), 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m); MS (m/z), MH⁺ 391.1.

(実施例 210 [2-(2-クロロフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-イル]-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-215))

4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリミジン (100 mg、0.36 mmol) および 5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (108 mg、0.72 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA 塩 (45 mg、22% 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、R_t 3.00 分;

【0539】

【数124】

¹H NMR

(DMSO, 500 MHz): δ 13.0 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.15-9.05 (2H, m), 7.70 (1H, m), 7.60-7.30 (6H, m), 7.20 (1H, m); MS (m/z), MH⁺ 391.1.

20

(実施例 211 [2-(2-クロロフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-イル]-(5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-216))

4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリミジン (100 mg、0.36 mmol) および 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (112 mg、0.66 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA 塩 (130 mg、62% 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、R_t 3.12 分;

30

【0540】

【数125】

¹H NMR (DMSO, 500 MHz): 13.80-13.60 (1H, bs), 11.30-11.10 (1H, bs), 9.20-9.10 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.60-7.30 (6H, m); MS (m/z), MH⁺ 409.1.

(実施例 212 [2-(2-クロロフェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-(1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-217))

4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン (100 mg、0.36 mmol) および 1H-インダゾール-3-イルアミン (88 mg、0.66 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA 塩 (72 mg、33% 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、R_t 3.21 分;

40

【0541】

【数126】

¹H NMR (DMSO, 500 MHz): δ

12.95 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m), 7.00 (1H, m); MS (m/z), MH⁺ 373.1.

(実施例 2 1 3 [2-(2-クロロフェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I I-2 1 8))

4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン (1 0 0 mg、0. 3 6 mmol) および 7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (1 0 8 mg、0. 7 2 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA 塩 (4 8. 7 mg、2 2 % 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、R_t 3. 3 5 分;

【0 5 4 2】

【数 1 2 7】

¹H NMR

(DMSO, 500 MHz): δ 12.95 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.70-7.35 (5H, m), 7.25 (1H, m), 6.95 (1H, m); MS (m/z), MH⁺ 391.08.

20

(実施例 2 1 4 [2-(2-クロロフェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I I-2 1 9))

4-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (1 0 8 mg、0. 7 2 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA 塩 (5 7. 2 mg、2 6 % 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、R_t 3. 2 7 分;

【0 5 4 3】

【数 1 2 8】

30

¹H NMR

(DMSO, 500 MHz): δ 13.05 (1H, s), 10.95 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m), 7.25 (1H, m); MS (m/z), MH⁺ 391.1.

(実施例 2 1 5 [2-(2-クロロフェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-(5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I I-2 2 0))

4-クロロ-2-(2-クロロ-7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (1 1 2 mg、0. 6 6 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA 塩 (5 7. 2 mg、2 6 % 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、R_t 3. 4 5 分;

【0 5 4 4】

【数 1 2 9】

40

¹H NMR

(DMSO, 500 MHz): δ 13.65 (1H, s), 11.0 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.50 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m); MS (m/z), MH⁺ 409.1.

(実施例 2 1 6 6-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (A 1))

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.4 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 5.45 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 152.03 (M+H); HPLC-方法 A、R_t 2.0 10
0 分。

【0 5 4 5】

(実施例 2 1 7 5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (A 2))

【0 5 4 6】

【数 1 3 0】

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.3 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (m, 1H); 7.08 (m, 1H), 5.29 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 152.01 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 1.93 分 . 20

(実施例 2 1 8 5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (A 3))

【0 5 4 7】

【数 1 3 1】

¹H NMR

(500 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (dd, J=2.0, 8.45Hz, 1H), 7.04-6.87 (m, 1H); LC-MS (ES+) 169.95 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 2.94 分 . 30

(実施例 2 1 9 7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (A 4))

【0 5 4 8】

【数 1 3 2】

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 11.8 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.40 (s, 2H) ppm; LCMS (ES+) 152.01 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.00 分 . 40

(実施例 2 2 0 7-フルオロ-6-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イルアミン (A 5))

【0 5 4 9】

【数 1 3 3】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.5 (s, 1H), 7.75

(d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.85 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 220.0

(M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.899 分 .

(実施例 2 2 1 6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イルアミン (A 6))

【0550】

【数134】

¹H-NMR (500

MHz, DMSO) δ 11.5 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (s, 1H),
7.00 (d, 1H), 5.45 (br s, 1H) ppm; MS (FIA) 213.8 (M+H);
HPLC- 方法 A, R_t 2.441 分 .

(実施例 222 4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (A7))

【0551】

10

【数135】

¹H-NMR

(500 MHz, DMSO) δ 11.7 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (d,
1H), 6.7 (br, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.20 (br s, 2H) ppm; MS
(FIA) 152.0 (M+H); 方法 A, R_t 2.256 分 .

(実施例 223 5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イルアミン (A8))

【0552】

20

【数136】

¹H-NMR (500

MHz, DMSO) δ 11.55 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (d,
1H), 7.20 (d, 1H), 5.45 (br s, 2H) ppm; MS (FIA) 213.8
(M+H); 方法 A, R_t 2.451 分 .

(実施例 224 5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (A9))

【0553】

【数137】

¹H-NMR (500

30

MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.45 (d, 1H),
6.15 (br s, 1H) ppm; 方法 A, R_t 2.184 分 .

(実施例 225 4-ピロール-1-イル-1H-インダゾール-3-イルアミン (A10))

【0554】

【数138】

¹H-

40

NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.20 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.75
(m, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.30 (d, 1H) ppm; 方法 A, R_t
2.625 分 .

(実施例 226 4-クロロ-5, 6-ジメチル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン (B1))

調製して、75%収率で無色油状物を得た。

【0555】

【数139】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 287.0 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.891 分 .

(実施例 227 4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-5,6-ジメチルピリミジン (B2))

調製して、71%収率で黄色-橙色油状物を得た。

【0556】

10

【数140】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 253.0 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 4.156 分 .

(実施例 228 4-クロロ-6-メチル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン (B3))

調製して、68%収率で淡黄色の油状物を得た。

【0557】

20

【数141】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.54 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 273.0 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.746 分 .

(実施例 229 4-クロロ-6-シクロヘキシル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン (B4))

調製して、22%収率で黄色油状物を得た。

【0558】

30

【数142】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (m, 2H), 7.57 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (m, 2H) ppm; MS (FIA) 341.0 (M+H).

(実施例 230 4-クロロ-6-フェニル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン (B5))

調製して、53%収率で黄色油状物を得た。

【0559】

40

【数143】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (dd, $J=7.9$, 1.6 Hz, 2H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47 (m, 3H) ppm; MS (FIA) 335.0 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 4.393 分 .

50

(実施例 231 4-クロロ-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5, 6ジメチル-
ピリミジン (B6))

調製して、91%収率で白色固体を得た。

【0560】

【数144】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=8.3$, 2.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 287, 289 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 4.140 分 .

10

(実施例 232 4-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-2-(2-トリフルオロ
メチルフェニル)-ピリミジン (B7))

調製して、52%収率で黄色油状物を得た。

【0561】

【数145】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)
 δ 7.75 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H),
7.36 (m, 2H) ppm; MS (FIA) 369.1 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t
4.426 分 .

20

(実施例 233 4-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-2-(2-トリフルオ
ロメチルフェニル)-ピリミジン (B8))

調製して、95%収率で黄色油状物を得た。

【0562】

【数146】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)
 δ 8.24 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.7$
Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.5$ Hz, 1H),
7.53 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz,
1H), 7.13 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 353.0 (M+H).

30

(実施例 234) 4-クロロ-6-ピリジン-2-イル-2-(2-トリフルオロメチ
ルフェニル)-ピリミジン (B9) : 調製して、50%の収率で淡黄色固体を得る。

【0563】

【数147】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (m,
1H), 8.48 (dd, $J=7.9$, 0.8 Hz, 1H), 8.38 (d, $J=2.3$ Hz,
1H), 7.84 (m, 3H), 7.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.6$
Hz, 1H), 7.38 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 336.0 (M+H); HPLC-
方法 A, R_t 4.575 分.

40

(実施例 235) 6-ベンジル-4-クロロ-2-(2-トリフルオロメチルフェニ
ル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン (B10) :

【0564】

【数148】

50

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 1H); 7.55 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.80 (t, 2H) ppm;
LCMS (ES+) 404.17 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.18分。

(実施例 236) 7-ベンジル-4-クロロ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン (B11):
【0565】
【数149】

10

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.79 (t, 2H) ppm. MS (ES+) 404.18 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.12分。

(実施例 237) 4-クロロ-2-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン (B12):
【0566】
【数150】

20

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.20-8.05 (m, 2H), 8.05-7.82 (m, 2H), 7.71-7.51 (m, 2H). LC-MS (ES+) 327.09 (M+H). HPLC-方法 D, R_t 4.56分。

(実施例 238) 4-クロロ-2-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン (B13): LC-MS (ES+) 342.97 (M+H). HPLC-方法 D、 R_t 4.91分。

30

【0567】

(実施例 239) 4-クロロ-2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-キナゾリン (B14): LC-MS (ES+) 319.98 (M+H). HPLC-方法 D、 R_t 4.45分。

【0568】

(実施例 240) 4-クロロ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン (B15): 57%の収率で調製した。白色固体。

【0569】

【数151】

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.94 (m, 3H), 8.15 (dd, 1H), 8.20 (td, 1H), 8.37 (m, 1H); EI-MS 308.9 (M).

40

(実施例 241) 4-クロロ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン (B16): 22%の収率で調製した。

【0570】

【数152】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.19 (m, H), 3.01 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.71 (d, 1H). EI-MS 299.0 (M+H).

(実施例 2 4 2) 4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン (B 1 7) : 方法 C に従って、82%の収率で調製され、白色固体を得た。

【0 5 7 1】

【数 1 5 3】

10

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.67 (m 4H), 1.87 (m 2H), 3.02 (m 4H), 7.28 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.65 (m, 1H); EI-MS 293.0 (M+1).

(実施例 2 4 3) 4-クロロ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタピリミジン (B 1 8) : 38%の収率で調製され、褐色油状物を得た。

【0 5 7 2】

【数 1 5 4】

$^1\text{H-NMR}$

20

(500MHz, CDCl_3) δ 1.35 (m 2H), 1.41 (m 2H), 1.76 (m 4H), 2.96 (m, 4H), 7.48 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 (d, 1H); EI-MS 341.0 (M+1).

(実施例 2 4 4) 4-クロロ-8-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン (B 1 9) : 8-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン (1.0 g、3.12 mmol)、塩酸トリエチルアミン (472 mg、3.43 mmol)、および POCl_3 から調製した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製で、白色固体を得た (89%収率)。HPLC-方法 A、Rt 4.10 分、(98%)、MS (m/z) 258.08 (M+H).

30

【0 5 7 3】

(実施例 2 4 5) 2-(4-クロロキナゾリン-2-イル)-ベンズニトリル (B 2 0) : 調製して1.5%の収率で黄色固体を得た。

【0 5 7 4】

【数 1 5 5】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.07 (不純物), 7.94 (t, 1H), 7.92 (不純物), 7.86 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.65 (不純物), 7.54 (不純物), 7.49 (t, 1H), 4.2 (不純物), 1.05 (不純物) ppm; MS (LC/MS) 266.05 (M+H); HPLC-方法 A, Rt 3.88 分。

40

(実施例 2 4 6) 6-メチル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3H-ピリミジン-4-オン (D 3) : 調製して50%の収率で黄色固体を得た。

【0 5 7 5】

【数 1 5 6】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 6.3 (s, 1H), 2.21 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 255.0 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.578分。

(実施例 247) 6-シクロヘキシル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3H-ピリジン-4-オン (D4) : 調製して54%の収率で灰白色固体を得た。

【0576】

【数157】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.9 (br s, 1H), 7.9 (m, 4H), 6.3 (s, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.9 (m, 5H), 1.4 (m, 5H) ppm; MS (FIA) 323.1 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.842分。

10

(実施例 248) 2-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン (D10) :

【0577】

【数158】

$^1\text{HNMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.25 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91-7.72 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H). LC-MS (ES+) 325.01 (M+H). HPLC-方法 D, R_t 3.29分。

20

(実施例 249) 2-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン (D14) :

【0578】

【数159】

$^1\text{HNMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, 8.0Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 2H). LC-MS (ES+) 309.06 (M+H). HPLC-方法 D, R_t 2.88分。

30

(実施例 250) 2-(4-ニトロ-2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン (D15) : LC-MS (ES+) 302.03 (M+H)。HPLC-方法 D、 R_t 2.81分。

【0579】

(実施例 251) 2-(5-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン (D17) :

40

【0580】

【数160】

$^1\text{HNMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, R_t J=8.05Hz, 1H), 7.96 (dd, J=5.05, 8.55Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.66-7.46 (m, 3H). LC-MS (ES+) 309.14 (M+H). HPLC-方法 D, R_t 2.90分。

(実施例 252) (1H-インダゾール-3-イル)-(2-フェニルキナゾリン- 50

4-イル)-アミン (III-1) : DMF中、方法Aによって調製して70mg (50%収率)を淡黄色固体として得た。

【0581】

【数161】

^1H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 13.1 (s, br, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76 (br, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.86 (t, 1H) ppm. MS (ES+) 338.07 (M+H); (ES-) 336.11 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 2.88分。

10

(実施例253) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-アミン (III-7) : 方法Aに従って調製した。

【0582】

【数162】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1

(s, br, 1H), 8.70 (s, br, 1H), 8.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.54 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (s, br, 4H); MS 306.1 (M+H).

20

(実施例254) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル)-アミン (III-8) : MS 320.48 (M+H); HPLC-方法E、 R_t 1.124分。

【0583】

(実施例255) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-ピリジン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-9) : 黄色固体、mp 286~289°C、

【0584】

【数163】

^1H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.89 (2H, m), 8.32 (2H, d), 8.70 (1H, d), 8.78 (2H, d), 10.56 (1H, br s), 12.30 (1H, br s); IR (固体) 1620, 1598, 1571, 1554, 1483, 1413, 1370, 1328; MS 303.2 (M+H)⁺

30

(実施例256) (7-クロロ-2-ピリジン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-28) :

40

【0585】

【数164】

^1H NMR (DMSO-d₆) δ

2.35 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.73 (1H, d), 8.79 (2H, d), 10.69 (1H, s), 12.33 (1H, s); MS m/z 337.2 (M+H)⁺.

(実施例257) (6-クロロ-2-ピリジン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-29) :

50

【0586】

【数165】

 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ

2.31 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.30 (2H, d),
8.80 (2H, d), 8.91 (1H, s), 10.63 (1H, s), 12.29 (1H, s);

MS 337.2 (M+H) $^+$.

(実施例258) (2-シクロヘキシル-キナゾリン-4-イル) - (5-メチル-2
H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III-30):

10

【0587】

【数166】

 ^1H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H,

s), 1.70 (3H, m), 1.87 (2H, d), 1.99 (2H, d), 2.95 (1H,
t), 6.72 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.96 (1H,
s), 8.83 (1H, s), 11.95 (1H, s), 12.70 (1H, s); MS 308.4
(M+H) $^+$.

(実施例259) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニル-キ
ナゾリン-4-イル) - アミン (III-31):

20

【0588】

【数167】

mp 246°C; ^1H NMR (400MHz)

δ 2.35 (3H, s), 6.70 (1H, br s), 7.51-7.57 (4H, m), 7.83-
7.84 (2H, d), 8.47-8.50 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.4 (1H,
s), 12.2 (1H, bs); IR (固体) 3696, 3680, 2972, 2922,
2865; MS 302.1 (M+H) $^+$.

30

(実施例260) [2-(4-ヨードフェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メ
チル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III-32):

【0589】

【数168】

 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.34

(3H, s), 6.72 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.84 (2H, d), 7.93
(2H, d), 8.23 (2H, d), 8.65 (1H, s), 10.44 (1H, s), 12.24
(1H, s); MS 428.5 (M+H) $^+$.

40

(実施例261) [2-(3,4-ジクロロフェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III-33): オキシ塩化リン (4 mL) 中の 2-(3,4-ジクロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン (1 g、3.43 mmol) 懸濁液を、110°Cで3時間攪拌した。溶媒をエバポレーションによって除去し、その残渣を、注意深く冷飽和NaHCO₃水溶液で処理した。得られた固体を濾過によって集め、そしてエーテルで洗浄して、4-クロロ-2-(3,5-ジクロロフェニル)-キナゾリンを白色固体として得た (993 mg、93%)。THF (30 mL) 中の上記の化合物 (400 mg、1.29 mmol) に、3-アミノ-5-メチルピラゾール (396 mg、2.58 mmol) を添加し、そして得られた混合物を65°Cで一晩加熱した。溶媒をエバポレートして、その残渣を酢酸エチルで粉碎し、濾過し、

50

そして最小量のエタノールで洗浄して、化合物 I I I - 3 3 を白色固体として得た (3 1 1 m g、6 5 %)

【0 5 9 0】

【数 1 6 9】

mp 274°C; ^1H NMR (DMSO) δ

2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.84 (1H, d),
7.96 (2H, d), 8.39 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, d),
10.51 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (固体) 1619, 1600,
1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS
370.5 (M+H)⁺.

10

(実施例 2 6 2) [2 - (4 - ブロモフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 3 4) :

【0 5 9 1】

【数 1 7 0】

mp 262-265°C; ^1H

NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.55 (1H, m),
7.74 (2H, d), 7.83 (2H, m), 8.40 (2H, d), 8.65 (1H, d),
10.44 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (固体) 1603, 1579,
1546, 1484, 1408, 1365; MS 380.1/382.1 (M+H)⁺.

20

(実施例 2 6 3) [2 - (4 - クロロフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 3 5) :

【0 5 9 2】

【数 1 7 1】

mp >300°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.53-7.62 (3H, m),
7.84 (2H, d), 8.47 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.44 (1H, s),
12.26 (1H, s); IR (固体) 1628, 1608, 1584, 1546, 1489,
1408, 1369, 1169; MS 336.2 (M+H)⁺.

30

(実施例 2 6 4) [2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 3 6) :

【0 5 9 3】

【数 1 7 2】

mp 228°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.96 (1H, d), 8.21
(3H, m), 8.56 (1H, d), 8.60 (2H, d), 10.51 (1H, s), 12.30
(1H, s); IR (固体) 1546, 1331, 802, 763, 729, 658, 652;
MS 370.5 (M+H)⁺.

40

(実施例 2 6 5) [2 - (4 - シアノフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 3 7) :

【0 5 9 4】

【数 1 7 3】

50

mp 263°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.88 (2H, s), 8.04 (2H, d), 8.63 (2H, d), 8.67 (1H, s), 10.52 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR (固体) 1739, 1436, 1366, 1229, 1217; MS 327.2 (M+H)+.

(実施例 266) [2-(3-ヨードフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-38):

【0595】

10

【数174】

mp 234-235°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.85 (3H, m), 8.47 (1H, m), 8.65 (1H, m), 8.86

(1H, s), 10.49 (1H, s), 12.28 (1H, br s); IR (固体)

1560, 1541, 1469, 1360; MS 428.1 (M+H)+.

(実施例 267) [2-(4-エチルスルファニルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-39): 20

【0596】

【数175】

mp 229-231°C;

¹H NMR (DMSO) δ 1.29 (3H, t), 2.35 (3H, s), 3.07 (2H, q), 6.76 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.51 (1H, m), 7.81 (2H, m), 8.41 (2H, d), 8.64 (1H, d), 10.38 (1H, s), 12.24 (1H, br s); IR (固体) 1587, 1574, 1555, 1531, 1484, 1412, 1369; MS 362.1 (M+H)+.

30

(実施例 268) (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルキナゾリン-4-イル)-アミン (III-40):

【0597】

【数176】

mp 218-219°C; ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 0.70-0.80 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.45-7.55 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR (solid) 1624, 1605, 1591, 1572, 1561, 1533, 1479, 1439, 1419, 1361, 1327, 997, 828, 803, 780, 762, 710; MS 328.2 (M+H)+.

40

(実施例 269) [2-(4-tert-ブチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-41):

【0598】

【数177】

mp >300°C; ^1H NMR

(DMSO- d_6) δ 1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 6.79 (1H, s),
 7.55 (3H, d), 7.85 (2H, d), 8.39 (2H, d), 8.62 (1H, d),
 10.35 (1H, s), 12.22 (1H, s); IR (固体) 1603, 1599,
 1577, 1561, 1535, 1481, 1409, 1371, 1359, 998, 841, 825,
 766, 757; MS 358.3 (M+H) $^+$.

(実施例 270) [2-(4-クロロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-シ
 クロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-42):

10

【0599】

【数178】

 ^1H NMR (DMSO-

d_6) δ 0.77 (4H, br m), 2.05 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.60
 (1H, d), 7.85 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.65
 (1H, s), 10.51 (1H, s), 12.33 (1H, s); MS 362.1 (M+H) $^+$.

(実施例 271) (2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-キナゾリン-4-
 イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-43):

20

【0600】

【数179】

 ^1H NMR (DMSO) δ

2.33 (3H, s), 6.13 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.11 (1H, d),
 7.80 (1H, t), 7.94 (1H, s), 8.09 (3H, m), 8.25 (1H, d),
 10.34 (1H, s), 12.21 (1H, s); MS 346.5 (M+H) $^+$.

(実施例 272) [2-(4-ジメチルアミノフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(
 5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-44):

30

【0601】

【数180】

 ^1H NMR (DMSO-

d_6) δ 2.02 (6H, s), 2.39 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.71 (1H,
 d), 7.98 (2H, s), 8.04 (2H, d), 8.33 (2H, d), 8.67 (1H,
 s), 11.82 (1H, s), 12.72 (1H, s); MS 345.3 (M+H) $^+$.

(実施例 273) [2-(3-メトキシフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-
 メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-45):

40

【0602】

【数181】

mp 226°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 2.34 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.21
 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.79 (1H, t), 8.02 (3H, m), 8.14
 (1H, s), 8.79 (1H, d), 10.39 (1H, s), 12.22 (1H, s); IR
 (solid) 1599, 1572, 1538, 1478, 1427, 1359, 833, 761,
 661; MS 332.2 (M+H) $^+$.

50

(実施例 275) (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3, 4-ジクロロフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (III-46) :

【0603】

【数182】

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 0.86 (2H, d), 1.02 (2H, d), 1.69 (1H, m),
6.56 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.84 (4H, m), 8.40 (1H, d),
8.58 (1H, s), 8.64 (1H, s), 10.53 (1H, s), 12.36 (1H, s);
MS 396.0 (M+H)⁺.

10

(実施例 276) (2-ビフェニル-4-イル-キナゾリン-4-イル) - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III-47) : THF : 水 (1 : 1.4 mL) 中の [2-(4-ブロモフェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III-34) (196 mg、0.51 mmol) およびフェニル硼酸 (75 mg、0.62 mmol) の混合物に、Na₂CO₃ (219 mg、2.06 mmol)、トリフェニルホスフィン (9 mg、1/15 mol %) および酢酸パラジウム (1 mg、1 : 135 mol %) を添加した。得られた混合物を、80 °Cで一晩加熱して、溶媒をエバポレートして、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン : MeOH の勾配) によって精製して、黄色固体 (99 mg、51 %)

20

【0604】

【数183】

¹H NMR

(DMSO) δ 2.37 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.39-7.57 (4H, m),
7.73-7.87 (6H, m), 8.57 (2H, d), 8.67 (1H, d), 10.42 (1H,
s), 12.27 (1H, s); MS 378.2 (M+H)⁺.

(実施例 277) [2-(4-エチニルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III-48) : DMF (2 mL) 中の [2-(4-ブロモフェニル)-キナゾロイン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III-34) (114 mg、0.3 mmol) およびトリメチルシリルアセチレン (147 mg、1.5 mmol) の混合物に、CuI (1.1 mg、1 : 50 mol %)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.2 mg、1 : 50 mol %) およびトリエチルアミン (121 mg、0.36 mmol) を添加した。得られた混合物を、120 °Cで一晩加熱し、溶媒をエバポレートした。残渣を、酢酸エチル中で粉碎し、そして得られた沈殿を濾過によって集めた。集めた固体を、THF (3 mL) 中に懸濁して、TBAF (THF 中 1 M、1.1 当量) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌して、そして溶媒をエバポレートした。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM : MeOH の勾配) によって精製して、白色固体として III-48 を得た (68 mg、70 %) :

30

【0605】

【数184】

¹H NMR

(DMSO) δ 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)⁺.

50

(実施例 278) [2-(3-エチニルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-49):

【0606】

【数185】

mp 204-207°C; ^1H

NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 4.28 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.55-7.63 (3H, m), 7.83-7.87 (2H, m), 8.49 (1H, d), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d), 10.46 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR

10

(固体) 1598, 1574, 1541, 1489, 1474, 1422, 1365; MS

326.1 (M+H)+.

(実施例 279) [2-(3-メチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-50): A POCl_3 (60 mL、644 mmol) および N, N-ジメチルアニリン (8 mL、63.1 mmol) 中の 1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (10.0 g、61.7 mmol) の懸濁液を還流下で 2 時間加熱した。過剰の POCl_3 を減圧中で除去し、残渣を氷へと注ぎ、そして得られる沈殿物を濾過によって集めた。粗固体生成物 2, 4-ジクロロキナゾリン (6.5 g、53% 収率) を水で洗浄して、さらに精製することなく次の工程で使用するために減圧下で乾燥した。2, 4-ジクロロキナゾリン (3.3 g、16.6 mmol) の無水エタノール (150 mL) 溶液に、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (3.2 g、32.9 mmol) を添加し、得られる混合物を室温で 4 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過によって集め、エタノールで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、4.0 g (93% 収率) の (2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得、この化合物を、さらに精製することなく次の工程で使用した。(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン (50 mg、0.19 mmol) の DMF (1.0 mL) 溶液に、m-トリルイロボン酸 (0.38 mmol)、2 M の Na_2CO_3 (0.96 mmol) および、トリトブチルホスフィン (0.19 mmol) を添加した。フラスコに窒素を流し、そして触媒 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.011 mmol) を一度に添加した。次いで、反応混合物を 80°C で 10 時間加熱し、室温まで冷却し、そして水 (2 mL) へと注いだ。得られた沈殿物を濾過によって集め、水で洗浄し、そして、HPLC によって精製し、淡黄色固体として III-50 を得た (61 mg、75%):

20

30

【0607】

【数186】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (br s, 1H), 10.4

(br s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H),

7.78 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 1H),

40

6.80 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS 316.1 (M+H).

(実施例 280) [2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-51):

【0608】

【数187】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ12.3 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H),
 7.95 (d, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (t, 1H),
 6.59 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 338.1 (M+H).

(実施例 281) [2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-52):

【0609】

【数188】

10

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ12.4 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.65 (d,
 1H), 8.50 (d, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m,
 1H), 6.62 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 354.1 (M+H).

(実施例 282) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-トリフ
 ルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (III-53):

【0610】

【数189】

20

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ12.2 (br, 1H), 10.45 (br, 1H),
 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2
 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.6 Hz,
 1H), 6.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
 6.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.03 (s, 3H); MS
 370.2 (M+H).

30

(実施例 283) [2-(3-シアノフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチ
 ル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-54):

【0611】

【数190】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ9.01 (s, 1H), 8.96 (m, 2H), 8.28 (d, J = 7.3
 Hz, 1H), 8.16 (s, br, 2H), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88
 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.58 (s, 3H); MS 327.1 (M+H).

40

(実施例 284) [2-(3-イソプロピルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-
 メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-55):

【0612】

【数191】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ8.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26

(s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.81 (t, br, 1H), 7.67 (m, 2H),
6.88 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (d, J =
6.9 Hz, 6H); MS 344.2 (M+H).

(実施例 285) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-ピリジン-3-イル-キナゾリン-4-イル) - アミン (III-56):

【0613】

【数192】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

10

δ 9.50 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.4
Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.77 (m,
1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.28 (s,
3H); MS 303.1 (M+H).

(実施例 286) [2-(3-アセチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III-57):

【0614】

【数193】

¹H NMR (500 MHz,

20

DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.42
(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (m,
2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, br, 1H), 6.60 (s,
1H), 2.49 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); MS 344.1 (M+H).

(実施例 287) [2-(3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III-58):

【0615】

【数194】

30

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (s, br, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.63
(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.58 (t,
J = 6.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.26 (s, 3H); MS 438.1
(M+H).

(実施例 288) [2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III-59):

【0616】

【数195】

40

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H),
8.17 (s, br, 1H), 7.95 (s, br, 1H), 7.89 (s, br, 1H),
7.62 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.60 (s, 2H),
2.28 (s, 3H); MS 332.1 (M+H).

(実施例 289) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-フェノキシフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (III-60):

50

【0617】

【数196】

mp 231-

232°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.21 (3H, s), 6.59 (1H, s),
 7.10-7.22 (4H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m),
 7.81 (2H, s), 8.09 (1H, s), 8.27 (1H, m), 8.64 (1H, m),
 10.40 (1H, s), 12.20 (1H, s); IR (固体); IR (固体)
 1589, 1560, 1541, 1536, 1484, 1360, 1227; MS 394.7 (M+H) $^+$.

10

(実施例290) (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-
 フェノキシフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (III-61):

【0618】

【数197】

mp 193-

195°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.67 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.87
 (1H, m), 6.56 (1H, s), 7.06-7.20 (4H, m), 7.40-7.43 (2H,
 m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.81 (2H, s), 8.11 (1H, s), 8.27
 (1H, m), 8.63 (1H, m), 10.43 (1H, s), 12.26 (1H, s); IR
 (固体); IR (固体) 1589, 1574, 1527, 1483, 1369, 1226;
 MS 420.7 (M+H) $^+$.

20

(実施例291) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-チオフエン-3-
 イル)-キナゾリン-4-イル) - アミン (III-62):

【0619】

【数198】

 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 11.78 (s, br, 1H), 8.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.68 (s,
 1H), 7.98 (dd, J = 7.9, 7.5 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.81
 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.30 (s,
 3H); MS 308.1 (M+H).

30

(実施例292) (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - (2H-ピラゾール-3-
 イル) - アミン (III-63):

【0620】

【数199】

mp 247-249°C; ^1H NMR (DMSO) δ 6.99 (1H, br

s), 7.49-7.58 (5H, m), 7.81 (1H, br s), 7.83 (2H, m),
 8.47-8.49 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.54 (1H, s), 12.59
 (1H, s); IR (固体) 3145, 2922, 1622, 1597; MS 288.2
 (M+H) $^+$.

40

(実施例293) (2H-ピラゾール-3-イル) - (2-ピリジン-4-イル)-キナゾ
 リン-4-イル) - アミン (III-64):

【0621】

【数200】

mp 285-286°C; ^1H NMR (DMSO) δ 6.99

(1H, br s), 7.65 (1H, m), 7.81-7.94 (3H, m), 8.3-8.35
(2H, m), 8.73 (1H, d), 8.84-8.90 (2H, m), 10.76 (1H, s),

12.6 (1H, s); IR (固体) 3180, 2972, 1600, 1574; MS 289.2
(M+H) $^+$.

(実施例 294) (5-エチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニル-キナ
ゾリン-4-イル) - アミン (III-65):

10

【0622】

【数201】

mp 221-222°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 1.31 (3H, t), 2.68 (2H, d), 6.80 (1H, s), 7.50-
7.60 (4H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 10.44
(1H, s), 12.27 (1H, s); IR (固体) 3190, 1622, 1595, 1575,
1533, 1482, 1441, 1420, 1403, 1361, 758, 711; MS 316.2
(M+H) $^+$.

20

(実施例 295) (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - (5-プロピル-2H-ピ
ラゾール-3-イル) - アミン (III-66):

【0623】

【数202】

mp 204-205°C; ^1H NMR (DMSO-

d_6) δ 1.02 (3H, t), 1.66-1.75 (2H, m), 2.69 (2H, t), 6.80
(1H, s), 7.45-7.60 (4H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.45-8.50
(2H, m), 8.65 (1H, d), 10.39 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR
(固体) 1621, 1560, 1572, 1533, 1479, 1441, 1421, 1363,
1328, 999, 827, 808, 763, 709, 697; MS 330.2 (M+H) $^+$.

30

(実施例 296) (5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニル
-キナゾリン-4-イル) - アミン (III-67):

【0624】

【数203】

mp 218-219°C; ^1H NMR

(DMSO- d_6) δ 1.36 (6H, d), 3.05 (1H, m), 6.86 (1H, s),
7.48-7.59 (4H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.49-8.58 (2H, m),
8.66 (1H, d), 10.47 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (固体)
3173, 2968, 1619, 1593, 1573, 1533, 1478, 1438, 1413,
1398, 1363, 1329, 995, 822, 798, 761, 707, 666, 659; MS
330.2 (M+H) $^+$.

40

(実施例 297) (5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェ
ニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (III-68):

【0625】

【数204】

mp 136-137°C; ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 1.38 (9H, s), 6.87 (1H, br s), 7.51-7.57 (4H, m), 7.84-7.85 (2H, m), 8.49-8.51 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.21 (1H, br s); IR (固体) 3162, 2963, 1621, 1590, 1572; MS 344.2(M+H)⁺.

(実施例 298) (5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-ピリジン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-69):

10

【0626】

【数205】

mp >300°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 1.38 (9H, s), 6.82 (1H, br s), 7.63 (1H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 8.32-8.33 (2H, d), 8.69 (1H, d), 8.75-8.76 (2H, d), 10.60 (1H, s), 12.31 (1H, br s); IR (固体) 3683, 3149, 2963, 1621; MS 345.2(M+H)⁺.

20

(実施例 299) (5-シクロペンチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-70):

【0627】

【数206】

mp 240-241°C; ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 1.68-1.89 (6H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.89 (2H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.67 (1H, d), 10.52 (1H, s), 12.26 (1H, s); IR (固体) 2957, 1621, 1591, 1571, 1531, 1476, 1438, 1405, 1370, 1325, 999, 951, 801, 775, 761, 747, 710695, 668, 654; MS 356.2(M+H)⁺.

30

(実施例 300) (5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-71):

【0628】

【数207】

mp 207-209°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 7.38-7.40 (1H, m), 7.50-7.58 (6H, m), 7.82-7.88 (4H, m), 8.51 (2H, m), 8.67 (1H, s), 10.58 (1H, s), 13.11 (1H, br s); IR (固体) 3345, 3108, 1627, 1612; MS 364.2(M+H)⁺.

40

(実施例 301) (5-カルボキシ-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-72): (5-メトキシカルボニル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-73) (THF 6 mL 中に 345 mg、1 mmol) を NaOH (1 M、4.0 mL) で処理して、50°C で 5 時間攪拌し、室温まで冷却し、そして 1 M HCl で中和した。この混合物を減圧下で濃縮して、THF を除去し、次いで水で希釈し、生じた沈殿物を濾過

50

した。残渣固体を80℃で、減圧下で乾燥して、オフホワイトの固体としてIII-72 (312mg、94%)を得た：mp 289-291℃ (dec.) ;

【0629】

【数208】

¹H NMR (DMSO) δ 7.45 (1H, br s), 7.50-7.60 (5H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 8.60-8.70 (1H, d), 10.70 (1H, s), 13.00-13.80 (2H, br s); IR (固体) 1699, 1624, 1607, 1570, 1539, 1506, 1486, 1398, 1333, 1256, 1177, 1004, 827, 764, 705; MS 332.3 (M+H)⁺.

10

(実施例302) (5-メトキシカルボニル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-73) :

【0630】

【数209】

mp 271-273℃; ¹H

NMR (DMSO) δ 3.95 (3H, s), 7.50-7.65 (5H, m), 7.80-7.98 (2H, m), 8.40-8.50 (2H, m), 8.65-8.73 (1H, m), 10.80 (1H, s), 13.80 (1H, s); IR (固体) 3359, 1720, 1624, 1597, 1561, 1538, 1500, 1475, 1435, 1410, 1358, 1329, 1283, 1261, 1146, 1125, 1018, 1010, 944, 827, 806, 780, 763, 703, 690, 670; MS 346.3 (M+H)⁺.

20

(実施例303) (5-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-74) : (5-メトキシカルボニル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-73) (345mg、1mmol) の無水THF (10mL) 中の溶液をホウ化水素リチウム (125mg、5.75mmol) で、65℃において5時間処理した。この混合物を室温まで冷却し、次いで2M HClおよび酢酸エチルと合わせた。炭酸水素ナトリウム固体を添加して、pH8にし、生じた混合物を酢酸エチルで抽出した。この抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、メタノール-ジクロロメタン勾配) による精製で、III-74をオフホワイト固体 (95mg、30%) として得た :

30

【0631】

【数210】

mp 238-239℃; ¹H NMR

(DMSO) δ 4.58 (2H, d, CH₂), 5.35 (1H, s, OH), 6.94 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.48-8.54 (2H, m), 8.69 (1H, 1H), 10.40 (1H, s), 12.48 (1H, s); IR (固体) 1652, 1621, 1603, 1575, 1558, 1539, 1532, 1480, 1373, 1320, 1276, 1175, 1057, 1037, 1007, 951, 865, 843, 793, 780, 7124; MS 318.2 (M+H)⁺.

40

(実施例304) (5-メトキシメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-75) :

【0632】

【数211】

50

mp 190-191°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 3.34 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.50-7.62 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.65 (1H, br s), 10.50 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (固体) 3177, 1606, 1589, 1530, 1479, 1441, 1406, 1374, 1363, 1329, 1152, 1099, 999, 954, 834, 813, 766, 707, 691; MS 332.3 (M+H)⁺.

(実施例 305) [5-(3-ヒドロキシプロパ-1-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-76): (5-ベンジルオキシプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-78) (200 mg、0.46 mmol) のトルエン (4 mL) およびアセトニトリル (8 mL) 中の溶液をヨウ化トリメチルシリル (0.64 mL、4.6 mmol) と、55°Cにおいて3時間攪拌して、琥珀色の溶液を得た。この混合物を酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。生じた層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、メタノール-ジクロロメタン勾配) による精製で、黄色のオイル (115 mg) を得た。ジクロロメタンを用いて粉碎し、75°Cにおいて減圧下で、乾燥させたオフホワイト固体 (83 mg、52%) として III-76 を得た:

【0633】

【数212】

mp

164-165°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.80-1.90 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.59 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.48-8.53 (2H, m), 8.63 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (固体) 1622, 1587, 1574, 1562, 1528, 1480, 1440, 1421, 1368, 1329, 1173, 1052, 1030, 1006, 952, 833, 762, 734, 706, 690, 671, 665; MS 346.0 (M+H)⁺.

30

(実施例 306) [5-(3-メトキシプロパ-1-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-77):

【0634】

【数213】

mp 169-170°C; ¹H

NMR (DMSO-d₆) δ 1.86-1.97 (2H, m), 2.75 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.45 (2H, t), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.67 (1H, d), 10.30 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (固体) 1620, 1591, 1572, 1532, 1476, 1425, 1408, 1373, 1326, 1117, 1003, 831, 764, 714, 695; MS 360.3 (M+H)⁺.

40

(実施例 307) [5-(3-ベンジルオキシプロパ-1-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-78):

【0635】

【数214】

50

mp 177-178°C;

^1H NMR (DMSO) δ 1.92-2.03 (2H, m), 3.76-3.85 (2H, m),
3.52-3.62 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.28-7.40
(5H, m), 7.46-7.58 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.47-8.52
(2H, m), 8.66 (1H, d), 10.45 (1H, s); IR (固体) 1621,
1591, 1562, 1532, 1479, 1454, 1426, 1408, 1374, 1101,
1006, 835, 766, 738, 712, 696; MS 436.3(M+H)⁺.

(実施例 308) [5-(3-アミノプロプ-1-イル)-2H-ピラゾール-3-イル] - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (III-79): [5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロプ-1-イル)-2H-ピラゾール-3-イル] - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (III-80) (250 mg、0.56 mmol) にジクロロメタン (3 mL) 中の溶液を、0°CにおいてTFA (2 mL) で処理した。この混合物を室温まで温めて、次いで減圧下で濃縮した。この残渣を、ジクロロメタン (3×5 mL) およびエーテルで粉砕して、濃縮し、次いでジクロロメタンを用いて粉砕して、TFA塩を結晶化した。生じた固体を濾過により回収し、エタノール (3 mL) と水 (3 mL) の混合物中に溶解した。炭酸カリウムを一部加えて、pH 8にし、次いでこの混合物を結晶化させた。この生成物を濾過によって回収し、80°Cにおいて減圧下で乾燥して、III-79をオフホワイト粉末 (122 mg、63%) として得た:

【0636】

【数215】

mp 205-207°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 1.68-1.83 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.45-8.53 (2H,

m), 8.65 (1H, d), 10.45 (1H, br s); IR (固体) 1621,

1598, 1568, 1533, 1484, 1414, 1364, 1327, 1169, 1030,

951, 830, 776, 764, 705, 677; MS 345.3(M+H)⁺.

30

(実施例 309) [5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロプ-1-イル)-2H-ピラゾール-3-イル] - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (III-80):

【0637】

【数216】

mp 199-200°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.37 (9H, s), 1.71-1.82
(2H, m), 2.67 (2H, t), 3.00-3.11 (2H, m), 7.81 (1H, s),
7.99 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.48-
8.52 (2H, m), 8.63 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.26 (1H, m);
IR (固体) 2953, 1687, 1622, 1594, 1573, 1535, 1481,
1441, 1419, 1364, 1327, 1281, 1252, 1166, 1070, 1028,
998, 951, 848, 807, 768, 740, 728, 710, 693; MS 445.3
(M+H)⁺.

40

50

(実施例 3 1 0) (5-イソプロピルカルバモイル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (I I I-81):

【0638】

【数217】

^1H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 4.13 (m, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.0, 7.7$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 11.41 (br. s, 1H); EI-MS 373.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 14.09

10

分

(実施例 3 1 1) (5-アリルカルバモイル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (I I I-82):

【0639】

【数218】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆)

δ 4.02 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 7.45 (br. s, 1H), 7.60 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.43 (m 2H), 8.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.84 (br. s, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 371.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 13.67 分 .

20

(実施例 3 1 2) [5-(2-メトキシエチルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (I I I-83):

【0640】

【数219】

^1H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 3.32 (s, 3H), 3.48 (m, 4H), 7.36 (br. s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.41 (dd, $J = 1.4, 7.0$, 2H), 8.70 (m, 2H), 11.30 (br. s, 1H); EI-MS 389.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 12.37

分

30

(実施例 3 1 3) (5-ベンジルカルバモイル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (I I I-84):

【0641】

【数220】

40

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.43 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.23 (br. s, 2H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC- 方法 C, R_t 16.76 分 .

(実施例 3 1 4) (5-シクロヘキシルカルバモイル-2 H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (I I I - 8 5) : 10
 【0 6 4 2】
 【数 2 2 1】

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 1.16 (m, 1H), 1.34 (m, 4H), 1.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 2.2, 5.4, 8.2 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.43 (dd, J = 1.4, 7.2 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 413.5 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 17.18 分 . 20

(実施例 3 1 5) (5-ジエチルカルバモイル-2 H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (I I I - 8 6) :
 【0 6 4 3】
 【数 2 2 2】

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 1.18 (br. s, 3H), 1.25 (br. s, 3H), 3.49 (br. s, 2H), 3.69 (b. s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.37 (br. s, 1H); EI-MS 387.2 (M+H); HPLC- 方法 C, R_t 14.50 分 30

(実施例 3 1 6) [5-(ベンジル-メチル-カルバモイル)-2 H-ピラゾール-3-イル] - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (I I I - 8 7) :
 【0 6 4 4】
 【数 2 2 3】 40

¹H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.26 (m, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.75 (m, 1H), 11.2 (br. s, 1H); EI-MS 435.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 16.77 分 .

(実施例 3 1 7) (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - (5-プロピルカルバモイル-2 H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I - 8 8) : 50

【 0 6 4 5 】

【 数 2 2 4 】

¹H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 3.24 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 7.39 (br. s, 1H), 7.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.71 (br. t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.61 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 373.3 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 13.51 分 .

10

(実施例 3 1 8) [5 - (エチル-イソプロピル-カルバモイル) - 2 H-ピラゾール-3-イル] - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (I I I - 8 9) :

【 0 6 4 6 】

【 数 2 2 5 】

¹H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 7.53 (br. s, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.23 (br. d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 401.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 15.51 分 .

20

(実施例 3 1 9) (5-シクロプロピルカルバモイル-2 H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (I I I - 9 0) :

【 0 6 4 7 】

【 数 2 2 6 】

¹H NMR (500MHz,

30

DMSO-d₆) δ 0.60 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 7.34 (br. s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.63 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 11.35 (br. s, 1H); EI-MS 371.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 12.64 分 .

(実施例 3 2 0) (5-イソブチルカルバモイル-2 H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (I I I - 9 1) :

【 0 6 4 8 】

【 数 2 2 7 】

40

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.88 (m, 1H), 3.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.64 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.44 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 2H), 8.62 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 11.33 (br. s, 1H); EI-MS 387.2 (M+H); HPLC- 方法C, R_t 14.70 分 .

10

(実施例 3 2 1) { 5 - [(3 S) - 3 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 9 3) :

【 0 6 4 9 】

【 数 2 2 8 】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.00 (m, 2H),

2.12 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.45 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 3.2, 9.3 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.38 (br. s, 1H); EI-MS 429.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 13.84 分

20

(実施例 3 2 2) (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - m - トリルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 9 4) :

【 0 6 5 0 】

【 数 2 2 9 】

¹H NMR

30

(500MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (s, 3H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 7H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 2.0, 7.9 Hz, 2H), 8.71 (m, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.31 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 17.11 分 .

(実施例 3 2 3) (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - p - トリルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 9 5) :

40

【 0 6 5 1 】

【 数 2 3 0 】

¹H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 2.30 (s, 3H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (m, 5H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 1.8, 7.0 Hz, 2H), 8.72 (m, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.36 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 16.95 分

50

(実施例 3 2 4) (5-メチルカルバモイル-2 H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (I I I-96):

【0652】

【数231】

^1H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 2.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 7.31 (br. s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.59 (br. s, 1H), 8.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 11.30 (br. s, 1H); EI-MS 345.1 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 11.02 分 .

10

(実施例 3 2 5) [5-(モルホリン-4-カルボニル)-2 H-ピラゾール-3-イル]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (I I I-97):

【0653】

【数232】

^1H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 3.33 (m, 4H), 3.83 (m 4H), 7.34 (br. s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 8.43 (m, 2H), 8.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.56 (s, 1H); EI-MS 401.2 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.68 分 .

20

(実施例 3 2 6) [5-(1-メチルピペラジン-4-カルバモイル)-2 H-ピラゾール-3-イル]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (I I I-98):

【0654】

【数233】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.25 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.87 (m 4H), 7.33 (br. s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.87 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 8.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.30 (s, 1H); EI-MS 414.2 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.38 分 .

30

(実施例 3 2 7) [5-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル-2 H-ピラゾール-3-イル)]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (I I I-99):

【0655】

【数234】

^1H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 3.36 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.83 (m, 2H), 8.50 (m, 4H), 10.52 (br. s, 1H), 13.25 (s, 1H); EI-MS 375.1 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.51 分 .

40

(実施例 3 2 8) (5-カルバモイル-2 H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (I I I-100): 5-(2-フェニル-キナゾリン-4-イルアミノ)-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (270 mg、0.63 mmol) の DMF (20 mL) 中の溶液に、アンモニアの 1, 4-ジオキサン溶液 (0.5 M、10 mL) を添加した。生じた

50

混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒濃縮後に、残渣を水(20ml)に添加した。生じた沈殿物を回収して、III-100を黄色固体(168mg、80%)として得た。

【0656】

【数235】

^1H NMR

(500MHz, DMSO- d_6) δ 7.77-7.51 (m, 6H), 7.86 (br s, 2H),
8.11 (m, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.63 (m, 1H), 10.52 (s, 1H),
11.25 (s, 1H); EI-MS 331.1 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 2.52
分

10

(実施例329) (4-ブロモ-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-101): 方法Aに従って調製して、黄色固体を得た。

【0657】

【数236】

mp 189°C; ^1H NMR (DMSO-

d_6) δ 7.44-7.46 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.87 (2H, d), 8.15
(1H, s), 8.31-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, d), 10.08 (1H, s),
13.13 (1H, s); IR (固体) 3286, 2969, 1738, 1632; MS
366.2/368.2 (M+H) $^+$.

20

(実施例330) (4-ブロモ-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-102):

【0658】

【数237】

mp 183-185°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 2.33 (3H, br s), 7.44-7.46 (3H, m), 7.57 (1H,
m), 7.84-7.87 (2H, m), 8.31-8.34 (2H, m), 8.48 (1H, d),
10.05 (1H, s), 12.91 (1H, br s); IR (固体) 3362, 3065,
2831, 1619, 1578; MS 380.2/382.2 (M+H) $^+$.

30

(実施例331) (4-シアノ-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-103):

【0659】

【数238】

mp >250°C; ^1H NMR (DMSO)

δ 7.47-7.49 (3H, m), 7.64 (1H, m), 7.91 (2H, m), 8.40-
8.43 (2H, m), 8.53 (1H, d), 8.71 (1H, d), 10.61 (1H, s),
13.60 (1H, s); IR (固体) 3277, 3069, 2855, 2231, 1625;
MS 313.2 (M+H) $^+$.

40

(実施例332) 5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-モルホリン-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-104):

【0660】

【数239】

mp 223-224°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.26(3H, s), 3.65(4H, m), 3.75(4H, m), 6.44(1H, s), 7.12(1H, d), 7.33(1H, d), 7.56(1H, t), 8.37(1H, d), 10.01(1H, s), 12.13(1H, br s); IR (固体) 1621, 1578, 1537, 1475, 1434, 1385; MS 311.0 (M+H)⁺.

(実施例 333) 5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-105):

10

【0661】

【数240】

mp 179-181°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.26(3H, s), 2.74 (4H, br s), 3.71(4H, br s), 6.43(1H, s), 7.08(1H, t), 7.30(1H, d), 7.53(1H, t), 8.34(1H, d), 9.50(1H, s), 12.08(1H, br s); IR (固体) 2853, 1619, 1603, 1566, 1549, 1539; MS 310.0 (M+H)⁺

(実施例 334) [2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-

20

【0662】

【数241】

mp 148-150°C;

¹H NMR (DMSO) δ 1.06(3H, d), 1.03(2H, m), 1.51-1.70(3H, m), 2.26(3H, s), 2.86(2H, m), 4.73(2H, d), 6.44(1H, s), 7.06(1H, d), 7.29(1H, d), 7.52(1H, t), 8.32(1H, d), 9.92(1H, s), 12.09(1H, br s); IR (固体) 2917, 2840, 1629, 1593, 1562, 1546, 1486; MS 323.0 (M+H)⁺.

30

(実施例 335) [2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-

【0663】

【数242】

mp 105-107°C;

¹H NMR (DMSO) δ 2.21(3H, s), 2.26(3H, s), 2.34(4H, m), 3.75(4H, m), 6.45(1H, s), 7.09(1H, t), 7.31(1H, d), 7.54(1H, t), 8.34(1H, d), 9.96(1H, s), 12.12(1H, br s); IR (固体) 2934, 2844, 2804, 1620, 1593, 1572, 1536, 1476; MS 324.0 (M+H)⁺.

40

(実施例 336) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-ピペリジン-1-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン (III-108):

【0664】

【数243】

mp 294°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 1.45-1.58 (4H, m), 1.63 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.79

50

(4H, m), 6.45 (1H, br s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d),
7.52 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.92 (1H, s), 12.11 (1H, br
s); IR (固体) 2929, 2847, 1632, 1591, 1500, 1482, 1437,
1382; MS 309.3 (M+H)⁺.

(実施例 337) (2-アゼパン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル
-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-109):

【0665】

【数244】

mp 269°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 1.50 (4H, br s), 1.76 (4H, br s), 2.25 (3H, s), 3.78
(4H, t), 6.55 (1H, br s), 7.03 (1H, t), 7.28 (1H, d),
7.50 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.92 (1H, s), 12.09 (1H, br
s); IR (固体) 3427, 2963, 2927, 2909, 2872, 2850, 1623,
1595, 1586, 1568, 1504, 1486, 1468, 1386, 1427; MS 323.3
(M+H)⁺.

10

(実施例 338) [2-(4-(2-ヒドロキシエチルピペリジン-1-イル)-キナゾ
リン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-1
10):

20

【0666】

【数245】

mp 175°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.08 (2H, m), 1.38 (2H,
m), 1.57-1.83 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.85 (2H, t), 3.47
(2H, m), 4.38 (1H, t), 4.75 (2H, d), 6.45 (1H, br s),
7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.32 (1H, d),
9.93 (1H, s), 12.12 (1H, br s); IR (固体) 3365, 3073,
2972, 2868, 1622, 1604, 1586, 1568, 1486, 1463, 1440,
1394; MS 353.2 (M+H)⁺.

30

(実施例 339) (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(4-
メチルピペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (III-111):
tert-ブタノール (3.0 mL) 中、(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-
イル)-(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-アミン (118 mg、0.41 mmol)
の溶液に、4-メチルピペリジン (0.49 mL、4.1 mmol) を添加し、そ
してこの反応混合物を一晩加熱還流した。この反応混合物を真空中で濃縮し、そして残渣を
EtOH:水 (1:3、4 mL) の混合物に溶解した。炭酸カリウム (57 mg、0.4
1 mmol) を添加し、そして混合物を室温で2時間攪拌した。生じた懸濁液を濾過し、
水で洗浄し (×2回)、そしてEt₂Oでリンスし (×2回)、白色固体としてIII-
111 (123 mg、85%) を得た。

40

【0667】

【数246】

mp 190°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 0.66 (2H, s), 0.93 (5H, br s), 1.07 (2H, d), 1.66 (3H, s), 1.91 (1H, s), 2.85 (2H, t), 4.72 (2H, d), 6.33 (1H, s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.31 (1H, d), 9.95 (1H, s), 12.18 (1H, br s); IR (固体) 2925, 2852, 1622, 1590, 1581, 1558, 1494, 1481, 1453, 1435, 1394; MS 349.2 (M+H)⁺.

10

(実施例 340) [2-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]デカ-8-イル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-112):

【0668】

【数247】

mp 191°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.65 (4H, s), 2.26 (3H, s), 3.90 (4H, s), 3.93 (4H, s), 6.43 (1H, br s), 7.09 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.54 (1H, t), 8.35 (1H, d), 9.99 (1H, br s), 12.13 (1H, br s); IR (固体) 3069, 2964, 2927, 2868, 1618, 1581, 1568, 1540, 1495, 1481, 1435, 1390; MS 367.3 (M+H)⁺.

20

(実施例 341) [2-(4-シクロペンチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-113):

【0669】

【数248】

mp 191°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.33 (2H, d), 1.65 (4H, s), 1.87 (2H, d), 2.20 (1H, s), 2.26 (3H, s), 2.49 (2H, s), 3.00 (2H, t), 3.36 (2H, s), 4.61 (2H, d), 6.45 (1H, br s), 7.07 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.52 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.94 (1H, br s), 12.12 (1H, br s); IR (固体) 3371, 2943, 1622, 1600, 1581, 1545, 1509, 1463, 1440, 1390; MS 378.2 (M+H)⁺.

30

(実施例 342) [2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III-114):

40

【0670】

【数249】

mp 123°C;

¹H NMR (DMSO) δ 1.34 (2H, d), 1.80 (2H, d), 2.26 (3H, s), 3.24 (2H, t), 3.72 (1H, br s), 4.39 (2H, d), 4.70 (1H, d), 6.44 (1H, br s), 7.07 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.53

(1H, t), 8.33 (1H, d), 9.94 (1H, br s), 12.11 (1H, br s);
 IR (固体) 3265, 3151, 2927, 2863, 1622, 1600, 1572,
 1540, 1504, 1476, 1440, 1390, 1349, 1066, 1098; MS 325.3
 (M+H)⁺.

(実施例 3 4 3) (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I I - 1 1 5) :

【0 6 7 1】

10

【数 2 5 0】

mp 131°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.64 (2H, q), 0.93
 (2H, q), 1.68 (2H, d), 1.83-1.97 (3H, m), 3.20-3.45 (2H,
 m), 4.69 (2H, d), 5.11 (1H, s), 6.37 (1H, br s), 7.08
 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.31 (3H, t), 7.49 (2H, d), 7.53
 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.98 (1H, br s), 12.18 (1H, br s);
 IR (固体) 3362, 2952, 2934, 2911, 2870, 2825, 1618,
 1584, 1570, 1559, 1536, 1481, 1459, 1431, 1372, 1336,
 1213, 994; MS 427.6 (M+H)⁺.

20

(実施例 3 4 4) (5-シクロプロピル 2 H-ピラゾール-3-イル) - [2-(1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I I - 1 1 6) : 方法 E ~ I に従って調製し、オフホワイトの固体を得た :

【0 6 7 2】

【数 2 5 1】

mp 237°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.79 (2H, s), 1.00
 (2H, d), 1.99 (1H, m), 4.92 (4H, d), 6.72 (1H, br s),
 7.13 (1H, t), 7.33 (2H, s), 7.30-7.48 (3H, m), 7.58 (1H,
 t), 8.40 (1H, d), 10.12 (1H, s), 12.17 (1H, s); IR
 (固体) 3449, 3318, 2850, 1623, 1595, 1577, 1541, 1509,
 1482, 1432, 1391, 1359, 1141, 1027, 877, 814; MS 369.4
 (M+H)⁺.

30

(実施例 3 4 5) (2-アゼパン-1-イル) - キナゾリン-4-イル] - (5-シクロプロピル 2 H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I - 1 1 7) :

【0 6 7 3】

40

【数 2 5 2】

mp 199-
 200°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.60-0.70 (2H, m), 0.90-1.00
 (2H, m), 1.45-1.57 (4H, m), 1.70-1.85 (4H, m), 1.88-1.97
 (1H, m), 3.75-3.87 (4H, m), 6.42 (1H, s), 7.02 (1H, t),
 7.27 (1H, d), 7.49 (1H, t), 8.29 (1H, d), 9.91 (1H, s),
 12.19 (1H, br s); IR (固体) 2929, 1624, 1595, 1581,

1563, 1542, 1498, 1482, 1440, 1426, 1397, 1356, 1305,
1000, 825, 754; MS 349.2 (M+H)⁺.

(実施例 346) (5-シクロプロピル 2 H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I I - 118) :

【0674】

【数253】

mp 182-184°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.75 (2H, d), 1.02 (2H, d), 1.96 (1H, m), 2.89 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.94 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.21 (4H, d), 7.37 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.36 (1H, d), 10.05 (1H, s), 12.23 (1H, br s); IR (固体) 1621, 1581, 1560, 1537, 1479, 1456, 1426, 1396, 1374, 1341, 1222; MS 383.3 (M+H)⁺.

10

(実施例 347) (5-シクロプロピル 2 H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2, 3-ジヒドロインドール-1-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I I - 119) :

【0675】

【数254】

mp 150-153°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.74 (2H, d), 0.98 (2H, d), 1.96 (1H, m), 3.15 (2H, t), 4.25 (2H, t), 6.45 (1H, br s), 6.88 (1H, t), 7.09 (1H, t), 7.20 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.65 (1H, t), 8.43 (2H, br s), 10.09 (1H, s), 12.28 (1H, br s); IR (固体) 1621, 1588, 1577, 1564, 1537, 1487, 1455, 1425, 1386, 1259; MS 369.3 (M+H)⁺.

20

30

(実施例 348) (5-シクロプロピル 2 H-ピラゾール-3-イル) - [2-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I I - 120) :

【0676】

【数255】

mp 142°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.67 (2H, d), 0.96 (2H, d), 1.10 (2H, q), 1.55-1.70 (3H, m), 1.91 (1H, m), 2.85 (2H, t), 3.28 (2H, s), 4.48 (1H, s), 4.76 (2H, d), 6.34 (1H, s), 7.06 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.31 (1H, d), 9.96 (1H, s), 12.19 (1H, s); IR (固形) 3363, 3000, 2927, 2854, 1618, 1604, 1573, 1536, 1509, 1477, 1436, 1395, 1354, 1314, 1241, 1186, 1091, 995, 941, 823; MS 365.8 (M+H)⁺.

40

(実施例 349) (5-シクロプロピル 2 H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3, 4-ジヒドロ-2 H-キノリン-1-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I I - 121) :

50

【0677】

【数256】

mp 137-145°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.55 (2H, d), 0.88 (2H, d), 1.78 (1H, m), 1.92 (2H, t), 2.75 (2H, t), 4.04 (2H, t), 6.20 (1H, br s), 6.97 (1H, t), 7.14 (1H, m), 7.19 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.61 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.43 (1H, d), 10.04 (1H, s), 12.21 (1H, br s); IR (固体) 1622, 1572, 1539, 1493, 1454, 1420, 1373, 1249; MS 383.3 (M+H) $^+$.

10

(実施例350) (5-メトキシカルボニル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ピペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (III-122):

【0678】

【数257】

 ^1H NMR

(500MHz, CDCl_3) δ 1.7-1.8 (6H, m), δ 3.8 (4H, m), δ 3.9 (3H, s), δ 5.5 (1H, s), δ 7.15 (1H, t), δ 7.4 (1H, d), δ 7.6 (1H, t), δ 8.0 (1H, d). HPLC- 方法 B, (95% H_2O で開始) R_t 7.4 分; MS (ES+) 353.24 (M+H).

20

(実施例351) [5-(ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-イル] - [2-(ピペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (III-123):

【0679】

【数258】

HPLC- 方法 B, (95% H_2O で開始 :0.1% TFA) R_t 8.0 分; MS (ES+) 406.30, (ES-) 404.30.

30

(実施例352) (5-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ピペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (III-124):、III-122 (10.0 mg、0.028 mmol) の THF (6 mL) 溶液に、周囲の温度で、 LiAlH_4 の 1M THF 溶液 (0.05 mL、0.05 mmol) をゆっくりと添加した。15分後にこの溶液を、水および 1N HCl でクエンチした。この産物を水層から EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残渣を、分取 HPLC で精製し、III-124 (4.0 mg、44%) を得た。

【0680】

【数259】

HPLC-

方法 B, (95% H_2O で開始 :0.1% TFA) R_t 6.1 分; MS (ES+) 325.13 (M+H), (ES-) 323.13 (M-H).

40

(実施例353) (5-カルバモイル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ピペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (III-125): 2.0M NH_3 / MeOH (100 mL) 中の III-122 (1.5 g、4.3 mmol) の溶液を、110°C で2日間加熱した。暗褐色の反応混合物を真空中で濃縮し、粘性の油状物を

50

得た。これをカラムクロマトグラフィーにより精製して収率 0.7 g (50%) の III-125 を得た。

【0681】

【数260】

^1H NMR (500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_3$) δ 1.6

(4H, m), δ 1.7 (2H, m), δ 3.3 (1H, s), δ 3.8 (4H, m), δ 5.5

(1H, s), δ 7.15 (1H, t), δ 7.45 (1H, d), δ 7.55 (1H, t), δ

8.0 (1H, d); HPLC- 方法 B, (95% H_2O で開始 :0.1%

TFA) R_t 5.9 分 ; MS (ES+) 338.13, (ES-) 336.15.

10

(実施例 354) (5-カルバモイル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(4-メチルピペリジン-1-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (III-126) :

【0682】

【数261】

HPLC- 方法 B, (95% H_2O で開始 :0.1% TFA) R_t 6.4

分 ; MS (ES+) 352.19, (ES-) 350.20.

(実施例 355) (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - (2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) - アミン (III-127) :

20

【0683】

【数262】

^1H NMR

(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.7 (s, 1H), 10.3 (s, br, 1H), 7.90

(d, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 2.99

(m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.95 (br, 4H) ppm; MS (ES+) 378.24

(M+H); (ES-) 376.23 (M-H); HPLC- 方法 A, R_t 3.04 分 .

30

(実施例 356) (2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) - (5-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (III-128) :

【0684】

【数263】

^1H

NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.4 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H),

8.13 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (d, 1H),

7.50 (t, 1H), 7.35 (dd, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.72 (m, 2H),

1.90 (s, br, 4H) ppm; MS (ES+) 410.24 (M+H); (ES-) 408.23

(M-H); HPLC- 方法 A, R_t 3.19 分 .

40

(実施例 357) (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (III-129) :

【0685】

【数264】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

d6) δ 13.6 (s, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (t, 2H), 7.22 (dd, 1H), 6.99 (td, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 356.20 (M+H); HPLC- 方法 A R_t 3.00 分 .

(実施例 358) (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (III-130) :

【0686】

10

【数265】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

d6) δ 13.2 (s, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.28 (td, 1H) ppm. MS (ES+) 356.20 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.00 分 .

(実施例 359) (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (III-131) :

20

【0687】

【数266】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

d6) δ 13.7 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 4H) ppm. MS (ES+): m/e= 374.17 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.07 分 .

(実施例 360) (1H-インダゾール-3-イル) - [2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (III-132) :

30

【0688】

【数267】

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d6) δ 7.06 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 11.04 (br. s, 1H), 12.97 (s, 1H); EI-MS 406.1 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 3.15 分 .

40

(実施例 361) (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - (1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - アミン (III-133) :

【0689】

【数268】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6)

δ 13.3 (s, br, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.86

50

(t, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (t, 2H) ppm. MS (ES+) 339.11

(M+H); HPLC- 方法 A, R_t 2.63 分 .

(実施例 3 6 2) [5-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリダジン-3-イル]-(2-フェニルキナゾリン-4-イル)-アミン (III-134) :

【0690】

【数269】

^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.17 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.64 (s, 3H) ppm. MS (ES+): m/e = 462.2 (M+H).

10

(実施例 3 6 3) (6-オキソ-5-フェニル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリダジン-3-イル)-(2-フェニルキナゾリン-4-イル)-アミン (III-135) :

【0691】

【数270】

^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.79 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e = 432.2 (M+H).

20

(実施例 3 6 4) [5-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリダジン-3-イル]-(2-フェニルキナゾリン-4-イル)-アミン (III-136) : MS (ES+) 462.2 (M+H).

【0692】

30

(実施例 3 6 5) [5-(2, 4-ジクロロフェニル)-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリダジン-3-イル]-(2-フェニルキナゾリン-4-イル)-アミン (III-137) :

【0693】

【数271】

^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.17 (m, 4H), 7.89 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.84 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e = 500.1 (M+H).

40

(実施例 3 6 6) [6-オキソ-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリダジン-3-イル]-(2-フェニルキナゾリン-4-イル)-アミン (III-138) :

【0694】

【数272】

^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 8.55 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.65 (m,

3H), 7.45 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.75 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 500.2 (M+H).

(実施例 367) [6-オキソ-5-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリダジン-3-イル]-(2-フェニルキナゾリン-4-イル)-アミン (III-139): MS (ES+) 524.3 (M+H).

【0695】

(実施例 368) [5-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリダジン-3-イル]-(2-フェニルキナゾリン-4-イル)-アミン (III-140): MS (ES+) 466.2 (M+H).

10

【0696】

(実施例 369) (2-イミダゾール-1-イルキナゾリン-4-イル)-(1H-インダゾール-3-イル)-アミン (III-141):

【0697】

【数273】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

7.10 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.50 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 13.06 (s, 1H); EI-MS 328.1 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 2.93 分 .

20

(実施例 370) (1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-メチルイミダゾール-1-イルキナゾリン-4-イル)-アミン (III-142):

【0698】

【数274】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)

δ 2.48 (s, 3H), 7.10 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (td, 1H), 8.72 (d, 1H), 11.15 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); EI-MS 342.1 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 3.06 分 .

30

(実施例 371) (1H-インダゾール-3-イル)-(2-ピペリジン-1-イルキナゾリン-4-イル)-アミン (III-143):

【0699】

【数275】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)

δ 1.48 (m, 6H), 3.60 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.82 (br. s, 1H), 13.25 (s, 1H); EI-MS 345.1 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 3.03 分 .

40

(実施例 372) (1H-インダゾール-3-イル)-[2-(オクタヒドロキノリン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (III-144):

【0700】

【数276】

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 0.6-1.9 (m, 13 H), 3.15 (m, 1H), 3.25 (m, 1H),
 4.0 (m, 1H), 7.10 (t, 0.5H), 7.12 (t, 0.5H), 7.55 (m,
 2H), 7.66 (d, 0.5 H), 7.69 (d, 0.5 H), 7.77 (d, 1H), 7.91
 (t, 1H), 8.55 (d, 0.5 H), 8.59 (d, 0.5 H), 11.46 (s, 0.5
 H), 11.54 (s, 0.5 H), 11.78 (s, 0.5 H), 11.84 (s, 0.5 H),
 13.10 (s, 0.5 H), 13.12 (s, 0.5 H); EI-MS 399.3 (M+1);
 HPLC- 方法 A, R_t 3.37 分 .

10

(実施例 373) (1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2,6-ジメチル-モル
 ホリン-4-イル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (III-145) :

【0701】

【数277】

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 1.0 (m, 6H), 4.0 (m, 6H), 7.12 (t, 1H), 7.41
 (td, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.77
 (t, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 11.69 (s, 1H), 13.16
 (s, 1H); EI-MS 375.3 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 2.93 分 .

20

(実施例 374) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニル-ピリ
 ミジン-4-イル) - アミン (IV-1) :

【0702】

【数278】

mp 245-246°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 2.26 (3H, s), 6.32 (1H, br s), 7.07 (1H, br s), 7.48-
 7.54 (3H, m), 8.33-8.39 (3H, m), 9.87 (1H, s), 12.03 (1H,
 s); IR (solid) 1628, 1589, 1579, 1522, 1479, 1441, 1393,
 1336; MS 252.2 (M+H)⁺.

30

(実施例 375) [6-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-2-フェニル-ピ
 リミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IV-
 3) : n-ブタノール (5ml) 中の Fenclozim (4,6-ジクロロ-2-フェ
 ニルピリミジン) (0.1g、0.44mmol)、3-アミノ-5-メチルピラゾール
 (0.045g、0.47mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08
 ml、0.47mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.067g、0.44mmol)
 の懸濁液を、117°Cで18時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、そして粗製産物をフ
 ラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、3:2 Petrol:EtOAc) により
 精製し、オフホワイト固体として0.037g (29%収率) の (6-クロロ-2-フェ
 ニル-ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン
 を得た。tert-ブタノール中の上記のピリミジン (0.037g、0.13mmol)
 およびチオアセトアミドチオフェノール (0.108g、0.64mmol) の懸濁液
 を、窒素下で、85°Cにて2日間加熱した。この反応混合物を、室温まで冷却し、そして
 溶媒を減圧下で除去した。濃縮物をEtOAc中に溶解し、そしてNaHCO₃ (飽和水
 溶液) で洗浄した。有機層を真空中で濃縮し、そして粗製産物を分取HPLCに供した。
 HPLC後の混合物中になお保持される残渣のジスルフィドを、EtOAcから沈降によ
 って除去し、そして濾過した。母液を濃縮し、オフホワイトの固体としてIV-3 (7m

40

50

g、13%収率)を得た:

【0703】

【数279】

mp 235-

236°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.7-7.59 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 8.25 (2H, m), 9.72, 10.26 and 11.93 (3 H, 3 x br s); IR (固体) 1669, 1585, 1551, 1492, 1392, 1372, 1312, 1289, 1259, 1174, 1102, 1089, 1027, 1015, 984; MS 417.3 (M+H) $^+$.

10

(実施例376) [2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IV-4):

【0704】

【数280】

mp 215-216°C; ^1H

NMR (CD₃OD) δ 0.96 (3H, d), 1.16 (2H, m), 1.66 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t), 4.58 (2H, m), 4.78 (2H, exch. プロトン), 6.13 (2H, m), 7.83 (1H, d); IR (固体) 1593, 1550, 1489, 1436, 1331, 1246, 1231; MS 273.1 (M+H) $^+$.

20

(実施例377) [2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-5-ニトロピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IV-5):

【0705】

【数281】

mp 185-

187°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.93 (3H, d), 1.06-1.18 (2H, m), 1.68-1.80 (3H, m), 2.26 (3H, s), 3.01-3.12 (2H, m), 4.63 (1H, d), 4.80 (1H, d), 6.39 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.41

30

(1H, s), 12.36 (1H, s); IR (固体) 1589, 1517, 1479, 1446, 1346, 1317, 1246, 1222, 1055; MS 318.2 (M+H) $^+$.

(実施例378) [5-アミノ-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IV-6): I V-5 (48 mg、0.151 mmol) のエタノール (2.0 mL) 溶液に、二塩化スズ二水和物 (171 mg、0.756 mmol) を添加し、そして生じた混合物を3時間加熱還流した。この反応溶液を室温まで冷却し、そして1 M NaOH:ジクロロメタン:プロパノール (18:8:4 mL) の混合物に注ぎ、そして15分間攪拌した。この層を分離し、そして水層をジクロロメタンで二回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、勾配ジクロロメタン:MeOH) により精製し、灰色固体として I V-6 (27 mg、63%) を得た:

40

【0706】

【数282】

^1H NMR (DMSO) δ 0.88-1.04 (5H, m), 1.55-1.62 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.36 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.37 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.40 (1H, s), 11.92 (1H, br s); MS 288.2 (M+H)⁺.

(実施例 379)

[5-アミノ-6-メチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IV-7):

【0707】

10

【数283】

mp 172-175°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.90 (3H, d), 1.03 (2H, m), 1.52-1.62 (3H, m), 2.13 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.69 (2H, m), 3.92 (2H, br s), 4.44 (2H, d), 6.35 (1H, s), 8.41 (1H, s), 11.85 (1H, br s); IR (固体) 1612, 1589, 1489, 1446, 1317; MS 302.5 (M+H)⁺.

(実施例 380)

[6-メチル-2-(4-メチルフェニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IV-10): MS 342.34 (M+H); HPLC 法 E、R_t 1.334 分。

20

【0708】

(実施例 381)

[2-(4-クロロフェニル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-(5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IV-11): MS 352.11 (M+H); HPLC 法 E、R_t 1.194 分。

【0709】

(実施例 382)

5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-(6-メチル-2-フェニル-ピリミジン-4-イル)-アミン (IV-12): MS 318.21 (M+H); HPLC 法 E、1.192 分。

30

【0710】

(実施例 383)

[6-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-フェニル-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IV-13): MS 396.24 (M+H); HPLC 法 E、R_t 1.419 分。

【0711】

(実施例 384)

(5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-[6-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン (IV-14): MS 386.08 (M+H); HPLC 法 E 1.347 分。

40

【0712】

(実施例 385)

[2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-(5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IV-15): MS 376.18 (M+H); HPLC 法 E、R_t 1.181 分。

【0713】

(実施例 386)

[2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-6-エチル-ピ

50

リミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I V - 16) : MS 338. 17 (M+H) ; HPLC 法 E、R_t 1. 082 分。

【0714】

(実施例 387)

(6-エチル-2-フェニル-ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I V - 17) : MS 280. 18 (M+H) ; HPLC 法 E、R_t 1. 024 分。

【0715】

(実施例 388)

(6-メチル-2-フェニル-ピリミジン-4-イル) - (5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I V - 19) : MS 328. 51 (M+H) ; HPLC 法 E、R_t 1. 192 分。 10

【0716】

(実施例 389)

[6-エチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I V - 20) : MS 348. 5 (M+H) ; HPLC 法 E、R_t 1. 224 分。

【0717】

(実施例 390)

(5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル) - [6-メチル-2-(4-メチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル] - アミン (I V - 21) : MS 332. 23 (M+H) ; HPLC 法 E、R_t 1. 139 分。 20

【0718】

(実施例 391)

(6-メトキシメチル-2-フェニル-ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I V - 22) : MS 296. 31 (M+H) ; HPLC 法 E、R_t 0. 971 分。

【0719】

(実施例 392)

(5, 6-ジメチル-2-フェニル-ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I V - 23) : MS 280. 2 (M+H) ; HPLC 法 E、R_t 0. 927 分。 30

【0720】

(実施例 393)

(6-メチル-2-フェニル-ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I V - 24) : MS 266. 18 (M+H) ; HPLC 方法 E、R_t 0. 925 分。

【0721】

(実施例 394)

[6-エチル-2-(4-メチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I V - 25) : MS 294. 46 (M+H) ; HPLC 法 E、R_t 1. 174 分。 40

【0722】

(実施例 395)

[2-(4-クロロ-フェニル)-6-エチル-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I V - 26) : MS 314. 42 (M+H) ; HPLC 法 E、R_t 1. 213 分。

【0723】

(実施例 396)

(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - (6-メチル-2-p-トリル-ピリミ 50

ジン-4-イル)-アミン (I V-27) : MS 280.45 (M+H) ; HPLC 法 E、 R_t 1.135 分。

【0724】

(実施例 397)

(1H-インダゾール-3-イル)- (6-メトキシメチル-2-フェニル-ピリミジン-4-イル)-アミン (I V-28) :

【0725】

【数284】

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) δ

3.57 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.23 (1H, $J=7.5$ Hz, t), 7.52

(1H, $J=7.6$ Hz, t), 7.63 (4H, m), 7.75 (1H, br), 8.13 (1H,

$J=5.5$ Hz, br d), 8.44 (1H, $J=5.7$ Hz, br d), 10.6 (1H,

br), 12.8 (1H, br s) ppm; HPLC 法 A, R_t 2.944 分 ; MS

(FIA) 332.1 (M+H) $^+$.

10

(実施例 398)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)- (2-ピリジン-4-イル-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)-アミン (I V-29) :

20

【0726】

【数285】

^1H NMR (DMSO)

δ 2.34 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.84 (1H, d),

8.32 (2H, d), 8.70 (2H, d); MS 309.6 (M+H) $^+$.

(実施例 399)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)- (2-フェニル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル)-アミン (I V-30) :

30

【0727】

【数286】

mp 225°C; ^1H

NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.50-7.63 (3H,

m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.54 (1H, d), 8.62 (1H, d), 9.20

(1H, s), 10.79 (1H, s), 12.38 (1H, br s); IR (固体)

2958, 2917, 2852, 1593, 1565, 1524, 1467, 1450; MS 303.2

(M+H) $^+$.

40

(実施例 400)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)- (2-フェニル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-アミン (I V-31) :

4-クロロ-2-フェニル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン (J. Pharm. Belg., 29, 1974, 145-148) (109 mg, 0.45 mmol) を含有する THF (15 mL) の溶液に、3-アミノ-5-メチルピラゾール (48 mg, 0.5 mmol) を添加し、そして得られた混合物を 65°C で一晩加熱した。この混合物を室温まで冷まし、得られた懸濁物を濾過し、そして Et₂O で洗浄した。この固体を EtOH : 水混合物に溶解し、そして pH を 7 に調整した。酢酸エチルで水相を 2 回抽出し、そして

50

合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM-MeOH 勾配) により精製し、オフホワイトの固体として IV-31 を得た (69 mg、50%)。

【0728】

【数287】

mp 234°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.14 (3H, s), 5.99 (1H, s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 8.60 (1H, d), 8.79 (1H, d), 12.82 (1H, br s); IR (固体) 2957, 2921, 2857, 1644, 1560, 1459, 1427; MS 303.2 (M+H)⁺.

10

(実施例 401)

(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) - アミン (IV-32) : オフホワイト固体、

【0729】

【数288】

mp 232-233°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.70-0.85 (2H, m), 0.90-1.05 (2H, m), 1.05-2.07 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.50-7.75 (3H, m), 8.40-8.70 (4H, m), 9.20 (1H, s), 10.80 (1H, s), 12.41 (1H); IR (固体) 3178, 1601, 1573, 1532, 1484, 1452, 1409, 1367, 1328, 802, 781, 667; MS 329.2 (M+H)⁺.

20

(実施例 402)

[2-(4-メチルピペリジン-1-イル) - プリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IV-33) :

30

2, 4-ジクロロプリン (2.0 g、10.6 mmol) を含有する無水エタノール (10 mL) の溶液に、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (2.05 g、21.2 mmol) を添加した。得られた混合物を室温にて 48 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により回収し、エタノールで洗浄し、減圧下で乾燥して、1.524 g (収率 58%) の (2-クロロプリン-4-イル) - (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - アミンを得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。(2-クロロプリン-4-イル) - (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - アミン (200 mg、0.80 mmol) の溶液に、4-メチルピペリジン (4 mL、8.01 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を一晩加熱還流した。溶媒をエバポレートし、そして残渣を EtOH : 水 (1 : 3、4 mL) 混合物に溶解した。炭酸カリウム (57 mg、0.41 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温にて 2 時間攪拌した。得られた懸濁物を濾過し、水で洗浄し (×2)、そして Et₂O でリンスして (×2)、白色固体として IV-33 を得た (225 mg、90%)。

40

【0730】

【数289】

mp >300°C;

¹H NMR (DMSO) δ 0.91 (3H, d), 1.10 (2H, m), 1.65 (3H, m),

2.24 (3H, s), 2.84 (2H, m), 4.60 (2H, m), 6.40 (1H, s),
7.87 (1H, m), 9.37-9.59 (1H, m), 12.03-12.39 (2H, m); IR
(固体) 1651, 1612, 1574, 1484, 1446, 1327, 1317, 1255,
1203; MS 313.3 (M+H)⁺.

(実施例 403)

(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル] - アミン (IV-34):
白色固体;

【0731】

【数290】

¹H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, m), 0.91-
0.96 (5H, m), 1.08 (2H, m), 1.58-1.64 (3H, m), 1.89 (1H,
m), 2.77 (2H, t), 4.57 (2H, d), 6.09 (1H, s), 6.38 (1H,
s), 7.33 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.65 (1H, s), 12.02 (1H,
br s); MS 338.3 (M+H)⁺.

(実施例 404)

[6-ベンジル-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル] - (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) アミン (IV-35):

【0732】

【数291】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, 1H),
10.4 (s, br, 1H), 9.73 (s, 1H, TFA-OH), 8.00 (d, 2H),
7.64 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.41 (t, 1H),
7.31 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.35 (br, 2H),
3.74 (m, 2H), 3.17 (s, 2H) ppm. MS (ES⁺): m/e= 451.30
(M+H); HPLC法 A, T_{ret} 2.96 分

(実施例 405)

(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - (2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル) - アミン (IV-36):
MeOH中の4.4% HCOOH中の等重量のPd/C(10%)を用いて、室温にて
12時間処理することにより、IV-35(0.13mmol)から調製した。この混合
物をセライトを通して濾過し、濾液をエバポレートし、そして粗生成物をHPLCにより
精製して、黄色固体としてIV-36を得た(収率35%)。

【0733】

【数292】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H), 9.06
(s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28
(m, 3H), 7.22 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.72
(m, 2H) ppm. MS (ES⁺): m/e= 361.20 (M+H); HPLC法 A,
T_{ret} 2.68 分

10

20

30

40

50

(実施例 406)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (3-フェニル-イソキノリン-1-イル) - アミン (V-1) :

1-クロロ-3-フェニルイソキノリン (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0.33 g, 1.37 mmol) を含有する DMF (無水物, 5 mL) の溶液に、3-アミノ-5-メチルピラゾール (0.27 g, 2.74 mmol) および炭酸カリウム (0.57 g, 4.13 mmol) を添加し、そして得られた混合物を6時間加熱還流した。次いで、この反応混合物を冷却し、そして溶媒を減圧下で除去した。この残渣を酢酸エチルで2回抽出し、そして合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、勾配 DCM-MeOH) により精製して、無色の油状物として V-1 を得た。

10

【0734】

【数293】

¹H NMR (MeOD) δ 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 (M+H)⁺.

20

(実施例 407)

(1H-インダゾール-3-イル) - [3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-イソキノリン-1-イル] - アミン (V-2) :

1-クロロ-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-イソキノリン (100 mg, 0.326 mmol) および 1H-インダゾール-3-イルアミン (86 mg, 0.651 mmol) を含有するエタノール (3 mL) の溶液を 160 °C で加熱し、そして溶媒を窒素流下でエバポレートした。次いで、残存した油状物を、160 °C にて 18 時間、窒素下で加熱した。得られた溶解物を 5% メタノール : ジクロロメタン (50 mL) 中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し (1 × 25 mL)、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (25% ~ 50% ヘキサン : 酢酸エチル) による精製により、黄色固体として V-2 を得た (35 mg, 27%)。

30

【0735】

【数294】

¹H NMR (500 MHz, d₆-

DMSO) δ 9.78 (br s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.9-7.85 (m, 1H),

7.78-7.72 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H),

7.60-7.55 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 1H),

7.28-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.76

40

(s, 1H); LC-MS (ES+) m/e = 405.18 (M+H)⁺; HPLC 法 D R_t

2.74 分

(実施例 408)

(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-イソキノリン-1-イル] - アミン (V-3) :

5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミンから調製し、黄色固体として化合物 V-3 を得た (90 mg, 63%)。

【0736】

【数295】

50

^1H NMR (500

MHz, d_6 -DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.81-7.49 (m, 6H), 7.26-7.2 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H); LC-MS (ES+) m/e = 441.16 (M+H); HPLC-法, R_t 3.58 分

(実施例 409)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニル-キノリン-4-イル) - アミン (V-4) :

4-クロロ-2-フェニルキノリン (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0.53 g, 2.21 mmol) を含有するジフェニルエーテル (5 mL) の混合物に、3-アミノ-5-メチルピラゾール (0.43 g, 4.42 mmol) を添加し、そして得られた混合物を、攪拌しながら 200°C で一晩加熱した。この反応混合物を大気温度まで冷まし、次いで、石油エーテル (20 mL) を添加し、そして得られた沈殿物を濾過により単離した。この粗固体を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、勾配 DCM-MeOH) により精製し、白色固体として V-4 を得た。

【0737】

【数296】

mp 242-244°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 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 (固体) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301.2 (M+H)⁺.

(実施例 410)

(1H-インダゾール-3-イル) - (2-フェニル-キノリン-4-イル) - アミン (V-5) :

【0738】

【数297】

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 6H), 7.15-7.10 (m, 1H). LC-MS (ES+) m/e = 337.11 (M+H); HPLC-法 D, R_t 2.10 分

(実施例 411)

(2-フェニル-キノリン-4-イル) - (1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - アミン (V-6) :

【0739】

【数298】

10

20

30

40

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 13.6 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H),
 8.23 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.89 (t, 1H),
 7.86 (d, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H)
 ppm. MS (ES+): m/e = 338.11 (M+H); HPLC法 A, HPLC-
 法 D, R_t 2.91 分

(実施例 4 1 2)

10

(1 H-インダゾール-3-イル) - [2 - (2-トリフルオロメチル-フェニル) - キ
 ノリン-4-イル] - アミン (V-7) :

【0 7 4 0】

【数 2 9 9】

¹H NMR (500 MHz, d₆-

DMSO) δ 12.68 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.95-
 7.89 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.60
 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.40-7.37
 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H); LC-MS (ES+) m/e = 405.15
 (M+H); HPLC法 D R_t 2.25 分

20

(実施例 4 1 3)

(5, 7-ジフルオロ-1 H-インダゾール-3-イル) - [2 - (2-トリフルオロメ
 チル-フェニル) - キノリン-4-イル] - アミン (V-8) :

【0 7 4 1】

【数 3 0 0】

¹H NMR

(500 MHz, d₆-DMSO) δ 13.31 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.70-
 8.67 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.85-7.66 (m, 7H), 7.63-
 7.60 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H). LC-MS (ES+) m/e = 441.18
 (M+H); HPLC法 D R_t 2.39 分

30

(実施例 4 1 4)

[2 - (2-トリフルオロメチル-フェニル) - キノリン-4-イル] (1 H-ピラゾロ
 [4, 3-b] ピリジン-3-イル) - アミン (V-9) :

【0 7 4 2】

【数 3 0 1】

¹H NMR (500

40

MHz, DMSO-d₆) δ 13.6 (s, 1H), 11.6 (s, br, 1H), 8.98 (d,
 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.12 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 7.86 (m,
 3H), 7.49 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e =
 406.20 (M+H); HPLC法 A R_t 2.91 分

(実施例 4 1 5)

(2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - (2 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-
 イル) - アミン (IX-154) : オフホワイト固体;

50

【 0 7 4 3 】

【 数 3 0 2 】

mp

266-267°C; ^1H NMR (DMSO) δ 7.50-7.70 (4H, m), 7.85-8.00 (2H, m), 8.15-8.25 (2H, m), 8.37-8.45 (2H, m), 8.58 (1H, d), 13.90 (1H, br s); IR (solid) 3344, 3059, 1630, 1609, 1570, 1557, 1543, 1501, 1495, 1445, 1411, 1355, 1326, 1267, 1182, 1053, 1038, 760, 676, 667, 654; MS 289.2 (M+H)⁺.

10

(実施例 4 1 6)

(5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル) - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (IX-155) :

【 0 7 4 4 】

【 数 3 0 3 】

 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-

d6) δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.79 (m, 4H), 8.03 (m, 2H), 7.74 (m, 4H), 2.51 (s, 3H) ppm. MS (ES⁺): m/e = 303.08 (M+H); HPLC法 A, R_t 2.64 分

20

(実施例 4 1 7)

(2H-[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (IX-47) : 淡黄色固体 (収率 52%)。

【 0 7 4 5 】

【 数 3 0 4 】

 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6)

30

δ 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, br, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.66 (t, 1H) ppm. MS (ES⁺): m/e = 357.13 (M+H); (ES⁻): m/e = 355.15 (M-H); HPLC法 A, R_t 2.81 分

(実施例 4 1 8)

(5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (IX-38) : 淡黄色固体 (収率 54%)。 40

【 0 7 4 6 】

【 数 3 0 5 】

 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6)

δ 8.44 (s, br, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 2.28 (s, 3H) ppm. MS (ES⁺): m/e = 371.14 (M+H); (ES⁻): m/e = 369.18 (M-H); HPLC法 A, R_t 2.89 分

50

(実施例 4 1 9)

(5-メチルスルファニル-2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (IX-156) : 淡黄色固体 (収率 65%)。

【0747】

【数306】

^1H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.56 (br, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.78

(m, 2H), 7.67 (m, 2H), 2.51 (s, 3H, DMSOにより覆い隠されている) ppm.

MS (ES+): m/e= 403.12 (M+H); (ES-): m/e= 401.16 (M-H);

HPLC法 A, R_t 3.20 分

10

(実施例 4 2 0)

(1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - [3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-イソキノリン-1-イル] - アミン (IX-175) :

1-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-イソキノリン (0.326 mmol) および 1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミン (0.651 mmol) を含有するエタノール (3 mL) の溶液を 160°C で加熱し、そしてこの溶媒を窒素流下でエバポレートした。次いで、残存する油状物を 160°C で 18 時間、窒素下で加熱した。得られた溶解物を 5% メタノール/ジクロロメタン (50 mL) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し (1×25 mL)、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、無色の油状物として IX-175 を得た (収率 4%)。

20

【0748】

【数307】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.18 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.71-7.62 (m, 3H),

7.60-7.55 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 1H). LC-MS (ES+) 356.16

(M+H); HPLC法 D, R_t 3.55 分

30

(実施例 4 2 1)

(2-フェニル-キノリン-4-イル) - (1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - アミン (IX-176) : 淡黄色固体 (収率 30%)。

【0749】

【数308】

^1H

NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 13.82 (s, 1H), 9.91 (s, 1H),

8.80 (s, 1H), 8.70-8.65 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15-8.12

(m, 2H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.57-7.49

(m, 3H). LC-MS (ES+) m/e= 288.11 (M+H); HPLC法 D, R_t

1.55 分

40

(実施例 4 2 2)

(1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キノリン-4-イル] - アミン (IX-177) : 淡黄色固体 (収率 46%)。

【0750】

50

【数 3 0 9】

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO)

δ 13.70 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.80-7.68 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H). LC-MS (ES+) m/e = 356.18 (M+H); HPLC-法 D, R_t 1.68 分

(実施例 4 2 3)

(1-H-インダゾール-3-イル) - [5-メチル-6-モルホリン-4-イル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル] - アミン (I I - 2 5 1) : 無色被膜; 収率 2 %;

【0 7 5 1】

【数 3 1 0】

¹H-NMR (500 MHz,

CD₃OD) δ 7.84 (m, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.41 (t, 2H), 7.14 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 1.24 (s, 3H) ppm;
HPLC法 A R_t 3.26 分 ; MS (FIA) 455.1 (M+H).

(生物学的試験)

プロテインキナーゼインヒビターとしての化合物の活性は、インビトロ、インビボ、または細胞株中で評価され得る。インビトロアッセイとしては、活性化型プロテインキナーゼのリン酸化活性または ATPase 活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイにより、プロテインキナーゼに結合するインヒビターの能力が定量される。インヒビターの結合は、結合前にインヒビターを放射標識し、インヒビター/プロテインキナーゼ複合体を単離し、そして放射標識結合の量を決定することにより測定され得る。あるいは、インヒビターの結合は、競合実験を実施することにより決定され得る。競合実験において、新規インヒビターは、既知の放射性リガンドに結合したプロテインキナーゼと共にインキュベートされる。

【0 7 5 2】

(生物学的試験例 1)

(GSK-3 の阻害についての K_i の決定)

GSK-3 β (AA1-420) 活性を阻害する能力について、標準的な連結酵素系 (coupled enzyme system) を用いて化合物をスクリーニングした (Foxら (1998) Protein Sci. 7, 2249)。100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、25 mM NaCl、300 μM NADH、1 mM DTT、および 1.5 % DMSO を含む溶液中で、反応を行った。このアッセイにおける最終基質濃度は、20 μM ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) および 300 μM ペプチド (HSSPHQS (PO₃H₂) EDEE, American Peptide, Sunnyvale, CA) であった。反応を、30 °C および 20 nM の GSK-3 β で行った。この連結酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM ホスホエノールピルベート、300 μM NADH、30 μg/ml ピルベートキナーゼ、および 10 μg/ml ラクテートデヒドロゲナーゼであった。

【0 7 5 3】

ATP および目的の試験化合物を除き、上に列挙された全ての試薬を含む、アッセイストック緩衝液を調製した。アッセイストック緩衝液 (175 μl) を、0.002 μM ~ 30 μM の範囲の最終濃度で、目的の 5 μl の試験化合物と共に、30 °C で 10 分間、96 ウェルプレート中でインキュベートした。代表的には、12 ポイントの滴定を、娘プレー

10

20

30

40

50

ト中の試験化合物のDMSOでの(10 mM化合物ストックからの)連続希釈液を調製することによって行なった。反応を、20 μ lのATPの添加によって開始した(最終濃度20 μ M)。30 $^{\circ}$ Cで10分にわたって、Molecular Devices Spectramaxプレートリーダー(Sunnyvale, CA)を使用して、反応速度を得た。 K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定した。

【0754】

以下の化合物は、GSK-3について0.1 μ M未満の K_i 値を有することが示された：化合物

【0755】

【数311】

10

II-1, II-

105, II-33, II-34, II-36, II-39, II-38, II-39, II-40, II-41, II-42, II-46, II-57, II-59, II-60, II-61, II-62, II-63, II-64, II-66, II-67, II-69, II-70, II-53, II-71, II-99, II-73, II-74, II-75, II-76, II-77, II-7, II-8, II-9, II-10, II-24, II-19, II-78, II-54, II-79, II-80, II-81, II-82, II-83, II-84, II-56, II-86, II-20, II-25, II-26, II-85, II-21, II-27, II-28, II-87, II-88, II-29, II-11, II-12, II-30, II-31, II-13, II-14, II-15, II-16, II-17,

20

II-18, II-79, II-23, II-2, II-90, II-91, II-92, II-93, II-3, II-4, II-5, II-6, II-94, II-95, II-96, II-107, II-108, II-109, II-110, II-124, II-125, II-111, II-112, II-113, II-114, II-115, II-116, II-117, II-118, II-119, II-120, II-121, II-208, III-8, III-7, III-9, III-37, III-38, III-39, III-40, III-42, III-45, III-46, III-47, III-48, III-49, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-58, III-59, III-60, III-61, III-62, III-63, III-30, III-65, III-66, III-67, III-70, III-73, III-31, III-75, III-76, III-77, III-33, III-34, III-106, III-108, III-109, III-111, III-35, III-116, III-117, III-118, III-119, III-120, III-121, III-127, III-128, III-141, III-130, III-131, IV-15, IV-16, IV-17, IV-20, IV-25, IV-26, IV-30, IV-34, V-3, および IX-47.

30

40

以下の化合物は、GSK-3について0.1 μ Mと1.0 μ Mとの間の K_i 値を有することが示された：化合物

【0756】

【数312】

II-

103, II-104, II-35, II-44, II-45, II-49, II-50, II-97,
 II-101, II-22, II-32, III-41, III-43, III-44, III-28,
 III-50, III-29, III-64, III-71, III-74, III-78, III-82,
 III-88, III-90, III-102, III-105, III-107, III-110, III-
 112, III-114, III-115, III-122, III-124, III-124, IV-1,
 III-1, III-138, III-140, III-142, III-129, III-132, III-
 134, III-135, III-136, IV-1, IV-10, IV-11, IV-12, IV-13,
 IV-14, IV-19, IV-21, IV-22, IV-23, IV-24, IV-3, IV-4, IV-
 6, IV-7, IV-8, IV-29, IV-31, IV-32, IV-33, IV-36, V-2, V-
 7, IX-38, IX-154, および IX-177.

10

以下の化合物は、G S K - 3 について $1.0 \mu\text{M}$ と $20 \mu\text{M}$ との間の K_i 値を有することが示された：化合物

【0757】

【数313】

II-43,

20

II-65, II-48, II-47, II-51, II-68, II-52, II-72, II-100,
 II-98, II-89, III-68, III-81, III-83, III-91, III-94,
 III-95, III-96, III-97, III-98, III-99, III-100, III-101,
 III-103, III-123, III-137, III-139, III-143, III-145,
 III-146, V-4, V-8, IX-156, および IX-176.

(生物学的試験実施例2)

(Aurora-2の阻害についての K_i 決定)

30

標準的な結合酵素アッセイ (Foxら (1998) Protein Sci 7, 2249) を使用して Aurora-2 を阻害する能力について、以下の様式で化合物をスクリーニングした。

【0758】

0.1 M HEPES 7.5 、 10 mM MgCl_2 、 1 mM DTT、 25 mM NaCl 、 2.5 mM ホスホエノールピルビン酸、 300 mM NADH、 30 mg/ml ピルビン酸キナーゼ、 10 mg/ml 乳酸デヒドロゲナーゼ、 40 mM ATP、および $800 \mu\text{M}$ ペプチド (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) を含むアッセイストック緩衝液に、 $30 \mu\text{M}$ の最終濃度まで、本発明の化合物の DMSO 溶液を添加した。得られた混合物を、 30°C で 10 分間インキュベートした。反応を、 $10 \mu\text{L}$ の Aurora-2 ストック溶液の添加によって開始し、アッセイにおいて、 70 nM の最終濃度を得た。反応速度を、BioRad Ultramar プレートリーダー (Hercules, CA) を使用して、 30°C で 5 分間の読み取り時間にわたって、 340 nm の吸光度をモニタリングすることによって得た。 K_i 値を、阻害濃度の関数として速度データから決定した。

40

【0759】

以下の化合物は、Aurora-2 について $0.1 \mu\text{M}$ 未満の K_i 値を有することが示された：化合物

【0760】

【数314】

50

II-33,

II-34, II-36, II-37, II-40, II-41, II-55, III-7, III-9,
 III-37, III-38, III-39, III-40, III-41, III-42, III-44,
 III-45, III-46, III-47, III-48, III-49, III-50, III-51,
 III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-59,
 III-60, III-61, III-63, III-30, III-65, III-66, III-67,
 III-70, III-31, III-76, III-77, III-78, III-80, III-32,
 III-33, III-34, III-106, III-108, III-109, III-110, III-
 111, III-112, III-114, III-35, III-115, III-116, III-117,
 III-118, III-119, III-120, III-121, IV-7, IV-30, IV-32,
 およびIV-34.

10

以下の化合物は、Aurora-2について0.1 μ Mと1.0 μ Mとの間の K_i 値を有
 することが示された：化合物

【0761】

【数315】

II-

20

1, II-105, II-35, II-38, II-39, II-42, II-64, II-70, II-
 53, II-99, II-77, II-79, II-86, II-20, II-93, II-94, III-
 28, III-58, III-64, III-71, III-73, III-74, III-75, III-
 102, III-105, III-107, III-113, III-124, III-1, III-130,
 IV-1, IV-3, IV-4, IV-6, IV-29, IV-33, およびV-4.

以下の化合物は、Aurora-2について1.0 μ Mと20 μ Mとの間の K_i 値を有す
 ることが示された：化合物

【0762】

【数316】

II-

30

103, II-104, II-57, II-59, II-61, II-63, II-67, II-69,
 II-75, II-76, II-10, II-19, II-78, II-54, II-80, II-82,
 II-21, II-90, II-91, II-96, II-107, III-68, III-79, III-
 82, III-101, III-103, III-127, III-141, III-129, III-132,
 IV-31, V-2, IX-47, IX-154, およびIX-177.

(生物学的試験実施例3)

40

(CDK-2阻害アッセイ)

標準的な結合酵素アッセイ (Foxら (1998) Protein Sci 7, 224
 9) を使用してCDK-2を阻害する能力について、以下の様式で化合物をスクリーニン
 グした。

【0763】

0.1M HEPES 7.5、10mM $MgCl_2$ 、1mM DTT、25mM N
 aCl、2.5mMホスホエノールピルビン酸、300mM NADH、30mg/ml
 ピルビン酸キナーゼ、10mg/ml乳酸デヒドロゲナーゼ、100mM ATP、およ
 び100 μ Mペプチド (MAHHHRSPRKRAKKK, American Pept
 ide, Sunnyvale, CA) を含むアッセイストック緩衝液に、30 μ Mの最終

50

濃度まで、本発明の化合物のDMSO溶液を添加した。得られた混合物を、30℃で10分間インキュベートした。

【0764】

反応を、10μMのCDK-2/Cyclin Aストック溶液の添加によって開始し、アッセイにおいて、25nMの最終濃度を得た。反応速度を、BioRad Ultra markプレートリーダー(Hercules, CA)を使用して、30℃で5分間の読み取り時間にわたって、340nmの吸光度をモニタリングすることによって得た。 K_i 値を、阻害濃度の関数として速度データから決定した。

【0765】

(生物学的試験実施例4)

(ERK阻害アッセイ)

分光光度的結合酵素アッセイ(Foxら(1998)Protein Sci 7, 2249)によってERK2の阻害について、化合物をアッセイした。このアッセイにおいて、固定濃度の活性型ERK2(10nM)を、10mM MgCl₂、2.5mMホスホエノールピルビン酸、200μM NADH、150μg/mLピルビン酸キナーゼ、50μg/mL乳酸デヒドロゲナーゼ、および200μM erktideペプチドを含む、0.1M HEPES緩衝液(pH7.5)中で、DMSO(2.5%)中の種々の濃度の化合物と共に、30℃で10分間、インキュベートした。反応を65μM ATPの添加によって開始した。340μMの吸光度の減少の速度を、モニターした。IC₅₀を、インヒビター濃度の関数として、速度データから評価した。

【0766】

以下の化合物は、ERK-2について1μM未満の K_i 値を有することが示された：III-109、III-111、III-115、III-117、III-118、III-120、およびIV-4。

【0767】

以下の化合物は、ERK-2について、1μMと12μMとの間の K_i 値を有することが示された：III-63、III-40、およびIII-108。

【0768】

(生物学的試験実施例5)

(AKT阻害アッセイ)

標準的な結合酵素アッセイ(Foxら(1998)Protein Sci 7, 2249)を使用してAKTを阻害する能力について、化合物をスクリーニングした。アッセイを、100mM HEPES 7.5、10mM MgCl₂、25mM NaCl、1mM DTTおよび1.5%DMSOの混合物中で実施した。アッセイにおける最終基質濃度は、170μM ATP(Sigma Chemicals)および200μM ペプチド(RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA)であった。アッセイを、30℃および45nM AKTで実施した。結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5mMホスホエノールピルビン酸、300μM NADH、30μg/mLピルビン酸キナーゼおよび10μg/mL乳酸デヒドロゲナーゼであった。

【0769】

AKT、DTTおよび目的の試験化合物を除き、上に列挙された試薬の全てを含む、アッセイストック緩衝液を調製した。56μlのストック溶液を、384ウェルプレート中に配置し、続いて試験化合物(最終化合物濃度30μM)を含む2mM DMSOストックの1μlを添加した。このプレートを、30℃で約10分間プレインキュベートし、そして10μlの酵素(最終濃度45nM)および1mM DTTの添加によって、反応を開始した。反応速度を、30℃で5分の読み取り時間にわたってBioRad Ultra markプレートリーダー(Hercules, CA)を使用して得た。アッセイ混合物および試験化合物なしのDMSOを含む標準ウェルに対して、50%より大きい阻害を示す化合物を滴定して、IC₅₀値を決定した。

【0770】

(生物学的試験実施例6)

(SRC阻害アッセイ)

放射能ベースのアッセイまたは分光光度的アッセイのいずれかを使用してヒトSrcキナーゼのインヒビターとして、化合物を評価した。

【0771】

(Src阻害アッセイA：放射能ベースのアッセイ)

化合物を、バキュロウイルス細胞から発現および精製された、全長ヒト組換えヒトSrcキナーゼ (Upstate Biotechnology、カタログ番号14-117より) のインヒビターとしてアッセイした。組成 (Glu: Tyr = 4: 1 (Sigma、カタログ番号P-0275)) のランダムポリGlu-Tyrポリマー基質のチロシンへのATP由来の³³Pの取り込み後に、Srcキナーゼ活性をモニターした。以下は、アッセイ成分の最終濃度である: 0.05M HEPES, pH7.6、10mM MgCl₂、2mM DTT、0.25mg/ml BSA、10μM ATP (反応物当り1~2μCi ³³P-ATP)、5mg/ml ポリGlu-Tyr、および1~2単位の組換えヒトSrcキナーゼ。代表的なアッセイにおいて、ATPを除く全ての反応成分を、プレミックスして、そしてアッセイプレートウェルにアリコートした。DMSO中で溶解したインヒビターをウェルに添加し、2.5%の最終DMSO濃度を得た。このアッセイプレートを、³³P-ATPとの反応を開始する前に、30℃で10分間インキュベートした。反応の20分後、反応を、20mM Na₃PO₄を含む、10%トリクロロ酢酸 (TCA) の150μlでクエンチした。次いで、クエンチしたサンプルを、フィルタープレート減圧マニフォールド上にインストールした96ウェルフィルタープレート (Whatman, UN1-Filter GF/F Glass Fiber Filter、カタログ番号7700-3310) に移した。フィルタープレートを、20mM Na₃PO₄を含む10%TCAで4回洗浄し、次いでメタノールで4回洗浄した。次いで、200μlのシンチレーション流体を各ウェルに添加した。このプレートをシールして、フィルターに関連する放射能の量を、TopCountシンチレーションカウンターで定量した。取り込まれた放射能を、インヒビター濃度の関数としてプロットした。このデータを、競合阻害動力学モデルに適合させ、化合物についてのK_iを得た。

【0772】

(Src阻害アッセイB：分光光度的アッセイ)

ポリGlu-Tyr基質のヒト組換えSrcキナーゼ触媒リン酸化によってATPから産生されたADPを、結合酵素アッセイ (Foxら (1998) Protein Sci 7, 2249) を使用して定量した。このアッセイにおいて、NADHの1つの分子を、キナーゼ反応において産生されたADPのあらゆる分子についてNADへ酸化した。NADHの消失は、340nmにおいて簡便に追跡され得る。

【0773】

以下は、アッセイ成分の最終濃度である: 0.025M HEPES, pH7.6、10mM MgCl₂、2mM DTT、0.25mg/ml ポリGlu-Tyr、および25nMの組換えヒトSrcキナーゼ。結合酵素系の成分の最終濃度は、以下であった: 2.5mMホスホエノールピルビン酸、200μM NADH、30μg/mlピルビン酸キナーゼおよび10μg/ml乳酸デヒドロキナーゼ。

【0774】

代表的なアッセイにおいて、ATPを除く全ての反応成分を、プレミックスして、そしてアッセイプレートウェルにアリコートした。DMSO中で溶解したインヒビターをウェルに添加し、2.5%の最終DMSO濃度を得た。このアッセイプレートを、100μM ATPとの反応を開始する前に、30℃で10分間インキュベートした。340nmにおける吸光度の経時的变化、反応速度を、分子デバイスプレートリーダー上でモニターした。インヒビター濃度の関数としての速度のデータを競合阻害動力学モデルに適合させ、化合物についてのK_iを得た。

【0775】

以下の化合物は、SRCに関して100nM未満の K_i 値を有することが示された：III-31、III-32、III-33、III-34、III-35、III-47、III-65、III-66、III-37、III-38、III-39、III-40、III-42、III-44、III-48、III-49、III-70、III-45、III-78、III-76、およびIV-32。

【0776】

以下の化合物は、SRCに関して100nMと1 μ Mとの間の K_i 値を有することが示された：III-63、III-71、III-75、III-73、III-72、III-74、III-80、III-50、IV-30。

【0777】

以下の化合物は、SRCに関して1 μ Mと6 μ Mとの間の K_i 値を有することが示された：III-79、IV-1およびIV-31。

【0778】

本発明の多数の実施形態を上を示してきたが、基本的な解釈は、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために変更され得ることが明らかである。従って、本発明の範囲は、例として示された特定の実施例ではなく、添付の特許請求の範囲によって規定されることが理解される。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/22605 A1(51) International Patent Classification: C07D 403/12,
401/14, 409/14, A61K 31/497, 31/53, A61P 35/00Newbury, Berkshire R6141QA (GB). DAVIES, Robert
[GB/US]; 65 Orient Avenue, Arlington, MA 02474 (US).
LI, Pau [CN/US]; 15 Mystic View Terrace, Arlington,
MA 02474 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/28793

(22) International Filing Date:
14 September 2001 (14.09.2001)(74) Agents: GOVINDASWAMY, Nandakumar; Vertex
Pharmaceuticals Inc., 130 Waverly Street, Cambridge, MA
02139-4242 et al. (US).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/232,795 15 September 2000 (15.09.2000) US
60/257,887 21 December 2000 (21.12.2000) US
60/286,949 27 April 2001 (27.04.2001) US(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.(71) Applicant (for all designated States except US): VERTEX
PHARMACEUTICALS INCORPORATED [US/US];
Patent Department, 130 Waverly Street, Cambridge, MA
02139-4242 (US).(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GOLEC, Julian,
M.C. [GB/GB]; 8 Manor Farm, Chapel Road, Ashbury,
Wiltshire SN6 8LS (GB). CHARRIER, Jean-Damien
[FR/GB]; Vertex Pharmaceuticals Inc., Cottage Wing,
Station Road, Southam, Bishops Itchington, Oxfordshire
CV47 2QB (GB). KNEGTTEL, Ronald [GB/GB]; 3 Bath
Court, Bath Street, Abingdon, Oxfordshire OX11 1EE
(GB). BEBBINGTON, David [GB/GB]; 6 Linden Close,

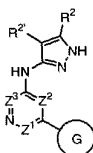
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/22605 A1

(54) Title: PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS



(VIII)

(57) Abstract: This invention describes novel pyrazole compositions comprising a pharma-
ceutically acceptable carrier and a compound of formula VIII, wherein Z¹ is N or C-R⁴, Z²
is N or CH, and Z³ is N or C-R⁴, provided that one of Z¹ and Z² is nitrogen; G is Ring C or
Ring D; Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or
1,2,4-triazinyl ring, wherein said Ring C has one or two ortho substituents independently se-
lected from -R¹; Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring
selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl; and R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸
are as described in the specification. The compounds are useful as protein kinase inhibitors,
especially as inhibitors of aurora-2 and GSK-3, for treating diseases such as cancer, diabetes
and Alzheimer's disease.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORSCROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority to US Provisional Patent Application 60/232,795 filed September 15, 2000, US Provisional Patent Application 60/257,887 filed December 21, 2000 and US Provisional Patent Application 60/286,949 filed April 27, 2001, the contents of which are incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is in the field of medicinal chemistry and relates to compounds that are protein kinase inhibitors, compositions containing such compounds and methods of use. More particularly, this invention relates to compounds that are inhibitors of GSK-3 and Aurora-2 protein kinases. The invention also relates to methods of treating diseases associated with these protein kinases, such as diabetes, cancer and Alzheimer's disease.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The search for new therapeutic agents has been greatly aided in recent years by better understanding of the structure of enzymes and other biomolecules associated with target diseases. One important class of enzymes that has been the subject of extensive study is the protein kinases.

Protein kinases mediate intracellular signal transduction. They do this by effecting a phosphoryl

WO 02/22605

PCT/US01/28793

extracellular and other stimuli cause a variety of cellular responses to occur inside the cell. Examples of such stimuli include environmental and chemical stress signals (e.g. osmotic shock, heat shock, ultraviolet radiation, bacterial endotoxin, H_2O_2), cytokines (e.g. interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor α (TNF- α)), and growth factors (e.g. granulocyte macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF), and fibroblast growth factor (FGF)). An extracellular stimulus may effect one or more cellular responses related to cell growth, migration, differentiation, secretion of hormones, activation of transcription factors, muscle contraction, glucose metabolism, control of protein synthesis and regulation of cell cycle.

Many diseases are associated with abnormal cellular responses triggered by protein kinase-mediated events. These diseases include autoimmune diseases, inflammatory diseases, neurological and neurodegenerative diseases, cancer, cardiovascular diseases, allergies and asthma, Alzheimer's disease or hormone-related diseases. Accordingly, there has been a substantial effort in medicinal chemistry to find protein kinase inhibitors that are effective as therapeutic agents.

Aurora-2 is a serine/threonine protein kinase that has been implicated in human cancer, such as colon, breast and other solid tumors. This kinase is believed to be involved in protein phosphorylation events that regulate the cell cycle. Specifically, Aurora-2 may play a role in controlling the accurate segregation of chromosomes during mitosis. Misregulation of the cell cycle can lead to cellular proliferation and other abnormalities. In human colon cancer tissue, the aurora-2 protein has been found to be overexpressed. See Bischoff et al., *EMBO J.*, 1998, 17, 3052-3065; Schumacher

WO 02/22605

PCT/US01/28793

et al., *J. Cell Biol.*, 1998, 143, 1635-1646; Kimura et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 13766-13771.

Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) is a serine/threonine protein kinase comprised of α and β isoforms that are each encoded by distinct genes [Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)]. GSK-3 has been implicated in various diseases including diabetes, Alzheimer's disease, CNS disorders such as manic depressive disorder and neurodegenerative diseases, and cardiomyocyte hypertrophy [WO 99/65897; WO 00/38675; and Haq et al., *J. Cell Biol.* (2000) 151, 117]. These diseases may be caused by, or result in, the abnormal operation of certain cell signaling pathways in which GSK-3 plays a role. GSK-3 has been found to phosphorylate and modulate the activity of a number of regulatory proteins. These proteins include glycogen synthase which is the rate limiting enzyme necessary for glycogen synthesis, the microtubule associated protein Tau, the gene transcription factor β -catenin, the translation initiation factor eIF2B, as well as ATP citrate lyase, axin, heat shock factor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB, and CREB α . These diverse protein targets implicate GSK-3 in many aspects of cellular metabolism, proliferation, differentiation and development.

In a GSK-3 mediated pathway that is relevant for the treatment of type II diabetes, insulin-induced signaling leads to cellular glucose uptake and glycogen synthesis. Along this pathway, GSK-3 is a negative regulator of the insulin-induced signal. Normally, the presence of insulin causes inhibition of GSK-3 mediated phosphorylation and deactivation of glycogen synthase. The inhibition of GSK-3 leads to increased glycogen synthesis and glucose uptake [Klein et al., *PNAS*, 93,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

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)].

However, in a diabetic patient where the insulin response
5 is impaired, glycogen synthesis and glucose uptake fail
to increase despite the presence of relatively high blood
levels of insulin. This leads to abnormally high blood
levels of glucose with acute and long term effects that
may ultimately result in cardiovascular disease, renal
10 failure and blindness. In such patients, the normal
insulin-induced inhibition of GSK-3 fails to occur. It
has also been reported that in patients with type II
diabetes, GSK-3 is overexpressed [WO 00/38675].
Therapeutic inhibitors of GSK-3 are therefore potentially
15 useful for treating diabetic patients suffering from an
impaired response to insulin.

GSK-3 activity has also been associated with
Alzheimer's disease. This disease is characterized by
the well-known β -amyloid peptide and the formation of
20 intracellular neurofibrillary tangles. The
neurofibrillary tangles contain hyperphosphorylated Tau
protein where Tau is phosphorylated on abnormal sites.
GSK-3 has been shown to phosphorylate these abnormal
sites in cell and animal models. Furthermore, inhibition
25 of GSK-3 has been shown to prevent hyperphosphorylation
of Tau in cells [Lovestone et al., *Current Biology* 4,
1077-86 (1994); Brownlee et al., *Neuroreport* 8, 3251-55
(1997)]. Therefore, it is believed that GSK-3 activity
may promote generation of the neurofibrillary tangles and
30 the progression of Alzheimer's disease.

Another substrate of GSK-3 is β -catenin which
is degraded after phosphorylation by GSK-3. Reduced
levels of β -catenin have been reported in schizophrenic
patients and have also been associated with other

WO 02/22605

PCT/US01/28793

diseases related to increase in neuronal cell death
[Zhong et al., *Nature*, 395, 698-702 (1998); Takashima et
al., *PNAS*, 90, 7789-93 (1993); Pei et al., *J.*
Neuropathol. Exp, 56, 70-78 (1997)].

5 As a result of the biological importance of
GSK-3, there is current interest in therapeutically
effective GSK-3 inhibitors. Small molecules that inhibit
GSK-3 have recently been reported [WO 99/65897 (Chiron)
and WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

10 For many of the aforementioned diseases
associated with abnormal GSK-3 activity, other protein
kinases have also been targeted for treating the same
diseases. However, the various protein kinases often act
through different biological pathways. For example,
15 certain quinazoline derivatives have been reported
recently as inhibitors of p38 kinase (WO 00/12497 to
Scios). The compounds are reported to be useful for
treating conditions characterized by enhanced p38- α
activity and/or enhanced TGF- β activity. While p38
20 activity has been implicated in a wide variety of
diseases, including diabetes, p38 kinase is not reported
to be a constituent of an insulin signaling pathway that
regulates glycogen synthesis or glucose uptake.
Therefore, unlike GSK-3, p38 inhibition would not be
25 expected to enhance glycogen synthesis and/or glucose
uptake.

There is a continued need to find new
therapeutic agents to treat human diseases. The protein
kinases aurora-2 and GSK-3 are especially attractive
30 targets for the discovery of new therapeutics due to
their important role in cancer, diabetes, Alzheimer's
disease and other diseases.

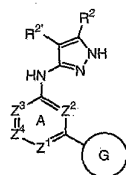
WO 02/22605

PCT/US01/28793

DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has now been found that compounds of this invention and pharmaceutical compositions thereof are effective as protein kinase inhibitors, particularly as

5. inhibitors of aurora-2 and GSK-3. These compounds have the general formula I:



I

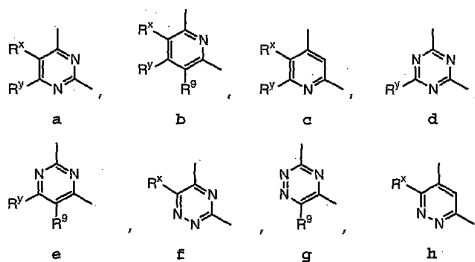
10

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z¹ to Z⁴ are as described below;

Ring A is selected from the group consisting of:

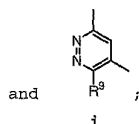
15



20

WO 02/22605

PCT/US01/28793



G is Ring C or Ring D;

- 5 Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring, wherein said Ring C has one or two ortho substituents independently selected from $-R^1$, any substitutable non-ortho carbon position on Ring C is independently substituted by $-R^5$, and two adjacent substituents on
- 10 Ring C are optionally taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, said fused ring being optionally substituted by halo,
- 15 oxo, or $-R^8$;

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or

20 heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or $-R^5$, and at any substitutable ring nitrogen by $-R^4$, provided that when Ring D is a six-membered aryl or

25 heteroaryl ring, $-R^5$ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

R^1 is selected from -halo, -CN, $-\text{NO}_2$, T-V-R^6 , phenyl, 5-6 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl ring, or C_{1-6} aliphatic group, said phenyl, heteroaryl,

30 and heterocyclyl rings each optionally substituted by up to three groups independently selected from halo,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- oxo, or $-R^8$, said C_{1-6} aliphatic group optionally substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R^1 and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;
- R^x and R^y are independently selected from $T-R^3$, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-8 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein any substitutable carbon on said fused ring formed by R^x and R^y is substituted by oxo or $T-R^3$, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^x and R^y is substituted by R^4 ;
- T is a valence bond or a C_{1-4} alkylidene chain;
- 5 R^2 and $R^{2'}$ are independently selected from $-R$, $-T-W-R^6$, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each
- 10 substitutable carbon on said fused ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by halo, oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, or $-V-R^6$, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by R^4 ;
- R^3 is selected from $-R$, $-halo$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^7)_2$;
- each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- each R^4 is independently selected from $-R^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ aliphatic), $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, or $-\text{SO}_2\text{R}^7$, or two R^4 on the same nitrogen are taken together to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- 5 each R^5 is independently selected from $-\text{R}$, halo, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, or R^5 and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;
- 10 V is $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, or $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;
- 15 W is $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, or $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;
- 20 each R^6 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6 groups on the same nitrogen atom are taken together with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- 30 each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7 on the same nitrogen are taken together with the

WO 02/22605

PCT/US01/28793

nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

each R⁸ is independently selected from an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶,
 5 -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂, or -CO₂R⁶; and
 R⁹ is selected from -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(optionally
 10 substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂.

As used herein, the following definitions shall apply unless otherwise indicated. The phrase "optionally substituted" is used interchangeably with the phrase
 15 "substituted or unsubstituted" or with the term "(un)substituted." Unless otherwise indicated, an optionally substituted group may have a substituent at each substitutable position of the group, and each
 20 substitution is independent of the other.

The term "aliphatic" as used herein means straight-chain, branched or cyclic C₁-C₁₂ hydrocarbons which are completely saturated or which contain one or more units of unsaturation but which are not aromatic.
 25 For example, suitable aliphatic groups include substituted or unsubstituted linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl, alkynyl groups and hybrids thereof such as (cycloalkyl)alkyl, (cycloalkenyl)alkyl or (cycloalkyl)alkenyl. The terms "alkyl", "alkoxy",
 30 "hydroxyalkyl", "alkoxyalkyl", and "alkoxycarbonyl", used alone or as part of a larger moiety includes both straight and branched chains containing one to twelve carbon atoms. The terms "alkenyl" and "alkynyl" used alone or as part of a larger moiety shall include both

WO 02/22605

PCT/US01/28793

straight and branched chains containing two to twelve carbon atoms. The term "cycloalkyl" used alone or as part of a larger moiety shall include cyclic C₃-C₁₂ hydrocarbons which are completely saturated or which contain one or more units of unsaturation, but which are not aromatic.

The terms "haloalkyl", "haloalkenyl" and "haloalkoxy" means alkyl, alkenyl or alkoxy, as the case may be, substituted with one or more halogen atoms. The term "halogen" means F, Cl, Br, or I.

The term "heteroatom" means nitrogen, oxygen, or sulfur and includes any oxidized form of nitrogen and sulfur, and the quaternized form of any basic nitrogen. Also the term "nitrogen" includes a substitutable nitrogen of a heterocyclic ring. As an example, in a saturated or partially unsaturated ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, the nitrogen may be N (as in 3,4-dihydro-2H-pyrrolyl), NH (as in pyrrolidinyl) or NR' (as in N-substituted pyrrolidinyl).

The terms "carbocycle", "carbocyclyl", "carbocyclo", or "carbocyclic" as used herein means an aliphatic ring system having three to fourteen members. The terms "carbocycle", "carbocyclyl", "carbocyclo", or "carbocyclic" whether saturated or partially unsaturated, also refers to rings that are optionally substituted. The terms "carbocycle", "carbocyclyl", "carbocyclo", or "carbocyclic" also include aliphatic rings that are fused to one or more aromatic or nonaromatic rings, such as in a decahydronaphthyl or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aliphatic ring.

The term "aryl" used alone or as part of a larger moiety as in "aralkyl", "aralkoxy", or "aryloxyalkyl", refers to aromatic ring groups having

WO 02/22605

PCT/US01/28793

five to fourteen members, such as phenyl, benzyl, phenethyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthracyl and 2-anthracyl. The term "aryl" also refers to rings that are optionally substituted. The term "aryl" may be used interchangeably with the term "aryl ring". "Aryl" also includes fused polycyclic aromatic ring systems in which an aromatic ring is fused to one or more rings. Examples include 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthracyl and 2-anthracyl. Also included within the scope of the term "aryl", as it is used herein, is a group in which an aromatic ring is fused to one or more non-aromatic rings, such as in an indanyl, phenanthridinyl, or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aromatic ring.

The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" as used herein includes non-aromatic ring systems having five to fourteen members, preferably five to ten, in which one or more ring carbons, preferably one to four, are each replaced by a heteroatom such as N, O, or S. Examples of heterocyclic rings include 3-1H-benzimidazol-2-one, (1-substituted)-2-oxo-benzimidazol-3-yl, 2-tetrahydrofuran-3-yl, 3-tetrahydrofuran-2-yl, 2-tetrahydropyran-3-yl, 3-tetrahydropyran-2-yl, 4-tetrahydropyran-3-yl, [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-substituted diazolonyl, 1-phthalimidinyl, benzoxanyl, benzopyrrolidinyl, benzopiperidinyl, benzoxolanyl, benzothiolanyl, and benzothianyl. Also included within the scope of the term

WO 02/22605

PCT/US01/28793

"heterocyclyl" or "heterocyclic", as it is used herein, is a group in which a non-aromatic heteroatom-containing ring is fused to one or more aromatic or non-aromatic rings, such as in an indolinyl, chromanyl, phenanthridinyl, or tetrahydroquinolinyl, where the radical or point of attachment is on the non-aromatic heteroatom-containing ring. The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" whether saturated or partially unsaturated, also refers to rings that are optionally substituted.

The term "heteroaryl", used alone or as part of a larger moiety as in "heteroaralkyl" or "heteroarylalkoxy", refers to heteroaromatic ring groups having five to fourteen members. Examples of heteroaryl rings include 2-furanyl, 3-furanyl, N-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-oxadiazolyl, 5-oxadiazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-pyrimidyl, 3-pyridazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 5-tetrazolyl, 2-triazolyl, 5-triazolyl, 2-thienyl, 3-thienyl, carbazolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzimidazolyl, isoquinolinyl, indolyl, isoindolyl, acridinyl, or benzoisoxazolyl. Also included within the scope of the term "heteroaryl", as it is used herein, is a group in which a heteroatomic ring is fused to one or more aromatic or nonaromatic rings where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Examples include tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, and pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. The term "heteroaryl" also refers to rings that are optionally substituted. The term "heteroaryl" may be

WO 02/22605

PCT/US01/28793

used interchangeably with the term "heteroaryl ring" or the term "heteroaromatic".

An aryl (including aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl and the like) or heteroaryl (including heteroaralkyl and heteroarylalkoxy and the like) group may contain one or more substituents. Examples of suitable substituents on the unsaturated carbon atom of an aryl, heteroaryl, aralkyl, or heteroaralkyl group include a halogen, $-R^o$, $-OR^o$, $-SR^o$, 1,2-methylene-dioxy, 1,2-ethylenedioxy, protected OH (such as acyloxy), phenyl (Ph), substituted Ph, $-O(Ph)$, substituted $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, substituted $-CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, substituted $-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NR^oCO_2R^o$, $-NR^oNR^oC(O)R^o$, $-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NR^oNR^oCO_2R^o$, $-C(O)C(O)R^o$, $-C(O)CH_2C(O)R^o$, $-CO_2R^o$, $-C(O)R^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2N(R^o)_2$, $-S(O)R^o$, $-NR^oSO_2N(R^o)_2$, $-NR^oSO_2R^o$, $-C(=S)N(R^o)_2$, $-C(=NH)-N(R^o)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^o$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^o)(R^o)$; wherein R^o is hydrogen, a substituted or unsubstituted aliphatic group, an unsubstituted heteroaryl or heterocyclic ring, phenyl (Ph), substituted Ph, $-O(Ph)$, substituted $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, or substituted $-CH_2(Ph)$; y is 0-6; and V is a linker group. Examples of substituents on the aliphatic group or the phenyl ring of R^o include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxy carbonyl, alkyl carbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

An aliphatic group or a non-aromatic heterocyclic ring may contain one or more substituents. Examples of suitable substituents on the saturated carbon of an aliphatic group or of a non-aromatic heterocyclic

WO 02/22605

PCT/US01/28793

ring include those listed above for the unsaturated carbon of an aryl or heteroaryl group and the following: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =N-, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(alkyl), =NNHSO₂(alkyl), or =NR*, where each R* is independently

5 selected from hydrogen, an unsubstituted aliphatic group or a substituted aliphatic group. Examples of substituents on the aliphatic group include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,

10 alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxy carbonyl, alkyl carbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

Suitable substituents on the nitrogen of a non-aromatic heterocyclic ring include -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*,

15 -CO₂R*, -C(O)C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂, and -NR*SO₂R*; wherein R* is hydrogen, an aliphatic group, a substituted aliphatic group, phenyl (Ph), substituted Ph,

-O(Ph), substituted -O(Ph), CH₂(Ph), substituted CH₂(Ph),

20 or an unsubstituted heteroaryl or heterocyclic ring. Examples of substituents on the aliphatic group or the phenyl ring include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy,

25 dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxy carbonyl, alkyl carbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

The term "linker group" or "linker" means an organic moiety that connects two parts of a compound.

30 Linkers are typically comprised of an atom such as oxygen or sulfur, a unit such as -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, or a chain of atoms, such as an alkylidene chain. The molecular mass of a linker is typically in the range of about 14 to 200, preferably in the range of 14 to 96 with

WO 02/22605

PCT/US01/28793

a length of up to about six atoms. Examples of linkers include a saturated or unsaturated C₁₋₆ alkylidene chain which is optionally substituted, and wherein one or two saturated carbons of the chain are optionally replaced by

5 -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -NHCO₂-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -SO₂NH-, or -NHSO₂-.

The term "alkylidene chain" refers to an optionally substituted, straight or branched carbon chain that may be fully saturated or have one or more units of

10 unsaturation. The optional substituents are as described above for an aliphatic group.

A combination of substituents or variables is permissible only if such a combination results in a

15 stable or chemically feasible compound. A stable compound or chemically feasible compound is one in which the chemical structure is not substantially altered when kept at a temperature of 40 °C or less, in the absence of moisture or other chemically reactive conditions, for at

20 least a week.

Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include all stereochemical forms of the structure; i.e., the R and S configurations for each asymmetric center. Therefore, single stereochemical

25 isomers as well as enantiomeric and diastereomeric mixtures of the present compounds are within the scope of the invention. Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include compounds which differ only in the presence of one or more isotopically

30 enriched atoms. For example, compounds having the present structures except for the replacement of a hydrogen by a deuterium or tritium, or the replacement of a carbon by a ¹³C- or ¹⁴C-enriched carbon are within the scope of this invention.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Compounds of formula I or salts thereof may be formulated into compositions. In a preferred embodiment, the composition is a pharmaceutical composition. In one embodiment, the composition comprises an amount of the protein kinase inhibitor effective to inhibit a protein kinase, particularly GSK-3, in a biological sample or in a patient. In another embodiment, compounds of this invention and pharmaceutical compositions thereof, which comprise an amount of the protein kinase inhibitor effective to treat or prevent a GSK-3-mediated condition and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, or vehicle, may be formulated for administration to a patient.

The term "GSK-3-mediated condition" or "disease", as used herein, means any disease or other deleterious condition or state in which GSK-3 is known to play a role. Such diseases or conditions include, without limitation, diabetes, Alzheimer's disease, Huntington's Disease, Parkinson's Disease, AIDS-associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis (AML), multiple sclerosis (MS), schizophrenia, cardiomyocyte hypertrophy, reperfusion/ischemia, and baldness.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the

WO 02/22605

PCT/US01/28793

phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of the invention relates to inhibiting GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with a GSK-3 inhibitor of formula I.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

The term "Aurora-2-mediated condition" or "disease", as used herein, means any disease or other deleterious condition in which Aurora is known to play a role. The term "Aurora-2-mediated condition" or "disease" also means those diseases or conditions that are alleviated by treatment with an Aurora-2 inhibitor. Such conditions include, without limitation, cancer. The term "cancer" includes, but is not limited to the following cancers: colon and ovarian.

Another aspect of the invention relates to inhibiting Aurora-2 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 inhibitor of formula I, or a composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a CDK-2-mediated

WO 02/22605

PCT/US01/28793

diseases with a CDK-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

5 The term "CDK-2-mediated condition" or "disease", as used herein, means any disease or other deleterious condition in which CDK-2 is known to play a role. The term "CDK-2-mediated condition" or "disease" also means those diseases or conditions that are
10 alleviated by treatment with a CDK-2 inhibitor. Such conditions include, without limitation, cancer, Alzheimer's disease, restenosis, angiogenesis, glomerulonephritis, cytomegalovirus, HIV, herpes, psoriasis, atherosclerosis, alopecia, and autoimmune
15 diseases such as rheumatoid arthritis. See Fischer, P.M. and Lane, D.P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. and Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000);
20 Fry, D.W. and Garrett, M.D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40-59 (2000).

 Another aspect of the invention relates to inhibiting CDK-2 activity in a biological sample or a patient, which method comprises administering to the
25 patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

 Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an ERK-2-mediated diseases with an ERK-2 inhibitor, which method comprises
30 administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

 The term "ERK-mediated condition", as used herein means any disease state or other deleterious

WO 02/22605

PCT/US01/28793

condition in which ERK is known to play a role. The term "ERK-2-mediated condition" or "disease" also means those diseases or conditions that are alleviated by treatment with a ERK-2 inhibitor. Such conditions include, without

5 limitation, cancer, stroke, diabetes, hepatomegaly, cardiovascular disease including cardiomegaly, Alzheimer's disease, cystic fibrosis, viral disease, autoimmune diseases, atherosclerosis, restenosis, psoriasis, allergic disorders including asthma,

10 inflammation, neurological disorders and hormone-related diseases. The term "cancer" includes, but is not limited to the following cancers: breast, ovary, cervix, prostate, testis, genitourinary tract, esophagus, larynx, glioblastoma, neuroblastoma, stomach, skin,

15 keratoacanthoma, lung, epidermoid carcinoma, large cell carcinoma, small cell carcinoma, lung adenocarcinoma, bone, colon, adenoma, pancreas, adenocarcinoma, thyroid, follicular carcinoma, undifferentiated carcinoma, papillary carcinoma, seminoma, melanoma, sarcoma, bladder

20 carcinoma, liver carcinoma and biliary passages, kidney carcinoma, myeloid disorders, lymphoid disorders, Hodgkin's, hairy cells, buccal cavity and pharynx (oral), lip, tongue, mouth, pharynx, small intestine, colon-rectum, large intestine, rectum, brain and central

25 nervous system, and leukemia. ERK-2 protein kinase and its implication in various diseases has been described [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

30

WO 02/22605

PCT/US01/28793

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].

Another aspect of the invention relates to
5 inhibiting ERK-2 activity in a biological sample or a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a
10 method of treating or preventing an AKT-mediated diseases with an AKT inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

15 The term "AKT-mediated condition", as used herein, means any disease state or other deleterious condition in which AKT is known to play a role. The term "AKT-mediated condition" or "disease" also means those diseases or conditions that are alleviated by treatment
20 with a AKT inhibitor. AKT-mediated diseases or conditions include, but are not limited to, proliferative disorders, cancer, and neurodegenerative disorders. The association of AKT, also known as protein kinase B, with various diseases has been described [Khawaja, A., *Nature*,
25 pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al, *Oncogene*, 19 2000; Kazuhiko, N., et al, *The Journal of Neuroscience*, 20 2000].

Another aspect of the invention relates to
inhibiting AKT activity in a biological sample or a
30 patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a Src-mediated disease

WO 02/22605

PCT/US01/28793

with a Src inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

5 The term "Src-mediated condition", as used herein means any disease state or other deleterious condition in which Src is known to play a role. The term "Src-mediated condition" or "disease" also means those diseases or conditions that are alleviated by treatment
10 with a Src inhibitor. Such conditions include, without limitation, hypercalcemia, osteoporosis, osteoarthritis, cancer, symptomatic treatment of bone metastasis, and Paget's disease. Src protein kinase and its implication in various diseases has been described [Soriano, *Cell*,
15 69, 551 (1992); Soriano et al., *Cell*, 64, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999); Boschelli, *Drugs of the Future* 2000, 25(7), 717, (2000); Talamonti, *J. Clin. Invest.*, 91, 53 (1993); Lutz, *Biochem. Biophys. Res.* 243, 503 (1998); Rosen, *J. Biol. Chem.*, 261, 13754
20 (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)].

25 Another aspect of the invention relates to inhibiting Src activity in a biological sample or a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

30 The term "pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, or vehicle" refers to a non-toxic carrier, adjuvant, or vehicle that may be administered to a patient, together with a compound of this invention, and

WO 02/22605

PCT/US01/28793

which does not destroy the pharmacological activity thereof.

The term "patient" includes human and veterinary subjects.

5 The term "biological sample", as used herein, includes, without limitation, cell cultures or extracts thereof; preparations of an enzyme suitable for *in vitro* assay; biopsied material obtained from a mammal or extracts thereof; and blood, saliva, urine, feces, semen, 10 tears, or other body fluids or extracts thereof.

The amount effective to inhibit protein kinase, for example, GSK-3 and Aurora-2, is one that measurably inhibits the kinase activity where compared to the activity of the enzyme in the absence of an inhibitor.

15 Any method may be used to determine inhibition, such as, for example, the Biological Testing Examples described below.

Pharmaceutically acceptable carriers that may be used in these pharmaceutical compositions include, but 20 are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts 25 or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based substances, polyethylene glycol, sodium 30 carboxymethylcellulose, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, polyethylene glycol and wool fat.

The compositions of the present invention may be administered orally, parenterally, by inhalation

WO 02/22605

PCT/US01/28793

spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as used herein includes subcutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques. Preferably, the compositions are administered orally, intraperitoneally or intravenously.

Sterile injectable forms of the compositions of this invention may be aqueous or oleaginous suspension. These suspensions may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or di-glycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as are natural pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, such as carboxymethyl cellulose or similar dispersing agents which are commonly used in the formulation of pharmaceutically acceptable dosage forms including emulsions and suspensions. Other commonly used surfactants, such as Tweens, Spans and other emulsifying agents or bioavailability enhancers

WO 02/22605

PCT/US01/28793

which are commonly used in the manufacture of pharmaceutically acceptable solid, liquid, or other dosage forms may also be used for the purposes of formulation.

5 The pharmaceutical compositions of this invention may be orally administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, aqueous suspensions or solutions. In the case of tablets for oral use, carriers commonly used
10 include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added. For oral administration in a capsule form, useful diluents include lactose and dried cornstarch. When aqueous suspensions are required for oral use, the active
15 ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening, flavoring or coloring agents may also be added.

 Alternatively, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered in the form of
20 suppositories for rectal administration. These can be prepared by mixing the agent with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials
25 include cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

 The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered topically, especially when the target of treatment includes areas or organs readily accessible by topical application, including
30 diseases of the eye, the skin, or the lower intestinal tract. Suitable topical formulations are readily prepared for each of these areas or organs.

 Topical application for the lower intestinal tract can be effected in a rectal suppository formulation

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(see above) or in a suitable enema formulation.

Topically-transdermal patches may also be used.

For topical applications, the pharmaceutical compositions may be formulated in a suitable ointment
5 containing the active component suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol,
10 polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the pharmaceutical compositions can be formulated in a suitable lotion or cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable
15 carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

For ophthalmic use, the pharmaceutical
20 compositions may be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with or without a preservative such as benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic
25 uses, the pharmaceutical compositions may be formulated in an ointment such as petrolatum.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered by nasal aerosol or inhalation. Such compositions are prepared according to
30 techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

fluorocarbons, and/or other conventional solubilizing or dispersing agents.

In addition to the compounds of this invention, pharmaceutically acceptable derivatives or prodrugs of the compounds of this invention may also be employed in compositions to treat or prevent the above-identified diseases or disorders.

A "pharmaceutically acceptable derivative or prodrug" means any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of an ester or other derivative of a compound of this invention which, upon administration to a recipient, is capable of providing, either directly or indirectly, a compound of this invention or an inhibitorily active metabolite or residue thereof. Particularly favored derivatives or prodrugs are those that increase the bioavailability of the compounds of this invention when such compounds are administered to a patient (e.g., by allowing an orally administered compound to be more readily absorbed into the blood) or which enhance delivery of the parent compound to a biological compartment (e.g., the brain or lymphatic system) relative to the parent species.

Pharmaceutically acceptable prodrugs of the compounds of this invention include, without limitation, esters, amino acid esters, phosphate esters, metal salts and sulfonate esters.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acid salts include acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, formate,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, glycolate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, malonate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate. Other acids, such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

Salts derived from appropriate bases include alkali metal (e.g., sodium and potassium), alkaline earth metal (e.g., magnesium), ammonium and $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$ salts. This invention also envisions the quaternization of any basic nitrogen-containing groups of the compounds disclosed herein. Water or oil-soluble or dispersible products may be obtained by such quaternization.

The amount of the protein kinase inhibitor that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the patient treated and the particular mode of administration. Preferably, the compositions should be formulated so that a dosage of between 0.01 - 100 mg/kg body weight/day of the inhibitor can be administered to a patient receiving these compositions.

It should also be understood that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination, and

WO 02/22605

PCT/US01/28793

the judgment of the treating physician and the severity of the particular disease being treated. The amount of the inhibitor will also depend upon the particular compound in the composition.

5 Depending upon the particular protein kinase-mediated condition to be treated or prevented, additional therapeutic agents, which are normally administered to treat or prevent that condition, may be administered together with the inhibitors of this invention. For
10 example, in the treatment of diabetes other anti-diabetic agents may be combined with the GSK-3 inhibitors of this invention to treat diabetes. These agents include, without limitation, insulin or insulin analogues, in injectable or inhalation form, glitazones, alpha
15 glucosidase inhibitors, biguanides, insulin sensitizers, and sulfonyl ureas.

Other examples of agents the inhibitors of this invention may also be combined with include, without limitation, chemotherapeutic agents or other anti-
20 proliferative agents such as adriamycin, dexamethasone, vincristine, cyclophosphamide, fluorouracil, topotecan, taxol, interferons, and platinum derivatives; anti-inflammatory agents such as corticosteroids, TNF
blockers, IL-1 RA, azathioprine, cyclophosphamide, and
25 sulfasalazine; immunomodulatory and immunosuppressive agents such as cyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolate mofetil, interferons, corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, and sulfasalazine; neurotrophic factors such as acetylcholinesterase
30 inhibitors, MAO inhibitors, interferons, anti-convulsants, ion channel blockers, riluzole, and anti-Parkinsonian agents; agents for treating cardiovascular disease such as beta-blockers, ACE inhibitors, diuretics, nitrates, calcium channel blockers, and statins; agents

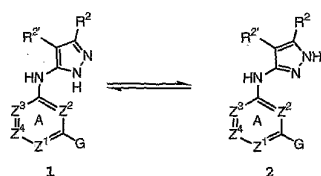
WO 02/22605

PCT/US01/28793

for treating liver disease such as corticosteroids, cholestyramine, interferons, and anti-viral agents; agents for treating blood disorders such as corticosteroids, anti-leukemic agents, and growth factors; and agents for treating immunodeficiency disorders such as gamma globulin.

Those additional agents may be administered separately from the protein kinase inhibitor-containing composition, as part of a multiple dosage regimen. Alternatively, those agents may be part of a single dosage form, mixed together with the protein kinase inhibitor of this invention in a single composition.

Compounds of this invention may exist in alternative tautomeric forms, as in tautomers 1 and 2 shown below. Unless otherwise indicated, the representation of either tautomer is meant to include the other.



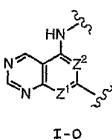
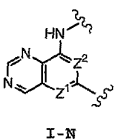
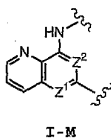
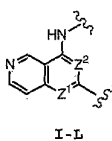
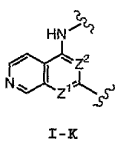
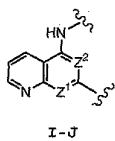
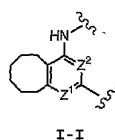
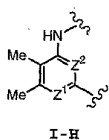
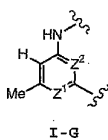
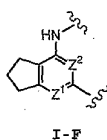
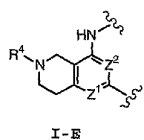
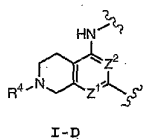
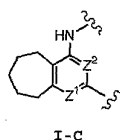
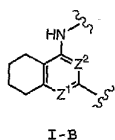
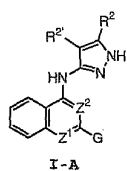
20

R^x and R^y (at positions Z³ and Z⁴, respectively) may be taken together to form a fused ring, providing a bicyclic ring system containing Ring A. Preferred R^x/R^y rings include a 5-, 6-, 7-, or 8-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms, wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. Examples of Ring A systems are shown below by compounds I-A through I-DD, wherein Z¹ is nitrogen or C(R⁹) and Z² is nitrogen or C(H).

30

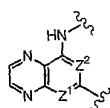
WO 02/22605

PCT/US01/28793

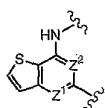


WO 02/22605

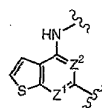
PCT/US01/28793



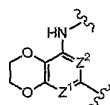
I-P



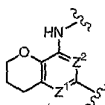
I-Q



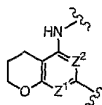
I-R



I-S

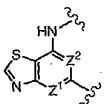


I-T

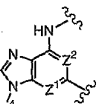


I-U

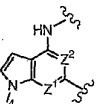
5



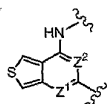
I-V



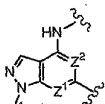
I-W



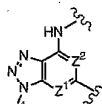
I-X



I-Y

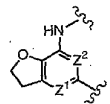


I-Z

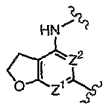


I-AA

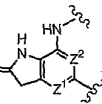
10



I-BB



I-CC



I-DD

Preferred bicyclic Ring A systems include I-A,
 15 I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L,
 and I-M, more preferably I-A, I-B, I-C, I-F, and I-H, and
 most preferably I-A, I-B, and I-H.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

In the monocyclic Ring A system, preferred R^x groups, when present, include hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C_{1-4} aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl or t-butyl.

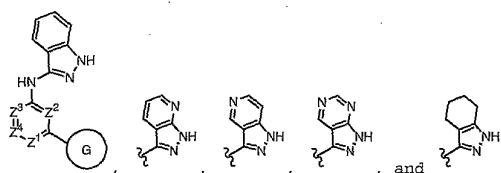
- 5 Preferred R^y groups, when present, include $T-R^3$ wherein T is a valence bond or a methylene, and R^3 is $-R$, $-N(R^4)_2$, or $-OR$. Examples of preferred R^y include 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkyl- or dialkylamino, acetamido,
- 10 optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl, and methoxymethyl.

- In the bicyclic Ring A system, the ring formed when R^x and R^y are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include $-R$, halo,
- 15 $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$, wherein R and
- 20 R^4 are as defined above. Preferred R^x/R^y ring substituents include $-halo$, $-R$, $-OR$, $-COR$, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, $-CN$, or $-N(R^4)_2$ wherein R is hydrogen or an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group.

- R^2 and $R^{2'}$ may be taken together to form a fused
- 25 ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring, wherein said fused ring is optionally substituted. These are exemplified in the following
- 30 formula I compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:

WO 02/22605

PCT/US01/28793



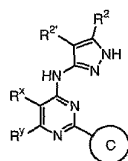
Preferred substituents on the $R^2/R^{2'}$ fused ring include one or more of the following: -halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ haloalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-3} \text{ alkyl})$, $-CO_2(C_{1-3} \text{ alkyl})$, $-CN$, $-SO_2(C_{1-3} \text{ alkyl})$, $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-3} \text{ alkyl})$, $-NHC(O)(C_{1-3} \text{ alkyl})$, $-C(O)NH_2$, and $-CO(C_{1-3} \text{ alkyl})$, wherein the $(C_{1-3} \text{ alkyl})$ is most preferably methyl.

When the pyrazole ring system is monocyclic, preferred R^2 groups include hydrogen, C_{1-4} aliphatic, alkoxyacetyl, (un)substituted phenyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, and (N-heterocyclyl)carbonyl. Examples of such preferred R^2 substituents include methyl, cyclopropyl, ethyl, isopropyl, propyl, t-butyl, cyclopentyl, phenyl, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, $CONH(cyclohexyl)$, $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, $CO(3-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)$, $CONH(3-tolyl)$, $CONH(4-tolyl)$, $CONHCH_3$, $CO(morpholin-1-yl)$, $CO(4-methylpiperazin-1-yl)$, $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, and $CO(piperidin-1-yl)$. A preferred $R^{2'}$ group is hydrogen.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

An embodiment that is particularly useful for treating GSK3-mediated diseases relates to compounds of formula II:



II

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein;

Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring, wherein said Ring C has one or two ortho substituents independently selected from -R¹, any substitutable non-ortho carbon position on Ring C is independently substituted by -R⁵, and two adjacent substituents on Ring C are optionally taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, said fused ring being optionally substituted by halo, oxo, or -R⁸;

R¹ is selected from -halo, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, phenyl, 5-6 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl ring, or C₁₋₆ aliphatic group, said phenyl, heteroaryl, and heterocyclyl rings each optionally substituted by up to three groups independently selected from halo, oxo, or -R⁸, said C₁₋₆ aliphatic group optionally substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R¹ and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

R^x and R^y are independently selected from $T-R^3$, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-8 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein any substitutable carbon on said fused ring formed by R^x and R^y is substituted by oxo or $T-R^3$, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^x and R^y is substituted by R^4 ;

T is a valence bond or a C_{1-4} alkylidene chain;

R^2 and $R^{2'}$ are independently selected from $-R$, $-T-W-R^6$, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable carbon on said fused ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by halo, oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, or $-V-R^6$, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by R^4 ;

R^3 is selected from $-R$, $-halo$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^7)_2$;

each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

10 each R^4 is independently selected from $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-CON(R^7)_2$, or $-SO_2R^7$, or two R^4 on the same nitrogen are taken

WO 02/22605

PCT/US01/28793

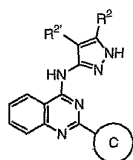
- together to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂, or R⁵ and an adjacent substituent taken together with their
- 10 intervening atoms form said ring fused to Ring C;
- V is -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- 15 W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(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)-, or -CON(R⁶)-;
- 20 each R⁶ is independently selected from hydrogen, an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶ groups on the same nitrogen atom are taken together with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- 25 each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷ groups on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring; and
- 30

WO 02/22605

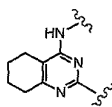
PCT/US01/28793

each R^6 is independently selected from an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, or $-CO_2R^6$.

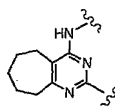
- 5 When the R^x and R^y groups of formula II are taken together to form a fused ring, preferred R^x/R^y rings include a 5-, 6-, 7-, or 8-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms, wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. This
- 10 provides a bicyclic ring system containing a pyrimidine ring. Examples of preferred pyrimidine ring systems of formula II are the mono- and bicyclic systems shown below.



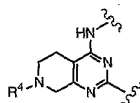
II-A



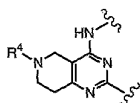
II-B



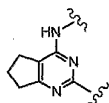
II-C



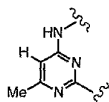
II-D



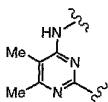
II-E



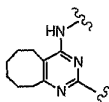
II-F



II-G



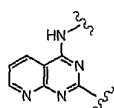
II-H



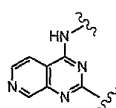
II-I

WO 02/22605

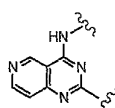
PCT/US01/28793



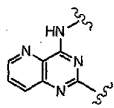
II-J



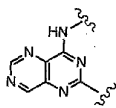
II-K



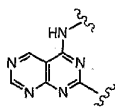
II-L



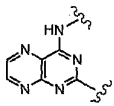
II-M



II-N



II-O



II-P

10 More preferred pyrimidine ring systems of formula II include II-A, II-B, II-C, II-F, and II-H, most preferably II-A, II-B, and II-H.

In the monocyclic pyrimidine ring system of formula II, preferred R^2 groups include hydrogen, alkyl-
 15 or dialkylamino, acetamido, or a C_{1-4} aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl or t-butyl. Preferred R^3 groups include $T-R^3$ wherein T is a valence bond or a methylene, and R^3 is -R, $-N(R^4)_2$, or -OR. When R^3 is -R or -OR, a preferred R is an optionally
 20 substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring. Examples of preferred R^3 include 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkyl- or dialkylamino, acetamido, optionally substituted phenyl

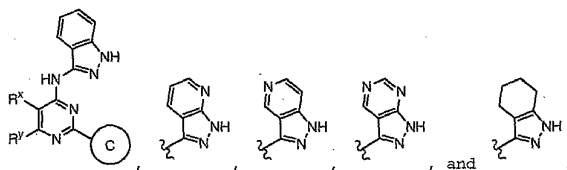
WO 02/22605

PCT/US01/28793

such as phenyl or halo-substituted phenyl, and methoxymethyl.

In the bicyclic pyrimidine ring system of formula II, the ring formed when R^x and R^y are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂, wherein R and R⁴ are as defined above. Preferred R^x/R^y ring substituents include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, or -N(R⁴)₂ wherein R is an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group.

The R^2 and $R^{2'}$ groups of formula II may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring. These are exemplified in the following formula II compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the $R^2/R^{2'}$ fused ring of formula II include one or more of the following: -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl),

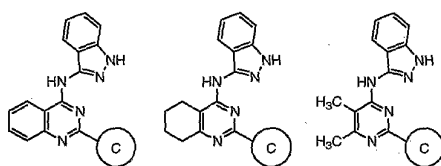
WO 02/22605

PCT/US01/28793

-C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

When the pyrazole ring system of formula II is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen, a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include methyl, t-butyl, -CH₂OCH₃, cyclopropyl, furanyl, thienyl, and phenyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

More preferred ring systems of formula II are the following, which may be substituted as described above, wherein R² and R^{2'} are taken together with the pyrazole ring to form an indazole ring; and R^x and R^y are each methyl, or R^x and R^y are taken together with the pyrimidine ring to form a quinazoline or tetrahydroquinazoline ring:



20

II-Aa

II-Ba

II-Ha

Particularly preferred are those compounds of formula II-Aa, II-Ba, or II-Ha wherein ring C is a phenyl ring and R¹ is halo, methyl, or trifluoromethyl.

Preferred formula II Ring C groups are phenyl and pyridinyl. When two adjacent substituents on Ring C are taken together to form a fused ring, Ring C is contained in a bicyclic ring system. Preferred fused rings include a benzo or pyrido ring. Such rings

WO 02/22605

PCT/US01/28793

preferably are fused at ortho and meta positions of Ring C. Examples of preferred bicyclic Ring C systems include naphthyl, quinoliny and isoquinoliny.

An important feature of the formula II

- 5 compounds is the R^1 ortho substituent on Ring C. An ortho position on Ring C or Ring D is defined relative to the position where Ring A is attached. Preferred R^1 groups include -halo, an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, phenyl, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$,
 10 $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, or $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$. When R^1 is an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, the most preferred optional substituents are halogen. Examples of preferred R^1 groups include $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{COCH}_3$,
 15 $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, cyclohexyl, t-butyl, isopropyl, cyclopropyl, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, and $-\text{OCF}_3$.

On Ring C of formula II, preferred R^5

- substituents, when present, include -halo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,
 20 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, $-\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, and $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$. More preferred R^5 substituents include $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{ aliphatic})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{ aliphatic})_2$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{ aliphatic})$, $\text{C}_{1-4}\text{ aliphatic}$, and
 25 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ aliphatic})$. Examples of such preferred R^5 substituents include $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{OEt}$, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, and $-\text{CO}_2\text{Et}$.

Preferred formula II compounds have one or

- 30 more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring,

optionally substituted by $-\text{R}^5$, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring

WO 02/22605

PCT/US01/28793

system, the bicyclic ring system is selected from a naphthyl, quinolinyl or isoquinolinyl ring;

(b) R^x is hydrogen or C_{1-4} aliphatic and R^y is $T-R^3$, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form an optionally substituted 5-7 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 ring nitrogens;

(c) R^1 is -halo, an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, phenyl, $-COR^6$, $-OR^6$, $-CN$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, or $-NHSO_2R^6$; and

(d) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring.

More preferred compounds of formula II have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by $-R^5$, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring;

(b) R^x is hydrogen or methyl and R^y is $-R$, $N(R^4)_2$, or $-OR$, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a 5-7 membered unsaturated or partially unsaturated carbocyclo ring optionally substituted with $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(c) R^1 is -halo, a C_{1-6} haloaliphatic group, a C_{1-6} aliphatic group, phenyl, or -CN;

(d) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, or
 5 a C_{1-6} aliphatic group, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring; and

(e) each R^5 is independently selected from
 10 -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, or $-N(R^4)SO_2R$.

Even more preferred compounds of formula II have one or more, and more preferably all, of the
 15 features selected from the group consisting of:

(a) Ring C is a phenyl ring optionally substituted by $-R^5$;

(b) R^x is hydrogen or methyl and R^y is methyl, methoxymethyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl,
 20 alkyl- or an optionally substituted group selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, or phenyl, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form an optionally substituted benzo ring or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring;

(c) R^1 is -halo, a C_{1-4} aliphatic group optionally substituted with halogen, or -CN;

(d) R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring
 30 optionally substituted with -halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, -CN, $-SO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-C(O)NH_2$, or $-CO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, wherein

WO 02/22605

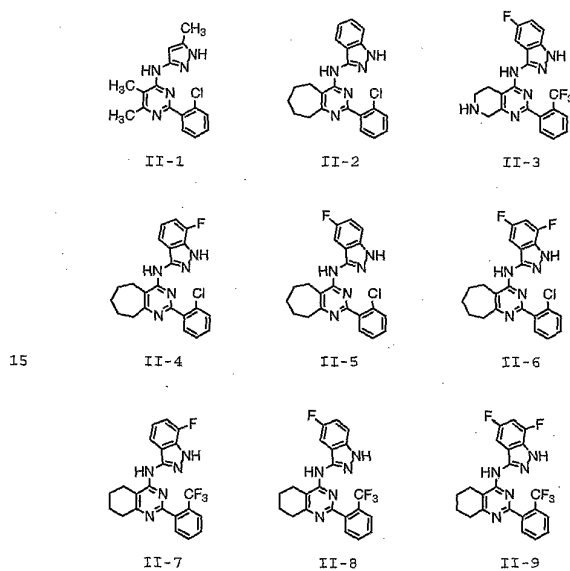
PCT/US01/28793

the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group; and

- (e) each R⁵ is independently selected from -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄ aliphatic), -N(C₁₋₄ aliphatic)₂, -O(C₁₋₄ aliphatic), C₁₋₄ aliphatic, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

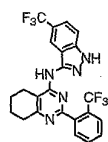
Representative compounds of formula II are shown below in Table 1.

10 Table 1.

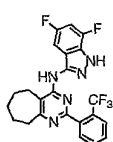


WO 02/22605

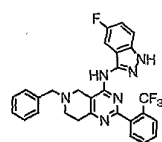
PCT/US01/28793



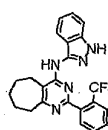
II-10



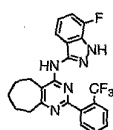
II-11



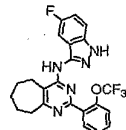
II-12



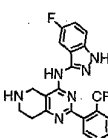
II-13



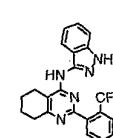
II-14



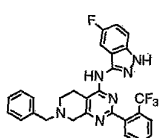
II-15



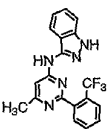
II-16



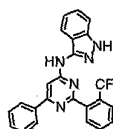
II-17



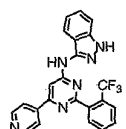
II-18



II-19



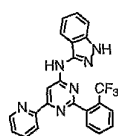
II-20



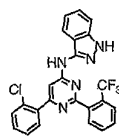
II-21

WO 02/22605

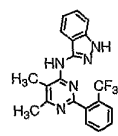
PCT/US01/28793



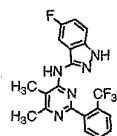
II-22



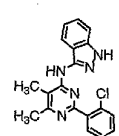
II-23



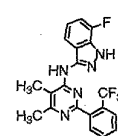
II-24



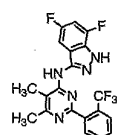
II-25



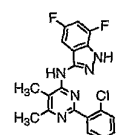
II-26



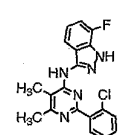
II-27



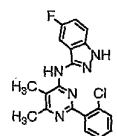
II-28



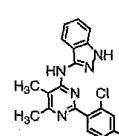
II-29



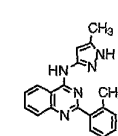
II-30



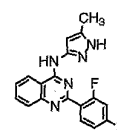
II-31



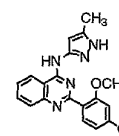
II-32



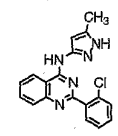
II-33



II-34



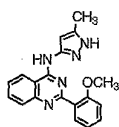
II-35



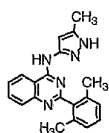
II-36

WO 02/22605

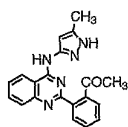
PCT/US01/28793



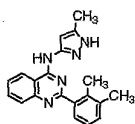
II-37



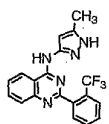
II-38



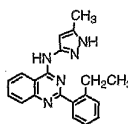
II-39



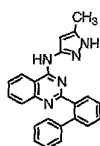
II-40



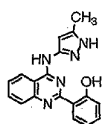
II-41



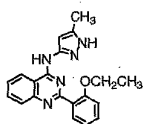
II-42



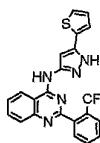
II-43



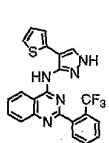
II-44



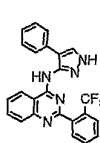
II-45



II-46



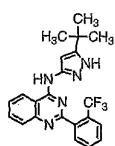
II-47



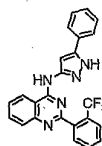
II-48

WO 02/22605

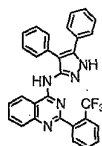
PCT/US01/28793



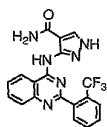
II-49



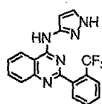
II-50



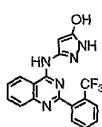
II-51



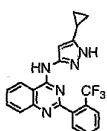
II-52



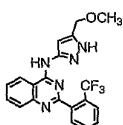
II-53



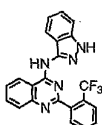
II-54



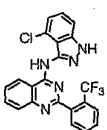
II-55



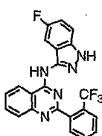
II-56



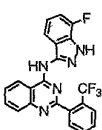
II-57



II-58



II-59

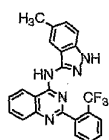


II-60

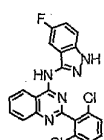
10

WO 02/22605

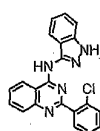
PCT/US01/28793



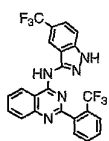
II-61



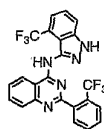
II-62



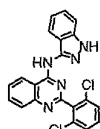
II-63



II-64

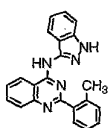


II-65

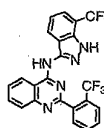


II-66

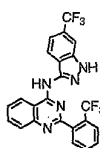
5



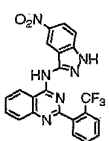
II-67



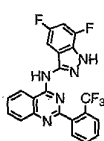
II-68



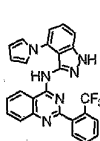
II-69



II-70



II-71

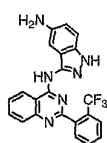


II-72

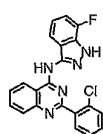
10

WO 02/22605

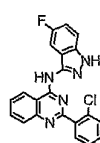
PCT/US01/28793



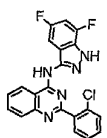
II-73



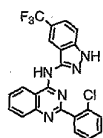
II-74



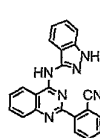
II-75



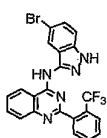
II-76



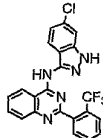
II-77



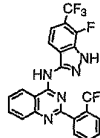
II-78



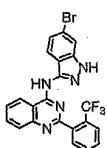
II-79



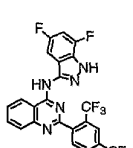
II-80



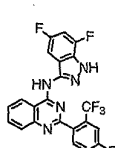
II-81



II-82



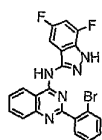
II-83



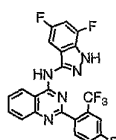
II-84

WO 02/22605

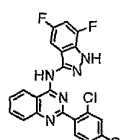
PCT/US01/28793



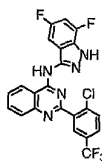
II-85



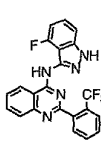
II-86



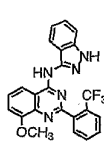
II-87



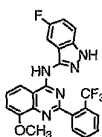
II-88



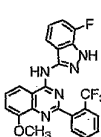
II-89



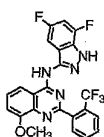
II-90



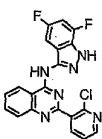
II-91



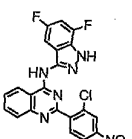
II-92



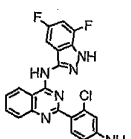
II-93



II-94



II-95

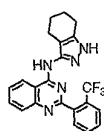


II-96

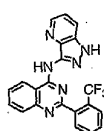
10

WO 02/22605

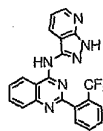
PCT/US01/28793



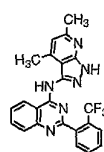
II-97



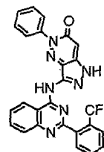
II-98



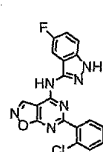
II-99



II-100

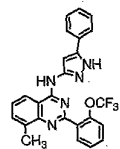


II-101

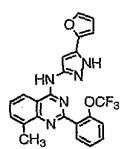


II-102

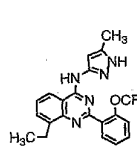
5



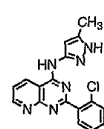
II-103



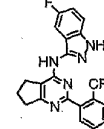
II-104



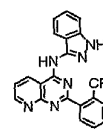
II-105



II-106



II-107

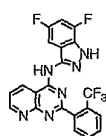


II-108

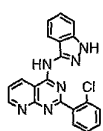
10

WO 02/22605

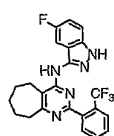
PCT/US01/28793



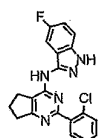
II-109



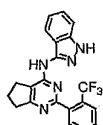
II-110



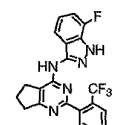
II-111



II-112

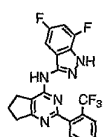


II-113

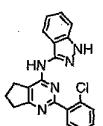


II-114

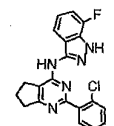
5



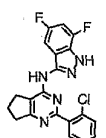
II-115



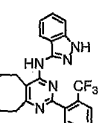
II-116



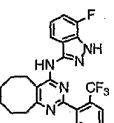
II-117



II-118



II-119

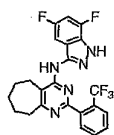


II-120

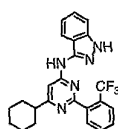
10

WO 02/22605

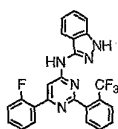
PCT/US01/28793



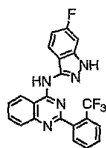
II-121



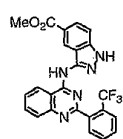
II-122



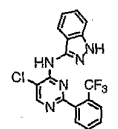
II-123



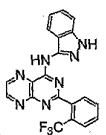
II-124



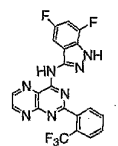
II-125



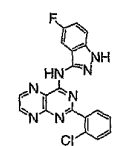
II-126



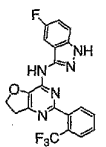
II-127



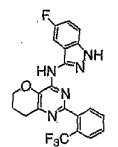
II-128



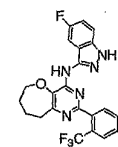
II-129



II-130



II-131

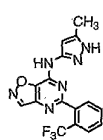


II-132

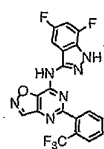
10

WO 02/22605

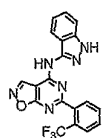
PCT/US01/28793



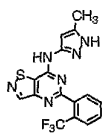
II-133



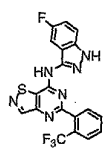
II-134



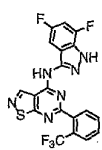
II-135



II-136

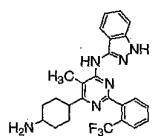


II-137

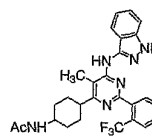


II-138

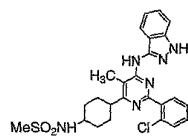
5



II-139

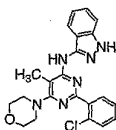


II-140

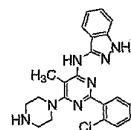


II-141

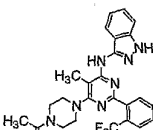
10



II-142



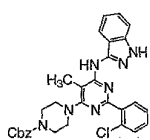
II-143



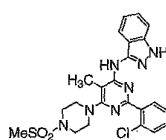
II-144

WO 02/22605

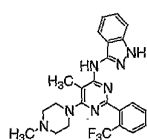
PCT/US01/28793



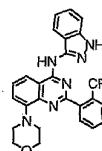
II-145



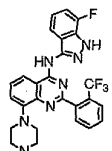
II-146



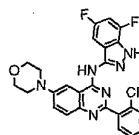
II-147



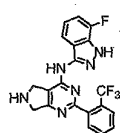
II-148



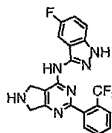
II-149



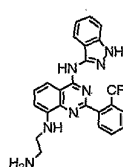
II-150



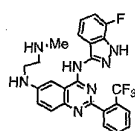
II-151



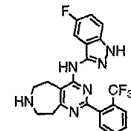
II-152



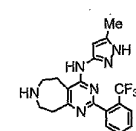
II-153



II-154



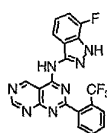
II-155



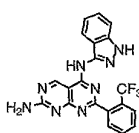
II-156

WO 02/22605

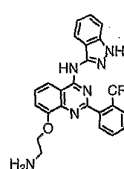
PCT/US01/28793



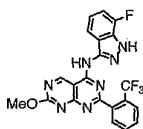
II-157



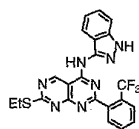
II-158



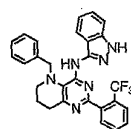
II-159



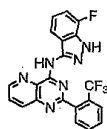
II-160



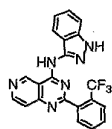
II-161



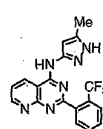
II-162



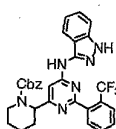
II-163



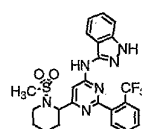
II-164



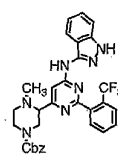
II-165



II-166



II-167



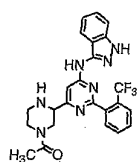
II-168

5

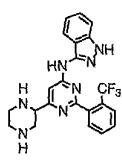
10

WO 02/22605

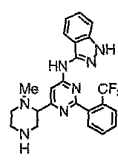
PCT/US01/28793



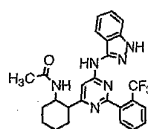
II-169



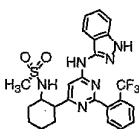
II-170



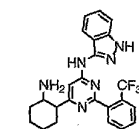
II-171



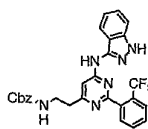
II-172



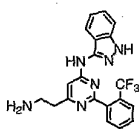
II-173



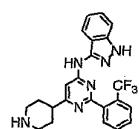
II-174



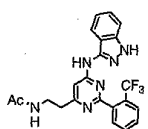
II-175



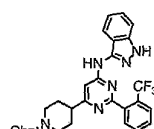
II-176



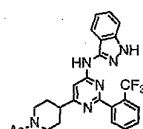
II-177



II-178



II-179



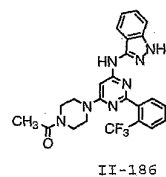
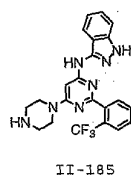
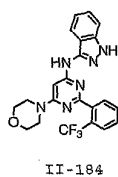
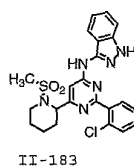
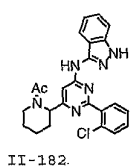
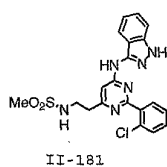
II-180

5

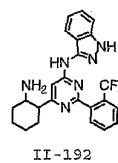
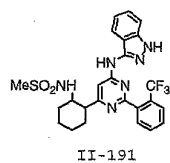
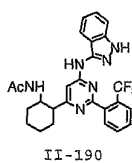
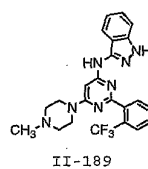
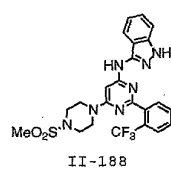
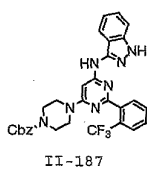
10

WO 02/22605

PCT/US01/28793



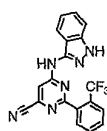
5



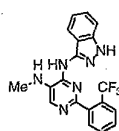
10

WO 02/22605

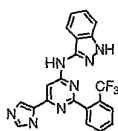
PCT/US01/28793



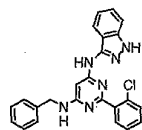
II-193



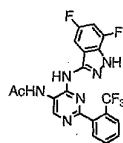
II-194



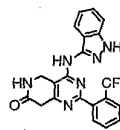
II-195



II-196

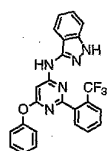


II-197

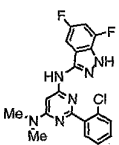


II-198

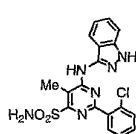
5



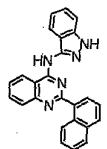
II-199



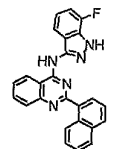
II-200



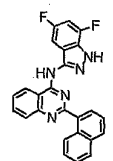
II-201



II-202



II-203

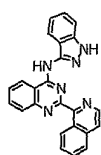


II-204

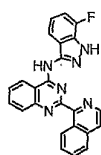
10

WO 02/22605

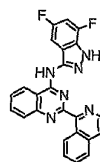
PCT/US01/28793



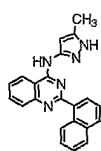
II-205



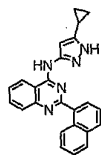
II-206



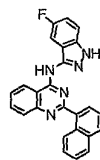
II-207



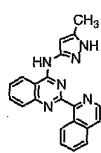
II-208



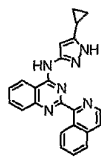
II-209



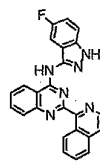
II-210



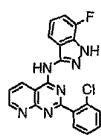
II-211



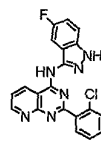
II-212



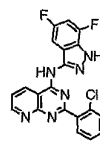
II-213



II-214



II-215

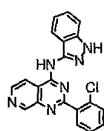


II-216

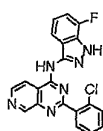
10

WO 02/22605

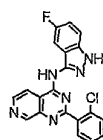
PCT/US01/28793



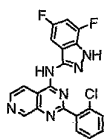
II-217



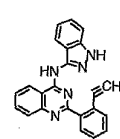
II-218



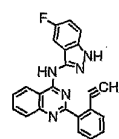
II-219



II-220

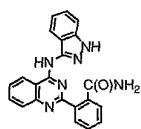


II-221

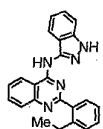


II-222

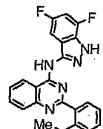
5



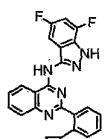
II-223



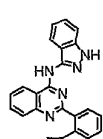
II-224



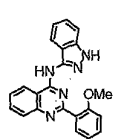
II-225



II-226



II-227

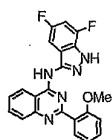


II-228

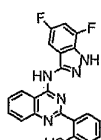
10

WO 02/22605

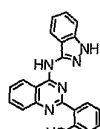
PCT/US01/28793



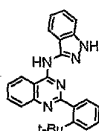
II-229



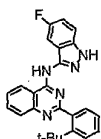
II-230



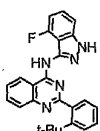
II-231



II-232

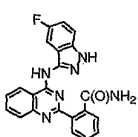


II-233

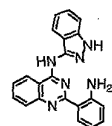


II-234

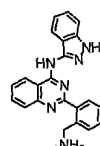
5



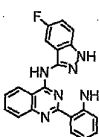
II-235



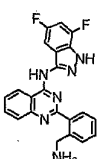
II-236



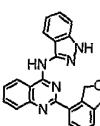
II-237



II-238



II-239

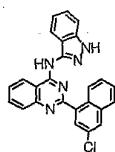


II-240

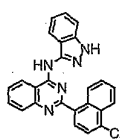
10

WO 02/22605

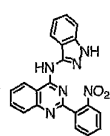
PCT/US01/28793



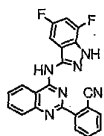
II-241



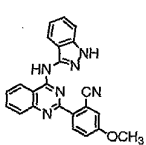
II-242



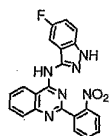
II-243



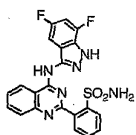
II-244



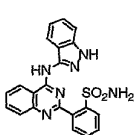
II-245



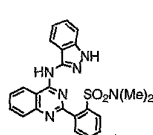
II-246



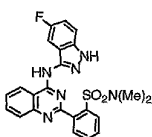
II-247



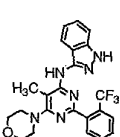
II-248



II-249



II-250



II-251

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula II and a pharmaceutically acceptable carrier.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula II.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a GSK-3 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula II.

Another aspect relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula II. This method is especially useful for diabetic patients.

Another aspect relates to a method of inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula II. This method is especially useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease.

Another aspect relates to a method of inhibiting the phosphorylation of β -catenin in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula II. This method is especially useful for treating schizophrenia.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula II.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with an Aurora inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula II. This method is especially useful for treating cancer, such as colon, ovarian, and breast cancer.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting CDK-2 activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula II.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a CDK-2 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula II. This method is especially useful for treating cancer, Alzheimer's disease, restenosis, angiogenesis, glomerulonephritis, cytomegalovirus, HIV, herpes, psoriasis, atherosclerosis, alopecia, and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis.

Another method relates to inhibiting GSK-3, Aurora, or CDK-2 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the GSK-3 or Aurora inhibitor of formula II, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit GSK-3, Aurora or CDK-2.

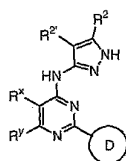
Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of GSK-3, Aurora or CDK-2, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably

WO 02/22605

PCT/US01/28793

carried out with a preferred compound of formula II, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula III:



5

III

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or -R⁵, and at any substitutable ring nitrogen by -R⁴, provided that when Ring D is a six-membered aryl or heteroaryl ring, -R⁵ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, benzo ring or a 5-8 membered carbocyclo ring, wherein any substitutable carbon on said fused ring formed by R^x and R^y is substituted by oxo or T-R³;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each

20

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- substitutable carbon on said fused ring formed by R² and R^{2'} is substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R² and R^{2'} is substituted by R⁴;
- 5 R³ is selected from -R, -halo, =O, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- 10 each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷, or two R⁴ on the same nitrogen are taken together to form a 5-8 membered heterocyclyl or
- 15 heteroaryl ring;
- each R⁵ is independently selected from -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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- 20 V is -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- 25

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- W is $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,
 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,
 $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$,
5 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, or $-CON(R^6)-$;
each R^6 is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
groups on the same nitrogen atom are taken together
10 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
heterocyclyl or heteroaryl ring; and
each R^7 is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7
on the same nitrogen are taken together with the
15 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
heteroaryl ring.
- Preferred formula III Ring D monocyclic rings
include substituted and unsubstituted phenyl, pyridinyl,
piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl,
20 azepanyl, and morpholinyl rings. When two adjacent
substituents on Ring D are taken together to form a fused
ring, the Ring D system is bicyclic. Preferred formula
III Ring D bicyclic rings include 1,2,3,4-
tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl,
25 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl,
isoquinolinyl, quinolinyl, and naphthyl. Examples of
more preferred bicyclic Ring D systems include naphthyl
and isoquinolinyl.
- Preferred R^5 substituents on Ring D of formula
30 III include halo, oxo, CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$,
 $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-SR$, $-OR$, $-C(O)R$, or
substituted or unsubstituted group selected from 5-6
membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, or C_{1-6} aliphatic. More
preferred R^5 substituents include -halo, -CN, -oxo, -SR,

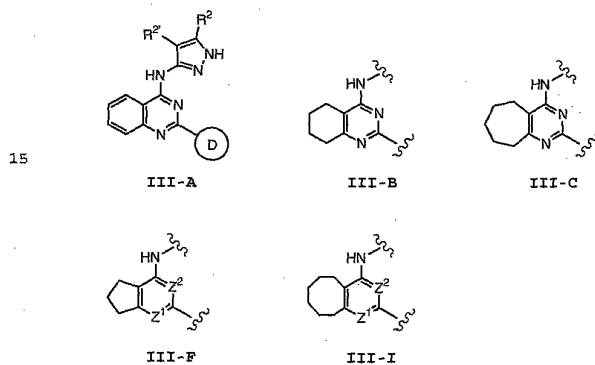
WO 02/22605

PCT/US01/28793

-OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, or C_{1-6} aliphatic. Examples of Ring D substituents include -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, $N(Me)_2$, methylene dioxy, and ethylene dioxy.

Preferred rings formed when the R^x and R^y groups of formula III are taken together to form a fused ring include a 5-, 6-, or 7-membered unsaturated or partially unsaturated carbocyclo ring, wherein any substitutable carbon on said fused ring is substituted by oxo or $T-R^3$. Examples of preferred bicyclic ring systems are shown below.



Preferred substituents on the R^x/R^y fused ring of formula III include -R, oxo, halo, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or

WO 02/22605

PCT/US01/28793

-OC(=O)N(R⁴)₂, wherein R and R⁴ are as defined above.

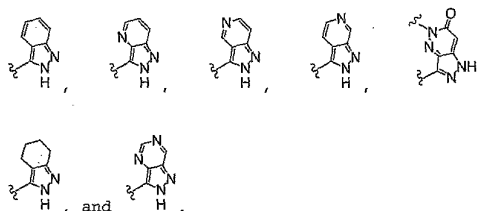
More preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring include halo, CN, oxo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, (C₁₋₆ alkyl)carbonyl, (C₁₋₆ alkyl)sulfonyl, mono- or

- 5 dialkylamino, mono- or dialkylaminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyloxy, or 5-6 membered heteroaryl. Examples of such preferred substituents include methoxy, methyl, isopropyl, methylsulfonyl, cyano, chloro, pyrrolyl, methoxy, ethoxy, ethylamino, acetyl, and
10 acetamido.

- Preferred R² substituents of formula III include hydrogen, C₁₋₄ aliphatic, alkoxycarbonyl, (un)substituted phenyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl,
15 dialkylaminoalkyl, phenylaminocarbonyl, and (N-heterocyclyl)carbonyl. Examples of such preferred R² substituents include methyl, cyclopropyl, ethyl, isopropyl, propyl, t-butyl, cyclopentyl, phenyl, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃,
20 CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph, CONH(cyclohexyl), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-methoxymethylpyrrolidin-1-yl), CONH(3-tolyl), CONH(4-
25 tolyl), CONHCH₃, CO(morpholin-1-yl), CO(4-methylpiperazin-1-yl), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂, and CO(piperidin-1-yl).

- When the R² and R^{2'} groups of formula III are taken together to form a ring, preferred R²/R^{2'} ring systems containing the pyrazole ring include benzo,
30 pyrido, pyrimido, 3-oxo-2H-pyridazino, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring. Examples of such preferred R²/R^{2'} ring systems containing the pyrazole ring include the following:

PCT/US01/28793



10

15

20

25

(c) R^{2'} is hydrogen or methyl and R² is T-W-R⁶ or R, wherein W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, or -CON(R⁶)-, and R is an optionally substituted group

WO 02/22605

PCT/US01/28793

selected from C₁₋₆ aliphatic or phenyl, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido, or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring.

5 More preferred compounds of formula III have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, 10 piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

(b) R^x and R^y are taken together with their 15 intervening atoms to form a benzo ring or a 5-7 membered carbocyclo ring optionally substituted with -R, oxo, 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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), 20 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂; and

(c) each R⁵ is independently selected from halo, oxo, CN, NO₂, -N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -SR, -OR, -C(O)R, or a substituted 25 or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic.

Even more preferred compounds of formula III have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

30 (a) R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo or 6-membered partially unsaturated carbocyclo ring optionally substituted with halo, CN, oxo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, (C₁₋₆ alkyl)carbonyl, (C₁₋₆ alkyl)sulfonyl, mono- or dialkylamino, mono- or

WO 02/22605

PCT/US01/28793

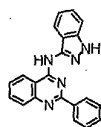
dialkylaminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyloxy, or 5-6 membered heteroaryl;

(b) each R^5 is independently selected from -halo, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, or C_{1-6} aliphatic; and

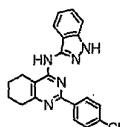
(c) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is selected from $R^{2'}$ is hydrogen or methyl and R^2 is T-W- R^6 or R, wherein W is $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, or $-CON(R^6)-$, and R is an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic or phenyl, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring optionally substituted with -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), $-C(O)NH_2$, or $-CO(C_{1-4}$ alkyl), wherein the $(C_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group.

Representative compounds of formula III are set forth in Table 2 below.

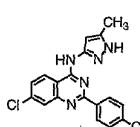
Table 2



III-1



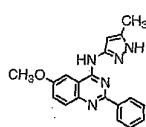
III-2



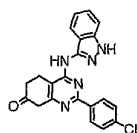
III-3

WO 02/22605

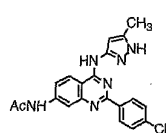
PCT/US01/28793



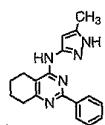
III-4



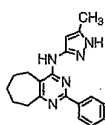
III-5



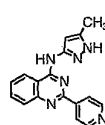
III-6



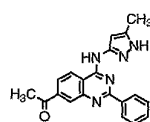
III-7



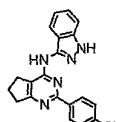
III-8



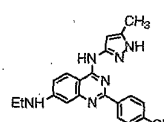
III-9



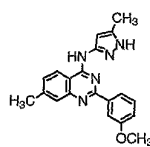
III-10



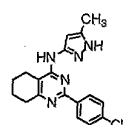
III-11



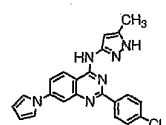
III-12



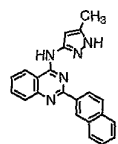
III-13



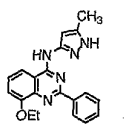
III-14



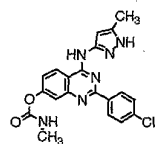
III-15



III-16



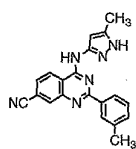
III-17



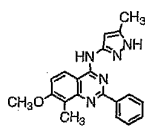
III-18

WO 02/22605

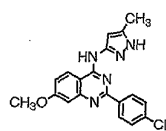
PCT/US01/28793



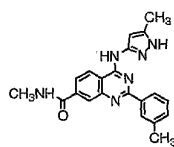
III-19



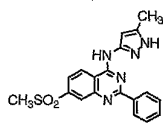
III-20



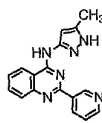
III-21



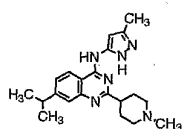
III-22



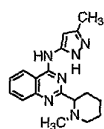
III-23



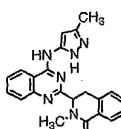
III-24



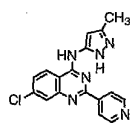
III-25



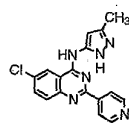
III-26



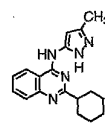
III-27



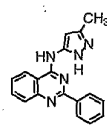
III-28



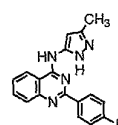
III-29



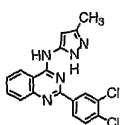
III-30



III-31



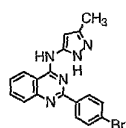
III-32



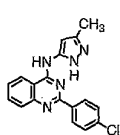
III-33

WO 02/22605

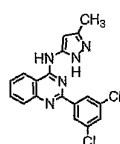
PCT/US01/28793



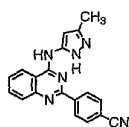
III-34



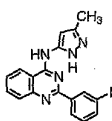
III-35



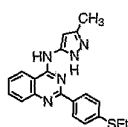
III-36



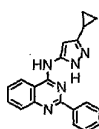
III-37



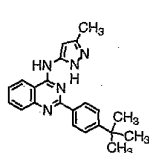
III-38



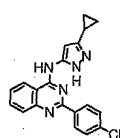
III-39



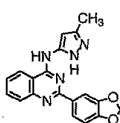
III-40



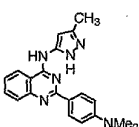
III-41



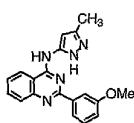
III-42



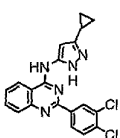
III-43



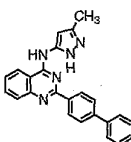
III-44



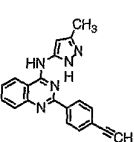
III-45



III-46



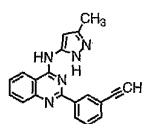
III-47



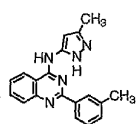
III-48

WO 02/22605

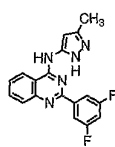
PCT/US01/28793



III-49



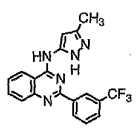
III-50



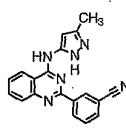
III-51



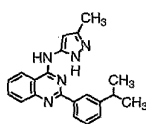
III-52



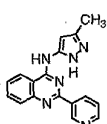
III-53



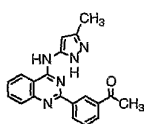
III-54



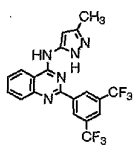
III-55



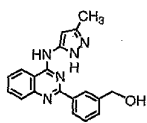
III-56



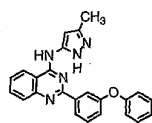
III-57



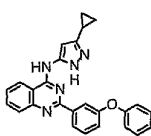
III-58



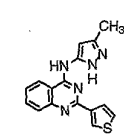
III-59



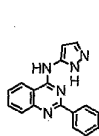
III-60



III-61



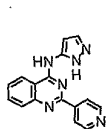
III-62



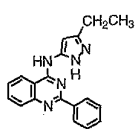
III-63

WO 02/22605

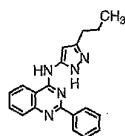
PCT/US01/28793



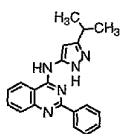
III-64



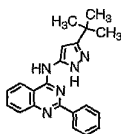
III-65



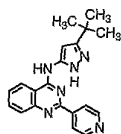
III-66



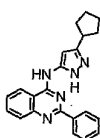
III-67



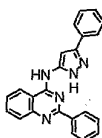
III-68



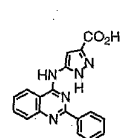
III-69



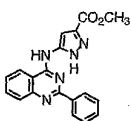
III-70



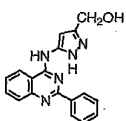
III-71



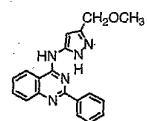
III-72



III-73

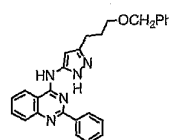


III-74

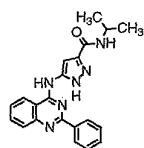


III-75

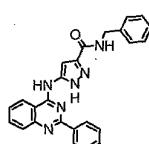
PCT/US01/28793



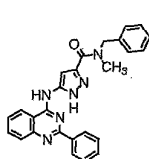
III-78



III-81



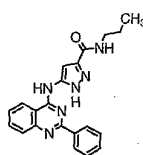
III-84



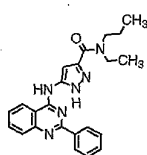
III-87

WO 02/22605

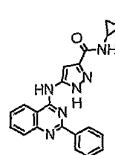
PCT/US01/28793



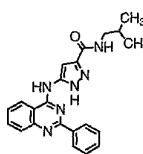
III-88



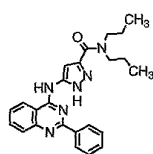
III-89



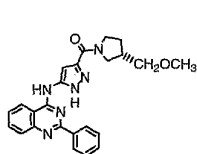
III-90



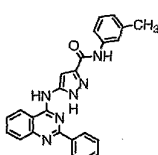
III-91



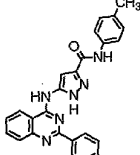
III-92



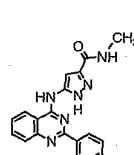
III-93



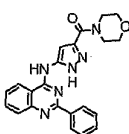
III-94



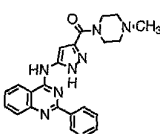
III-95



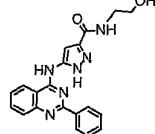
III-96



III-97



III-98



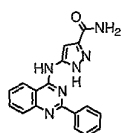
III-99

5

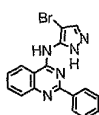
10

WO 02/22605

PCT/US01/28793



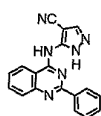
III-100



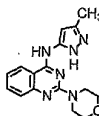
III-101



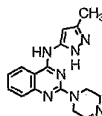
III-102



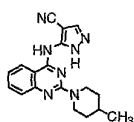
III-103



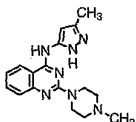
III-104



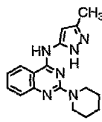
III-105



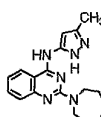
III-106



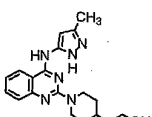
III-107



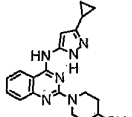
III-108



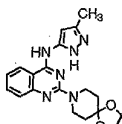
III-109



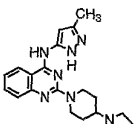
III-110



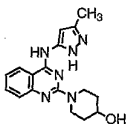
III-111



III-112



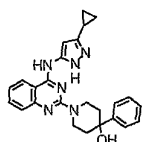
III-113



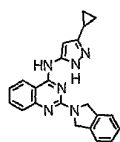
III-114

WO 02/22605

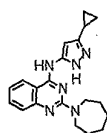
PCT/US01/28793



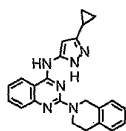
III-115



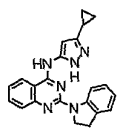
III-116



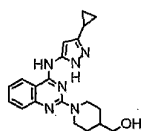
III-117



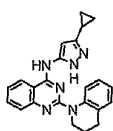
III-118



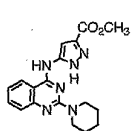
III-119



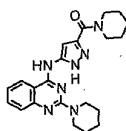
III-120



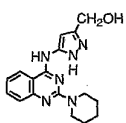
III-121



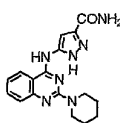
III-122



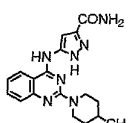
III-123



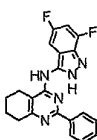
III-124



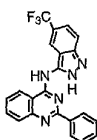
III-125



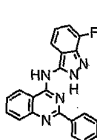
III-126



III-127



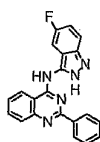
III-128



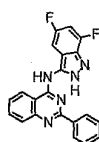
III-129

WO 02/22605

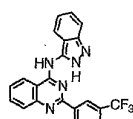
PCT/US01/28793



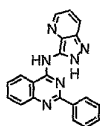
III-130



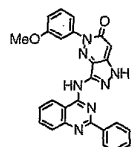
III-131



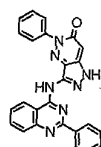
III-132



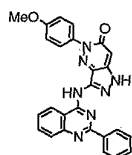
III-133



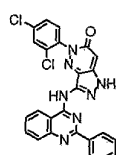
III-134



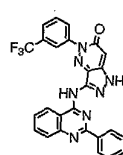
III-135



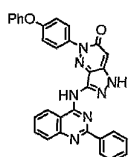
III-136



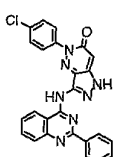
III-137



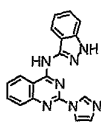
III-138



III-139



III-140

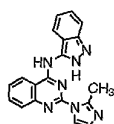


III-141

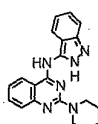
10

WO 02/22605

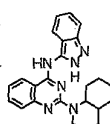
PCT/US01/28793



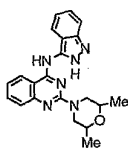
III-142



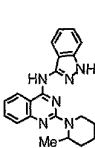
III-143



III-144



III-145



III-146

5

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula III and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 One aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula III.

15 Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a GSK-3 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition

20 comprising a compound of formula III.

Another aspect relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective

25 amount of a composition comprising a compound of formula

WO 02/22605

PCT/US01/28793

III. This method is especially useful for diabetic patients.

Another aspect relates to a method of inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula III. This method is especially useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease.

Another aspect relates to a method of inhibiting the phosphorylation of β -catenin in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula III. This method is especially useful for treating schizophrenia.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula III.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with an Aurora inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula III. This method is especially useful for treating cancer, such as colon, ovarian, and breast cancer.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting CDK-2 activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula III.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a CDK-2 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula III. This method is especially useful for treating cancer, Alzheimer's disease, restenosis, angiogenesis, glomerulonephritis, cytomegalovirus, HIV, herpes, psoriasis, atherosclerosis, alopecia, and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting Src activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula III.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a Src inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula III. This method is especially useful for treating hypercalcemia, osteoporosis, osteoarthritis, cancer, symptomatic treatment of bone metastasis, and Paget's disease.

Another method relates to inhibiting GSK-3, Aurora, CDK-2, or Src activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the GSK-3, Aurora, CDK-2, or Src inhibitor of formula III, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit GSK-3, Aurora, CDK-2, or Src.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of GSK-3, Aurora, CDK-2, or Src, or the

WO 02/22605

PCT/US01/28793

treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula III, as described above.

Compounds of formula III, wherein R^{2'} is
5 hydrogen and R^x and R^y are taken together with the pyrimidine ring to form an optionally substituted quinazoline ring system, are also inhibitors of ERK-2 and AKT protein kinases.

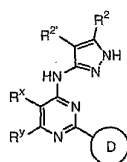
Accordingly, another method of this invention
10 relates to a method of inhibiting ERK-2 or AKT activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula III, wherein R^{2'} is
15 hydrogen and R^x and R^y are taken together with the pyrimidine ring to form an optionally substituted quinazoline ring system.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a ERK-2 or AKT inhibitor, said method comprising the step of
20 administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula III, wherein R^{2'} is hydrogen and R^x and R^y are taken together with the pyrimidine ring to form an optionally substituted
25 quinazoline ring system. This method is especially useful for treating cancer, stroke, hepatomegaly, cardiovascular disease, Alzheimer's disease, cystic fibrosis, viral disease, autoimmune diseases, restenosis, psoriasis, allergic disorders including asthma,
30 inflammation, and neurological disorders.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IV:

WO 02/22605

PCT/US01/28793



IV

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl,

5 heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or -R⁵, and at any substitutable ring nitrogen by -R⁴,
 10 provided that when Ring D is a six-membered aryl or heteroaryl ring, -R⁵ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

R^x and R^y are independently selected from T-R³, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-8 membered ring having 1-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein any substitutable carbon on said fused ring is optionally and independently substituted by T-R³, and any substitutable nitrogen on said ring is substituted by R⁴;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or

15 R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring containing 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- wherein said fused ring is optionally substituted by up to three groups independently selected from halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶;
- R³ is selected from -R, -halo, =O, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
- 5 -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷, or two R⁴ on the same nitrogen are taken together to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR,
- 10 -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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- 15 V is -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)-,
- 20 -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

W is $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,
 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,
 $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$,
5 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, or $-CON(R^6)-$;
each R^6 is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
groups on the same nitrogen atom are taken together
10 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
heterocyclyl or heteroaryl ring; and
each R^7 is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7
on the same nitrogen are taken together with the
15 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl ring or
heteroaryl.

Preferred formula IV Ring D monocyclic rings
include substituted and unsubstituted phenyl, pyridinyl,
piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl,
20 azepanyl, and morpholinyl rings. Preferred formula IV
Ring D bicyclic rings include 1,2,3,4-
tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl,
2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl,
isoquinolinyl, quinolinyl, and naphthyl. Examples of
25 more preferred Ring D bicyclic rings include naphthyl and
isoquinolinyl.

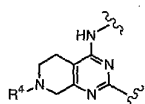
Preferred substituents on Ring D of formula IV
include halo, oxo, CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$,
 $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-SR$, $-OR$, $-C(O)R$, or
30 substituted or unsubstituted group selected from 5-6
membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, or C_{1-6} aliphatic. More
preferred R^5 substituents include -halo, -CN, -oxo, -SR,
-OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, or a substituted or unsubstituted
group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl,

WO 02/22605

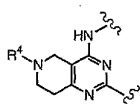
PCT/US01/28793

or C₁₋₆ aliphatic. Examples of Ring D substituents include -OH, phenyl, methyl, CH₂OH, CH₂CH₂OH, pyrrolidinyl, OPh, CF₃, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH₂, C(O)CH₃, i-propyl, *tert*-butyl, SEt, OMe, N(Me)₂, methylene dioxy, and ethylene dioxy.

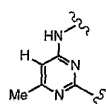
When the R^x and R^y groups of formula IV are taken together to form a fused ring, preferred R^x/R^y rings include a 5-, 6-, 7-, or 8-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 1-2 heteroatoms. This provides a bicyclic ring system containing the pyrimidine ring. Examples of preferred pyrimidine ring systems of formula IV are the mono- and bicyclic systems shown below.



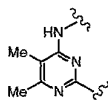
IV-D



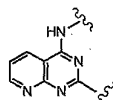
IV-E



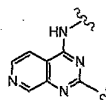
IV-G



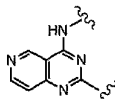
IV-H



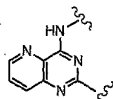
IV-J



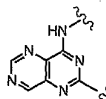
IV-K



IV-L



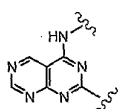
IV-M



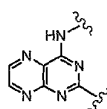
IV-N

WO 02/22605

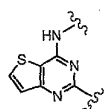
PCT/US01/28793



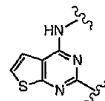
IV-O



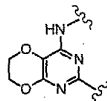
IV-P



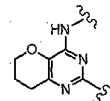
IV-Q



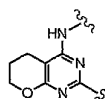
IV-R



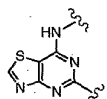
IV-S



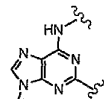
IV-T



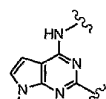
IV-U



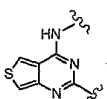
IV-V



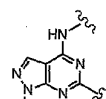
IV-W



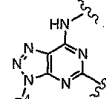
IV-X



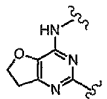
IV-Y



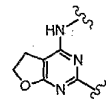
IV-Z



IV-AA



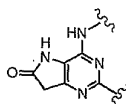
IV-BB



IV-CC

WO 02/22605

PCT/US01/28793



IV-DD

More preferred pyrimidine ring systems of
 5 formula IV include IV-E, IV-G, IV-H, IV-J, IV-K, IV-L,
 IV-M, IV-T, and IV-U.

In the monocyclic pyrimidine ring system of
 formula IV, preferred R^x groups include hydrogen, amino,
 nitro, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C_{1-4}
 10 aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl,
 isopropyl or t-butyl. Preferred R^y groups include $T-R^3$
 wherein T is a valence bond or a methylene, and R^3 is -R,
 $-N(R^4)_2$, or -OR. When R^3 is -R or -OR, a preferred R is
 an optionally substituted group selected from C_{1-6}
 15 aliphatic, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or
 heterocyclyl ring. Examples of preferred R^y groups
 include 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, methyl, ethyl,
 cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkyl- or dialkylamino,
 acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl,
 20 methoxyphenyl, trimethoxyphenyl, or halo-substituted
 phenyl, and methoxymethyl.

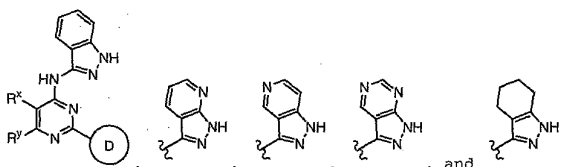
In the bicyclic pyrimidine ring system of
 formula IV, the ring formed when R^x and R^y are taken
 together may be substituted or unsubstituted. Suitable
 25 substituents include -R, halo, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$,
 $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$,
 $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (optionally
 substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,
 $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or
 30 $-OC(=O)N(R^4)_2$, wherein R and R^4 are as defined above for
 compounds of formula IV. Preferred R^x/R^y ring

WO 02/22605

PCT/US01/28793

substituents include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, or -N(R⁴)₂ wherein R is a substituted or unsubstituted C₁₋₆ aliphatic group.

The R² and R^{2'} groups of formula IV may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring. These are exemplified in the following formula IV compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring of formula IV include one or more of the following:

-halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

When the pyrazole ring system of formula IV is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen, a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include methyl, t-butyl, -CH₂OCH₃, cyclopropyl, furanyl, thienyl, and phenyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Preferred formula IV compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring D is an optionally substituted ring
 5 selected from a phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1*H*-isoindolyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or
 10 naphthyl ring;
- (b) R^x is hydrogen or C_{1-6} aliphatic and R^y is T- R^3 , or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form an optionally substituted 5-7 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 1-2 ring
 15 heteroatoms; and
- (c) $R^{2'}$ is hydrogen or methyl and R^2 is T-W- R^6 or R, wherein W is $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, or $-CON(R^6)-$, and R is an optionally substituted group
 20 selected from C_{1-6} aliphatic or phenyl, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido, or partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring.

More preferred compounds of formula IV have one
 25 or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring D is an optionally substituted ring
 selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl,
 piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-
 30 tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl,
 2,3-dihydro-1*H*-isoindolyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl,
 isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;
- (b) R^x is hydrogen or methyl and R^y is -R,
 $N(R^6)_2$, or -OR, or R^x and R^y are taken together with their

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- intervening atoms to form a 5-7 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 1-2 ring nitrogens, wherein said ring is optionally substituted with -R, halo, oxo, -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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂; and
- (c) each R⁵ is independently selected from halo, oxo, CN, NO₂, -N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -SR, -OR, -C(O)R, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclcyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic.
- Even more preferred compounds of formula IV have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:
- (a) R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a 6-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 1-2 ring nitrogens, optionally substituted with halo, CN, oxo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, (C₁₋₆ alkyl)carbonyl, (C₁₋₆ alkyl)sulfonyl, mono- or dialkylamino, mono- or dialkylaminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyloxy, or 5-6 membered heteroaryl;
- (b) each R⁵ is independently selected from -halo, -CN, -oxo, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclcyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic; and
- (c) R^{2'} is hydrogen and R² is T-W-R⁶ or R, wherein W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, or -CON(R⁶)-, and R is an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic or phenyl, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring optionally

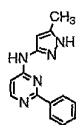
WO 02/22605

PCT/US01/28793

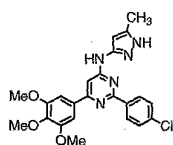
substituted with -halo, oxo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), -C(O)NH₂, or -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein
 5 the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group.

Representative compounds of formula IV are set forth in Table 3 below.

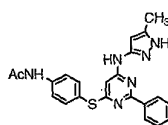
10 Table 3.



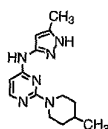
IV-1



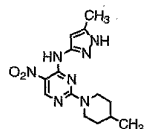
IV-2



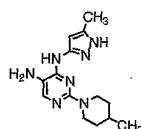
IV-3



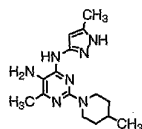
IV-4



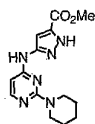
IV-5



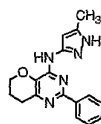
IV-6



IV-7



IV-8

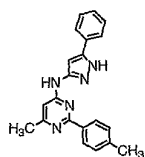


IV-9

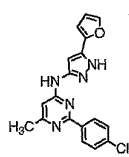
20

WO 02/22605

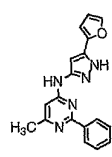
PCT/US01/28793



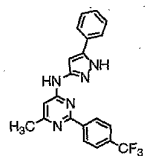
IV-10



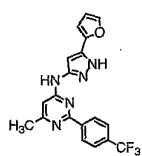
IV-11



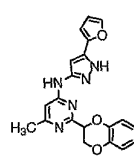
IV-12



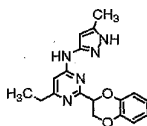
IV-13



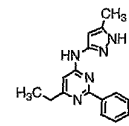
IV-14



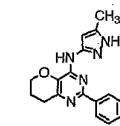
IV-15



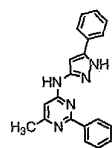
IV-16



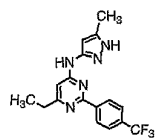
IV-17



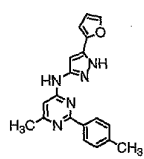
IV-18



IV-19



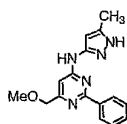
IV-20



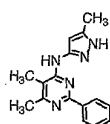
IV-21

WO 02/22605

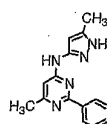
PCT/US01/28793



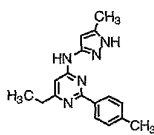
IV-22



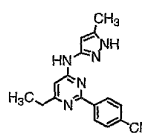
IV-23



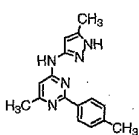
IV-24



IV-25

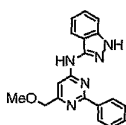


IV-26

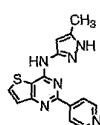


IV-27

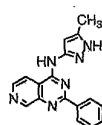
5



IV-28

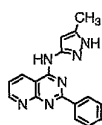


IV-29

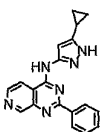


IV-30

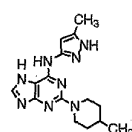
10



IV-31



IV-32



IV-33

In another embodiment, this invention provides
 15 a composition comprising a compound of formula IV and a
 pharmaceutically acceptable carrier.

One aspect of this invention relates to a
 method of inhibiting GSK-3 activity in a patient,
 comprising administering to the patient a therapeutically

WO 02/22605

PCT/US01/28793

effective amount of a composition comprising a compound of formula IV.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a GSK-3 inhibitor, said method comprising the step of
5 administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IV.

Another aspect relates to a method of enhancing
10 glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IV. This method is especially useful for diabetic
15 patients.

Another aspect relates to a method of inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein in a patient in need thereof, comprising
20 administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IV. This method is especially useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease.

Another aspect relates to a method of inhibiting the phosphorylation of β -catenin in a patient
25 in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IV. This method is especially useful for treating schizophrenia.

One aspect of this invention relates to a
30 method of inhibiting Aurora activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IV.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with an Aurora inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IV. This method is especially useful for treating cancer, such as colon, ovarian, and breast cancer.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting CDK-2 activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IV.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a CDK-2 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IV. This method is especially useful for treating cancer, Alzheimer's disease, restenosis, angiogenesis, glomerulonephritis, cytomegalovirus, HIV, herpes, psoriasis, atherosclerosis, alopecia, and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis.

Another method relates to inhibiting GSK-3, Aurora, or CDK-2 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the GSK-3 or Aurora inhibitor of formula IV, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit GSK-3, Aurora or CDK-2.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of GSK-3, Aurora or CDK-2, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably

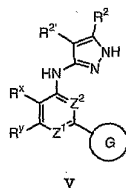
WO 02/22605

PCT/US01/28793

carried out with a preferred compound of formula IV, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula V:

5



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z¹ is N, CR⁶, or CH and Z² is N or CH, provided that one of Z¹ and Z² is nitrogen;

G is Ring C or Ring D;

Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring, wherein said Ring C has one or two ortho substituents independently selected from -R¹, any substitutable non-ortho carbon position on Ring C is independently substituted by -R⁵, and two adjacent substituents on Ring C are optionally taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, said fused ring being optionally substituted by halo, oxo, or -R⁸;

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected

WO 02/22605

PCT/US01/28793

from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or -R⁵, and at any substitutable ring nitrogen by -R⁴, provided that when Ring D is a six-membered aryl or heteroaryl ring, -R⁵ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

5 R¹ is selected from -halo, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, phenyl, 5-6 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl ring, or C₁₋₆ aliphatic group, said phenyl, heteroaryl, and heterocyclyl rings each optionally substituted by up to three groups independently selected from halo, 10 oxo, or -R⁸, said C₁₋₆ aliphatic group optionally substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R¹ and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

15 R^x and R^y are independently selected from T-R³, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-8 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein any substitutable carbon on said fused ring formed by R^x and R^y is substituted by oxo or T-R³, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^x and R^y is substituted by R⁴;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms 20 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable carbon on said fused ring formed by R² and R^{2'} is substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R² and R^{2'} is substituted by R⁴;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

R³ is selected from -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁷)₂;

each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷, or two R⁴ on the same nitrogen are taken together to form a 5-8 membered heterocyclyl or

5 heteroaryl ring;

each R⁵ is independently selected from -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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂, or R⁵ and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,

15 -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)-,

20 -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

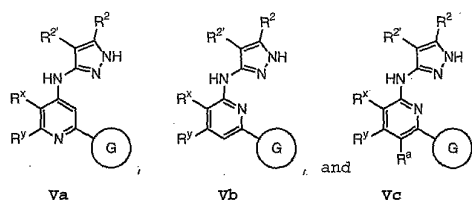
- C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, or -CON(R⁶)-;
- 5 each R⁶ is independently selected from hydrogen, an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶ groups on the same nitrogen atom are taken together with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- 10 each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷ on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- 15 each R⁸ is independently selected from an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂, or -CO₂R⁶; and
- R⁸ is selected from halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR,
 20 -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 (optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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,
 -OC(=O)N(R⁴)₂, or an optionally substituted group
 25 selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms.

Compounds of formula V may be represented by specifying Z¹ and Z² as shown below:

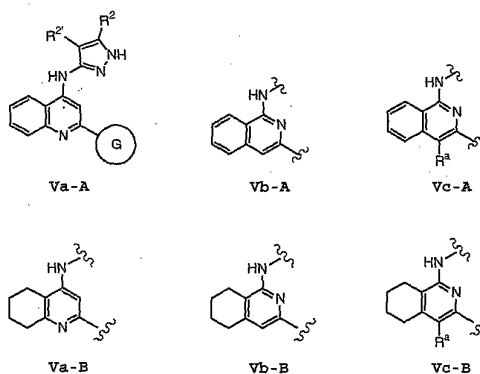
30

WO 02/22605

PCT/US01/28793

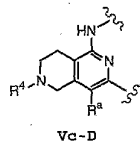
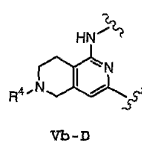
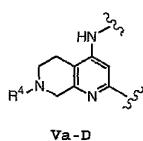
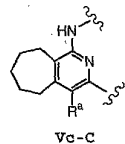
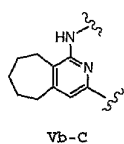
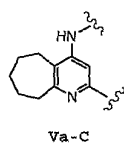


When the R^x and R^y groups of formula V are taken together to form a fused ring, preferred R^x/R^y rings include a 5-, 6-, 7-, or 8-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms, wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. This provides a bicyclic ring system containing a pyridine ring. Examples of preferred bicyclic ring systems of formula V are shown below.

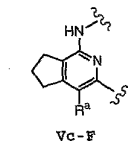
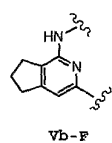
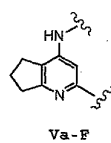
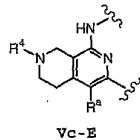
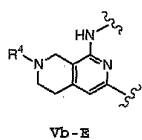
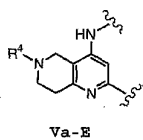


WO 02/22605

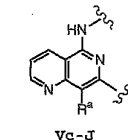
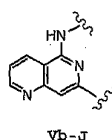
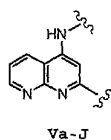
PCT/US01/28793



5



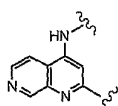
10



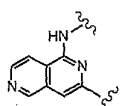
15

WO 02/22605

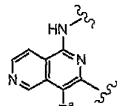
PCT/US01/28793



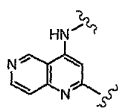
Va-K



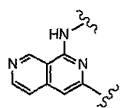
Vb-K



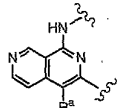
Vc-K



Va-L

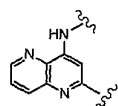


Vb-L

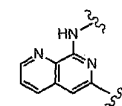


Vc-L

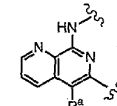
5



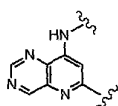
Va-M



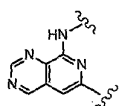
Vb-M



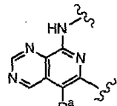
Vc-M



Va-N

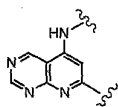


Vb-N

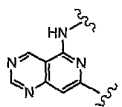


Vc-N

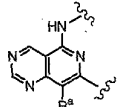
10



Va-O



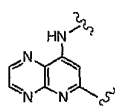
Vb-O



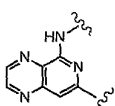
Vc-O

WO 02/22605

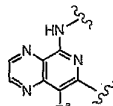
PCT/US01/28793



Va-P



Vb-P



Vc-P

More preferred bicyclic ring systems of formula

- 5 V include Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B, Vc-B, Va-D, Vb-D, Vc-D, Va-E, Vb-E, Vc-E, Va-J, Vb-J, Vc-J, Va-K, Vb-K, Vc-K, Va-L, Vb-L, Vc-L, Va-M, Vb-M, and Vc-M, most preferably Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B, and Vc-B.

In the monocyclic pyridine ring system of

- 10 formula V, preferred R^x groups include hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C_{1-4} aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl or t-butyl. Preferred R^y groups include $T-R^3$ wherein T is a valence bond or a methylene, and R^3 is $-R$, $-N(R^4)_2$, or $-OR$. When
15 R^3 is $-R$ or $-OR$, a preferred R is an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring. Examples of preferred R^y include 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkyl- or
20 dialkylamino, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl, and methoxymethyl.

In the bicyclic ring system of formula V, the

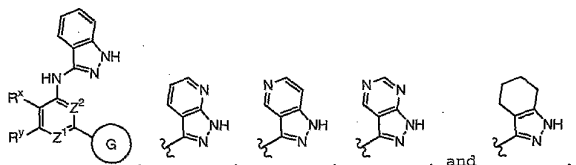
- ring formed when R^x and R^y are taken together may be
25 substituted or unsubstituted. Suitable substituents include $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$,
30 $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$, wherein R and R^4 are as defined above.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Preferred R^x/R^y ring substituents include -halo, -R, -OR, -COR, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, -CN, or $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ wherein R is an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group.

The R^2 and $\text{R}^{2'}$ groups of formula V may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring. These are exemplified in the following formula V compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$ fused ring of formula V include one or more of the following: -halo, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ alkyl, $-\text{C}_{1-4}$ haloalkyl, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ alkyl), $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkyl), -CN, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkyl), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkyl), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ alkyl), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, and $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ alkyl), wherein the $(\text{C}_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the $(\text{C}_{1-4}$ alkyl) group is methyl.

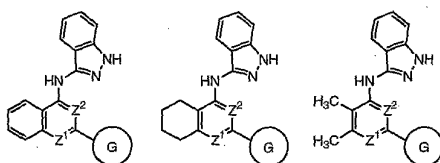
When the pyrazole ring system is monocyclic, preferred R^2 groups include hydrogen, C_{1-4} aliphatic, alkoxy carbonyl, (un)substituted phenyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, phenylaminocarbonyl, and (N-heterocyclyl)carbonyl. Examples of such preferred R^2 substituents include methyl, cyclopropyl, ethyl,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- isopropyl, propyl, t-butyl, cyclopentyl, phenyl, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, CONHCH_2Ph ,
 5 $\text{CONH}(\text{cyclohexyl})$, $\text{CON}(\text{Et})_2$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CONH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)$, $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CON}(\text{n-C}_3\text{H}_7)_2$, $\text{CO}(3\text{-methoxymethylpyrrolidin-1-yl})$, $\text{CONH}(3\text{-tolyl})$, $\text{CONH}(4\text{-tolyl})$, CONHCH_3 , $\text{CO}(\text{morpholin-1-yl})$, $\text{CO}(4\text{-methylpiperazin-1-yl})$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CONH_2 , and $\text{CO}(\text{piperidin-1-yl})$. A
 10 preferred $\text{R}^{2'}$ group is hydrogen.

- More preferred ring systems of formula V are the following, which may be substituted as described above, wherein R^2 and $\text{R}^{2'}$ are taken together with the pyrazole ring to form an optionally substituted indazole
 15 ring; and R^x and R^y are each methyl, or R^x and R^y are taken together with the pyridine ring to form an optionally substituted quinoline, isoquinoline, tetrahydroquinoline or tetrahydroisoquinoline ring:



20

V-Aa

V-Ba

V-Ha

- When G is Ring C, preferred formula V Ring C groups are phenyl and pyridinyl. When two adjacent substituents on Ring C are taken together to form a fused
 25 ring, Ring C is contained in a bicyclic ring system. Preferred fused rings include a benzo or pyrido ring. Such rings preferably are fused at ortho and meta positions of Ring C. Examples of preferred bicyclic Ring C systems include naphthyl and isoquinolinyl. Preferred

WO 02/22605

PCT/US01/28793

R¹ groups include -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NHSO₂R⁶.

When R¹ is an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group,

5 the most preferred optional substituents are halogen.

Examples of preferred R¹ groups include -CF₃, -Cl, -F, -CN, -COCH₃, -OCH₃, -OH, -CH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CF₂CH₃,

cyclohexyl, t-butyl, isopropyl, cyclopropyl, -C≡CH,

-C≡C-CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -N(CH₃)₂, -CO₂CH₃, -CONH₂,

10 -NHCOCH₃, -OC(O)NH₂, -NHSO₂CH₃, and -OCF₃.

On Ring C preferred R⁵ substituents, when present, include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, and -N(R⁴)SO₂R. More

15 preferred R⁵ substituents include -Cl, -F, -CN, -CF₃,

-NH₂, -NH(C₁₋₄ aliphatic), -N(C₁₋₄ aliphatic)₂, -O(C₁₋₄

aliphatic), C₁₋₄ aliphatic, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

Examples of such preferred R⁵ substituents include -Cl,

-F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -OEt, methyl, ethyl,

20 cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, and -CO₂Et.

When G is Ring D, preferred formula V Ring D monocyclic rings include substituted and unsubstituted phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, and morpholinyl rings.

25 When two adjacent substituents on Ring D are taken

together to form a fused ring, the Ring D system is

bicyclic. Preferred formula V Ring D bicyclic rings

include 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-

tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-

30 dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, and

naphthyl. Examples of more preferred bicyclic Ring D

systems include naphthyl and isoquinolinyl.

Preferred substituents on Ring D of formula V include one or more of the following: halo, oxo, CN, -NO₂,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -SR, -OR, -C(O)R, or substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic. More preferred Ring D substituents include
- 5 -halo, -CN, -oxo, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic. Examples of Ring D substituents include -OH, phenyl, methyl, CH₂OH, CH₂CH₂OH, pyrrolidinyl, OPh, CF₃, C≡CH, Cl,
- 10 Br, F, I, NH₂, C(O)CH₃, *i*-propyl, *tert*-butyl, SET, OMe, N(Me)₂, methylene dioxy, and ethylene dioxy.

Preferred formula V compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 15 (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is selected from a naphthyl, quinolinyl or isoquinolinyl ring, and R¹ is
- 20 -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NHSO₂R⁶; or Ring D is an optionally substituted ring selected from a phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl,
- 25 thienyl, azepanyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl ring;
- (b) R^x is hydrogen or C₁₋₄ aliphatic and R^y is T-
- 30 R³, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form an optionally substituted 5-7 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 ring nitrogens; and

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(c) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring.

More preferred compounds of formula V have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

10 (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by $-R^5$, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R^1 is -halo, a C_{1-6} haloaliphatic group, a C_{1-6} aliphatic group, phenyl, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

(b) R^x is hydrogen or methyl and R^y is -R, $N(R^4)_2$, or -OR, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo ring or a 5-7 membered partially unsaturated carbocyclo ring, said benzo or carbocyclo ring optionally substituted with -R, halo, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, or a C_{1-6} aliphatic group, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together

WO 02/22605

PCT/US01/28793

with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring; and

- (d) Ring D is substituted by oxo or R⁵, wherein each R⁵ is independently selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, or -N(R⁴)SO₂R.

- Even more preferred compounds of formula V have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R¹ is -halo, a C₁₋₄ aliphatic group optionally substituted with halogen, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

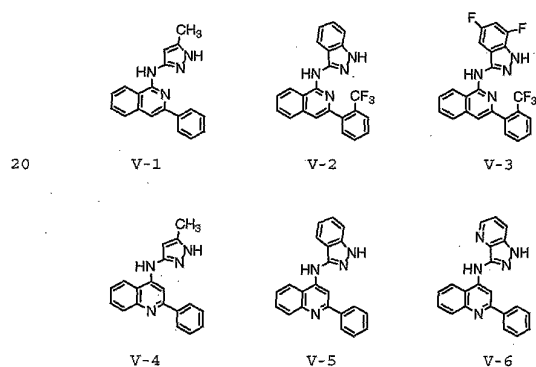
- (b) R^x is hydrogen or methyl and R^y is methyl, methoxymethyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkyl- or an optionally substituted group selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, or phenyl, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo ring or a 6-membered partially unsaturated carbocyclo ring optionally substituted with halo, CN, oxo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, (C₁₋₆ alkyl)carbonyl, (C₁₋₆ alkyl)sulfonyl, mono- or dialkylamino, mono- or dialkylaminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyloxy, or 5-6 membered heteroaryl;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

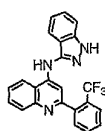
- (c) R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring optionally substituted with -halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ alkyl), $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)NH_2$, or $-CO(C_{1-4}$ alkyl), wherein the $(C_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group; and
- (d) Ring D is substituted by oxo or R^5 , wherein each R^5 is independently selected from $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ aliphatic), $-N(C_{1-4}$ aliphatic) $_2$, $-O(C_{1-4}$ aliphatic), C_{1-4} aliphatic, and $-CO_2(C_{1-4}$ aliphatic).
- Representative compounds of formula V are set forth in Table 4 below.

Table 4.

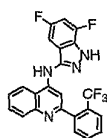


WO 02/22605

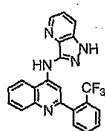
PCT/US01/28793



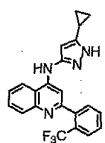
V-7



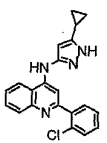
V-8



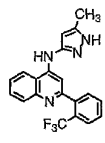
V-9



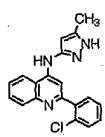
V-10



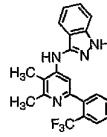
V-11



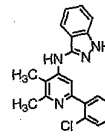
V-12



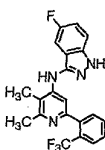
V-13



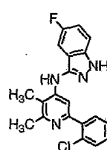
V-14



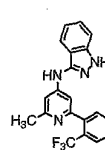
V-15



V-16



V-17



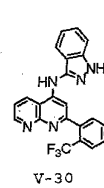
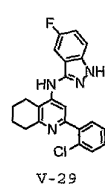
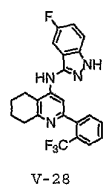
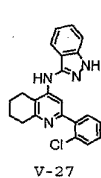
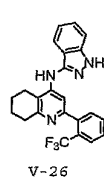
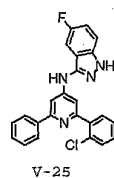
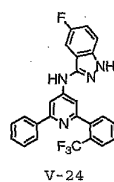
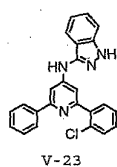
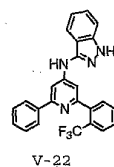
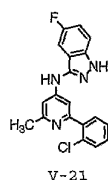
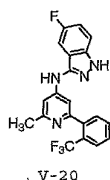
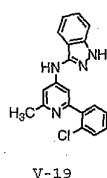
V-18

5

10

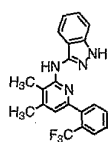
WO 02/22605

PCT/US01/28793

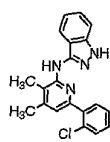


WO 02/22605

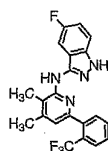
PCT/US01/28793



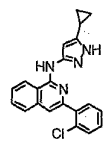
V-31



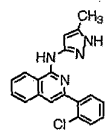
V-32



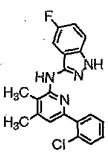
V-33



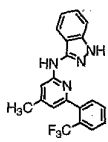
V-34



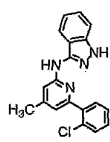
V-35



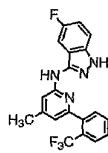
V-36



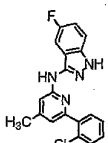
V-37



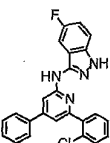
V-38



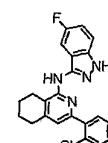
V-39



V-40



V-41



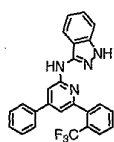
V-42

5

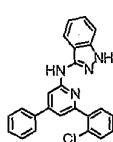
10

WO 02/22605

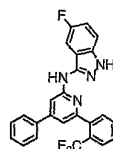
PCT/US01/28793



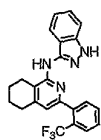
V-43



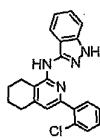
V-44



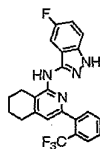
V-45



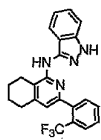
V-46



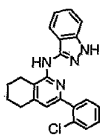
V-47



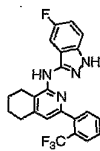
V-48



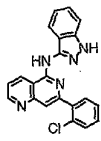
V-49



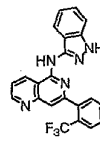
V-50



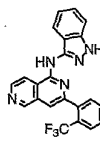
V-51



V-52



V-53



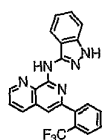
V-54

5

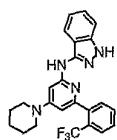
10

WO 02/22605

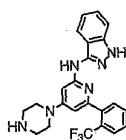
PCT/US01/28793



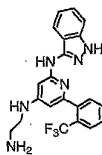
V-55



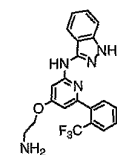
V-56



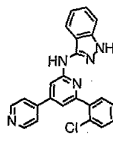
V-57



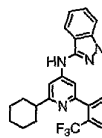
V-58



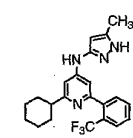
V-59



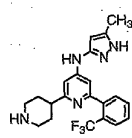
V-60



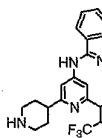
V-61



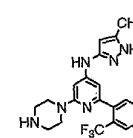
V-62



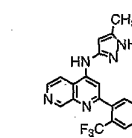
V-63



V-64



V-65

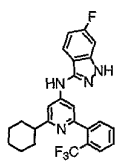


V-66

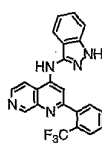
10

WO 02/22605

PCT/US01/28793



V-67



V-68

In another embodiment, this invention provides
 5 a composition comprising a compound of formula V and a
 pharmaceutically acceptable carrier.

One aspect of this invention relates to a
 method of inhibiting GSK-3 activity in a patient,
 comprising administering to the patient a therapeutically
 10 effective amount of a composition comprising a compound
 of formula V.

Another aspect relates to a method of treating
 a disease that is alleviated by treatment with a GSK-3
 inhibitor, said method comprising the step of
 15 administering to a patient in need of such a treatment a
 therapeutically effective amount of a composition
 comprising a compound of formula V.

Another aspect relates to a method of enhancing
 glycogen synthesis and/or lowering blood levels of
 glucose in a patient in need thereof, comprising
 20 administering to said patient a therapeutically effective
 amount of a composition comprising a compound of formula
 V. This method is especially useful for diabetic
 patients.

25 Another aspect relates to a method of
 inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau
 protein in a patient in need thereof, comprising
 administering to said patient a therapeutically effective
 amount of a composition comprising a compound of formula

WO 02/22605

PCT/US01/28793

V. This method is especially useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease.

Another aspect relates to a method of inhibiting the phosphorylation of β -catenin in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula V. This method is especially useful for treating schizophrenia.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula V.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with an Aurora inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula V. This method is especially useful for treating cancer, such as colon, ovarian, and breast cancer.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting CDK-2 activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula V.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a CDK-2 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula V. This method is especially useful for treating cancer, Alzheimer's disease, restenosis, angiogenesis, glomerulonephritis,

WO 02/22605

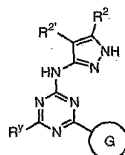
PCT/US01/28793

cytomegalovirus, HIV, herpes, psoriasis, atherosclerosis, alopecia, and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis.

Another method relates to inhibiting GSK-3, Aurora, or CDK-2 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the GSK-3 or Aurora inhibitor of formula V, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit GSK-3, Aurora or CDK-2.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of GSK-3, Aurora or CDK-2, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula V, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula VI:



VI

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

G is Ring C or Ring D;

Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring, wherein said Ring C has one or two ortho substituents independently selected from -R¹, any substitutable non-ortho carbon position on Ring C is independently substituted by -R⁵, and two adjacent substituents on Ring C are optionally taken together with their

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, said fused ring being optionally substituted by halo, oxo, or -R⁸;
- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or -R⁵, and at any substitutable ring nitrogen by -R⁴, provided that when Ring D is a six-membered aryl or heteroaryl ring, -R⁵ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;
- R¹ is selected from -halo, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, phenyl, 5-6 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl ring, or C₁₋₆ aliphatic group, said phenyl, heteroaryl, and heterocyclyl rings each optionally substituted by up to three groups independently selected from halo, oxo, or -R⁸, said C₁₋₆ aliphatic group optionally substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R¹ and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;
- R⁷ is T-R^{3'};
- T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;
- R² and R^{3'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable carbon on said fused ring formed by R² and R^{2'} is substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- V-R⁶, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R² and R^{2'} is substituted by R⁴;
- R^{3'} is an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₃₋₁₀ carbocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
 5 or -SO₂R⁷, or two R⁴ on the same nitrogen are taken together to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each R⁵ is independently selected from -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,
 10 -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂, or R⁵ and an adjacent substituent taken together with their
 15 intervening atoms form said ring fused to Ring C;
- V is -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-,
 20 -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 25 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

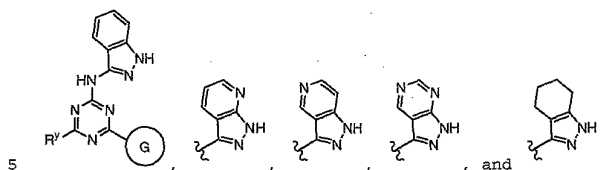
- C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, or -CON(R⁶)-;
- 5 each R⁶ is independently selected from hydrogen, an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶ groups on the same nitrogen atom are taken together with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- 10 each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷ on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring; and
- 15 each R⁸ is independently selected from an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂, or -CO₂R⁶.
- Preferred R⁶ groups of formula VI include T-R^{3'}
- 20 wherein T is a valence bond or a methylene, and R^{3'} is an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₃₋₁₀ carbocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms. A preferred R^{3'} group is an optionally substituted
- 25 group selected from C₃₋₆ carbocyclyl, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring. Examples of preferred R⁶ include 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, morpholinyl, cyclopropyl, cyclohexyl, and optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted
- 30 phenyl.

The R² and R^{2'} groups of formula VI may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially

WO 02/22605

PCT/US01/28793

unsaturated 6-membered carbocyclo ring. These are exemplified in the following formula VI compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring include one or more of the following: -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

15 When the pyrazole ring system is monocyclic, preferred R² groups of formula VI include hydrogen, C₁₋₄ aliphatic, alkoxy carbonyl, (un)substituted phenyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, 20 dialkylaminoalkyl, phenylaminocarbonyl, and (N-heterocyclyl) carbonyl. Examples of such preferred R² substituents include methyl, cyclopropyl, ethyl, isopropyl, propyl, t-butyl, cyclopentyl, phenyl, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, 25 CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph, CONH(cyclohexyl), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-methoxymethylpyrrolidin-1-yl), CONH(3-tolyl), CONH(4-

WO 02/22605

PCT/US01/28793

tolyl), CONHCH₃, CO(morpholin-1-yl), CO(4-methylpiperazin-1-yl), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂, and CO(piperidin-1-yl). A preferred R³ group is hydrogen.

When G is Ring C, preferred formula VI Ring C

- 5 groups are phenyl and pyridinyl. When two adjacent substituents on Ring C are taken together to form a fused ring, Ring C is contained in a bicyclic ring system. Preferred fused rings include a benzo or pyrido ring. Such rings preferably are fused at ortho and meta
- 10 positions of Ring C. Examples of preferred bicyclic Ring C systems include naphthyl and isoquinolinyl. Preferred R¹ groups include -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NHSO₂R⁶.
- 15 When R¹ is an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, the most preferred optional substituents are halogen. Examples of preferred R¹ groups include -CF₃, -Cl, -F, -CN, -COCH₃, -OCH₃, -OH, -CH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CF₂CH₃, cyclohexyl, t-butyl, isopropyl, cyclopropyl, -C≡CH,
- 20 -C≡C-CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -N(CH₃)₂, -CO₂CH₃, -CONH₂, -NHCOCCH₃, -OC(O)NH₂, -NHSO₂CH₃, and -OCF₃.

- On Ring C preferred R⁵ substituents, when present, include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R,
- 25 -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, and -N(R⁴)SO₂R. More preferred R⁵ substituents include -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄ aliphatic), -N(C₁₋₄ aliphatic)₂, -O(C₁₋₄ aliphatic), C₁₋₄ aliphatic, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic). Examples of such preferred R⁵ substituents include -Cl,
- 30 -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -OEt, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, and -CO₂Et.

When G is Ring D, preferred formula VI Ring D monocyclic rings include substituted and unsubstituted phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, and morpholinyl rings.

When two adjacent substituents on Ring D are taken together to form a fused ring, the Ring D system is bicyclic. Preferred formula VI Ring D bicyclic rings

- 5 include 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, and naphthyl. Examples of more preferred bicyclic Ring D systems include naphthyl and isoquinolinyl.

- 10 Preferred substituents on formula VI Ring D include one or more of the following: halo, oxo, CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -SR, -OR, -C(O)R, or substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆
- 15 aliphatic. More preferred Ring D substituents include -halo, -CN, -oxo, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic. Examples of Ring D substituents include -OH, phenyl,
- 20 methyl, CH₂OH, CH₂CH₂OH, pyrrolidinyl, OPh, CF₃, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH₂, C(O)CH₃, i-propyl, tert-butyl, S_{Et}, OMe, N(Me)₂, methylene dioxy, and ethylene dioxy.

Preferred formula VI compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected

- 25 from the group consisting of:

- (a) Ring C is selected from a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is
- 30 selected from a naphthyl, quinolinyl or isoquinolinyl ring, and R¹ is -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NH₂SO₂R⁶; or Ring D is an optionally substituted ring selected from a

WO 02/22605

PCT/US01/28793

phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl,

5 isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl ring;

(b) R^y is $T-R^{3'}$, wherein T is a valence bond or a methylene; and

(c) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring.

More preferred compounds of formula VI have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by $-R^5$, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R^1 is -halo, a C_{1-6} haloaliphatic group, a C_{1-6} aliphatic group, phenyl, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

(b) R^y is $T-R^{3'}$, wherein T is a valence bond or a methylene and $R^{3'}$ is an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, C_{3-6} carbocyclyl, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(c) R^{2'} is hydrogen and R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, or a C₁₋₆ aliphatic group, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring; and

(d) Ring D is substituted by oxo or R⁵, wherein each R⁵ is independently selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, or -N(R⁴)SO₂R.

Even more preferred compounds of formula VI have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) R¹ is T-R^{3'}, wherein T is a valence bond or a methylene and R^{3'} is an optionally substituted group selected from C₁₋₄ aliphatic, C₃₋₆ carbocyclyl, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring;

(b) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R¹ is -halo, a C₁₋₄ aliphatic group optionally substituted with halogen, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

(c) R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring optionally substituted with -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN,

WO 02/22605

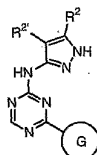
PCT/US01/28793

-SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl),
 -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), -C(O)NH₂, or -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein
 the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl
 group; and

- 5 (d) Ring D is substituted by oxo or R⁵, wherein
 each R⁵ is independently selected from -Cl, -F, -CN, -CF₃,
 -NH₂, -NH(C₁₋₄ aliphatic), -N(C₁₋₄ aliphatic)₂, -O(C₁₋₄
 aliphatic), C₁₋₄ aliphatic, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

Another embodiment of this invention relates to

- 10 compounds of formula VIa:



VIa

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug
 thereof, wherein:

G is Ring C or Ring D;

- 15 Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl,
 pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring,
 wherein said Ring C has one or two ortho substituents
 independently selected from -R¹, any substitutable non-
 ortho carbon position on Ring C is independently
 20 substituted by -R⁵, and two adjacent substituents on
 Ring C are optionally taken together with their
 intervening atoms to form a fused, unsaturated or
 partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3
 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen,
 25 said fused ring being optionally substituted by halo,
 oxo, or -R⁸;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or -R⁵, and at any substitutable ring nitrogen by -R⁴, provided that when Ring D is a six-membered aryl or heteroaryl ring, -R⁵ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

R¹ is selected from -halo, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, phenyl, 5-6 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl ring, or C₁₋₆ aliphatic group, said phenyl, heteroaryl, and heterocyclyl rings each optionally substituted by up to three groups independently selected from halo, oxo, or -R⁸, said C₁₋₆ aliphatic group optionally substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R¹ and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable carbon on said fused ring formed by R² and R^{2'} is substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R² and R^{2'} is substituted by R⁴;

each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
 -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
 or -SO₂R⁷, or two R⁴ on the same nitrogen are taken
 together to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 5 heteroaryl ring;
- each R⁵ is independently selected from -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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 10 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂, or R⁵ and
 an adjacent substituent taken together with their
 intervening atoms form said ring fused to Ring C;
- V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
 15 -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)-,
 20 -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,
 -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 25 -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)-, or -CON(R⁶)-;
- each R⁶ is independently selected from hydrogen, an
 optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶
 30 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each R⁷ is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷

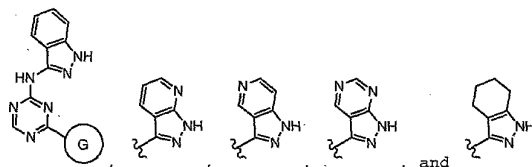
WO 02/22605

PCT/US01/28793

on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring; and

each R^8 is independently selected from an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, or $-CO_2R^6$.

Preferred rings formed by the R^2 and $R^{2'}$ groups of formula VIa include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring. These are exemplified in the following formula VIa compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the $R^2/R^{2'}$ fused ring include one or more of the following: $-\text{halo}$, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-\text{NO}_2$, $-O(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{CO}_2(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC(O)NH}_2$, $-\text{NH}_2\text{SO}_2(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{NHC(O)}(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{C(O)NH}_2$, and $-\text{CO}(C_{1-4}$ alkyl), wherein the $(C_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the $(C_{1-4}$ alkyl) group is methyl.

When G is Ring C, preferred formula VIa Ring C groups are phenyl and pyridinyl. When two adjacent substituents on Ring C are taken together to form a fused ring, Ring C is contained in a bicyclic ring system. Preferred fused rings include a benzo or pyrido ring. Such rings preferably are fused at ortho and meta

WO 02/22605

PCT/US01/28793

positions of Ring C. Examples of preferred bicyclic Ring C systems include naphthyl and isoquinolinyl. Preferred R¹ groups include -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂,
 5 -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NHSO₂R⁶. When R¹ is an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, the most preferred optional substituents are halogen. Examples of preferred R¹ groups include -CF₃, -Cl, -F, -CN, -COCH₃, -OCH₃, -OH, -CH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CF₂CH₃,
 10 cyclohexyl, t-butyl, isopropyl, cyclopropyl, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -N(CH₃)₂, -CO₂CH₃, -CONH₂, -NHCOCH₃, -OC(O)NH₂, -NHSO₂CH₃, and -OCF₃.

On Ring C preferred R⁵ substituents, when present, include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R,
 15 -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, and -N(R⁴)SO₂R. More preferred R⁵ substituents include -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄ aliphatic), -N(C₁₋₄ aliphatic)₂, -O(C₁₋₄ aliphatic), C₁₋₄ aliphatic, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

20 Examples of such preferred R⁵ substituents include -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -OEt, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, and -CO₂Et.

When G is Ring D, preferred formula VIa Ring D monocyclic rings include substituted and unsubstituted
 25 phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, and morpholinyl rings. When two adjacent substituents on Ring D are taken together to form a fused ring, the Ring D system is bicyclic. Preferred formula VIa Ring D bicyclic rings
 30 include 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, and naphthyl. Examples of more preferred bicyclic Ring D systems include naphthyl and isoquinolinyl.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Preferred substituents on the formula **Via** Ring D include one or more of the following: halo, oxo, CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -SR, -OR, -C(O)R, or substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic. More preferred Ring D substituents include -halo, -CN, -oxo, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic. Examples of Ring D substituents include -OH, phenyl, methyl, CH₂OH, CH₂CH₂OH, pyrrolidinyl, OPh, CF₃, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH₂, C(O)CH₃, i-propyl, tert-butyl, SEt, OMe, N(Me)₂, methylene dioxy, and ethylene dioxy.

Preferred formula **Via** compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is selected from a naphthyl, quinolinyl or isoquinolinyl ring, and R¹ is -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NHSO₂R⁶; or Ring D is an optionally substituted ring selected from a phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl ring; and

(b) R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

More preferred compounds of formula VIa have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring,
 5 optionally substituted by $-R^5$, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R^1 is -halo, a C_{1-6} haloaliphatic group, a C_{1-6} aliphatic group, phenyl, or -CN; or Ring D is an optionally
 10 substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or
 15 naphthyl;

- (b) R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring optionally substituted with -halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ alkyl,
 20 $-C_{1-4}$ 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), $-C(O)NH_2$, and $-CO(C_{1-4}$ alkyl), wherein the $(C_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group; and

- (c) Ring D is substituted by oxo or R^5 , wherein each R^5 is independently selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, or $-N(R^4)SO_2R$.

- 30 Even more preferred compounds of formula VIa have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by $-R^5$, wherein when Ring C and two

WO 02/22605

PCT/US01/28793

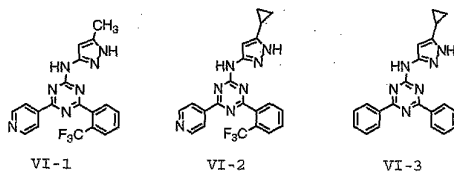
adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R^1 is -halo, a C_{1-4} aliphatic group optionally substituted with halogen, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

(b) R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, or partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring optionally substituted with -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), $-C(O)NH_2$, or $-CO(C_{1-4}$ alkyl), wherein the $(C_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group; and

(d) Ring D is substituted by oxo or R^5 , wherein each R^5 is independently selected from -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ aliphatic), $-N(C_{1-4}$ aliphatic) $_2$, $-O(C_{1-4}$ aliphatic), C_{1-4} aliphatic, and $-CO_2(C_{1-4}$ aliphatic).

Representative compounds of formula VI and IVa are set forth in Table 5 below.

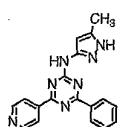
Table 5.



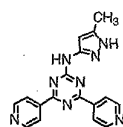
30

WO 02/22605

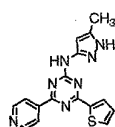
PCT/US01/28793



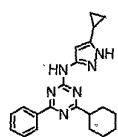
VI-4



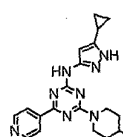
VI-5



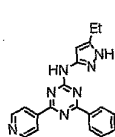
VI-6



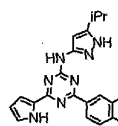
VI-7



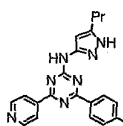
VI-8



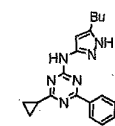
VI-9



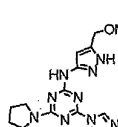
VI-10



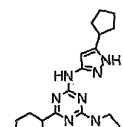
VI-11



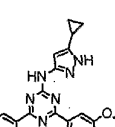
VI-12



VI-13



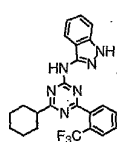
VI-14



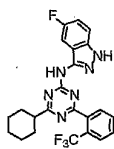
VI-15

WO 02/22605

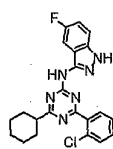
PCT/US01/28793



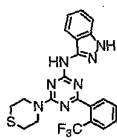
VI-16



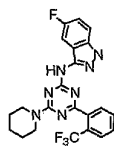
VI-17



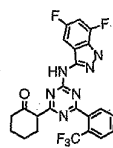
VI-18



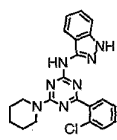
VI-19



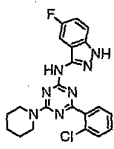
VI-20



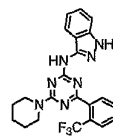
VI-21



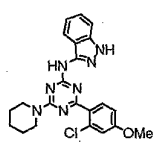
VI-22



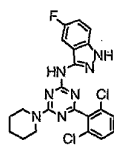
VI-23



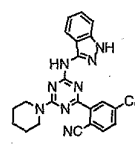
VI-24



VI-25



VI-26

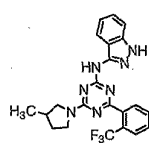


VI-27

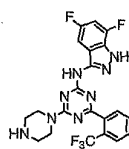
10

WO 02/22605

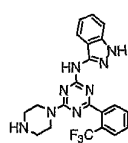
PCT/US01/28793



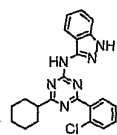
VI-28



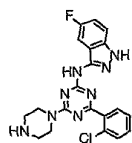
VI-29



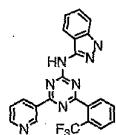
VI-30



VI-31

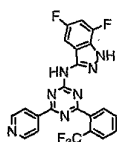


VI-32

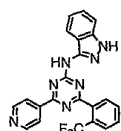


VI-33

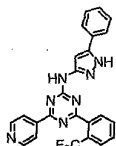
5



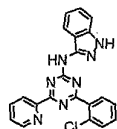
VI-34



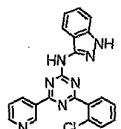
VI-35



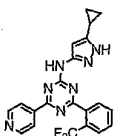
VI-36



VI-37



VI-38

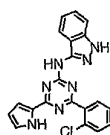


VI-39

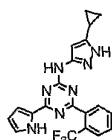
10

WO 02/22605

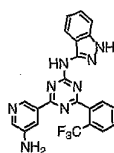
PCT/US01/28793



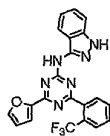
VI-40



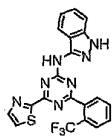
VI-41



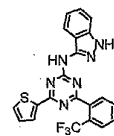
VI-42



VI-43

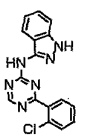


VI-44

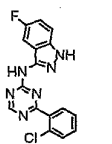


VI-45

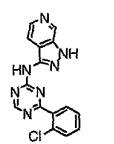
5



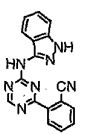
VIa-1



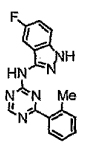
VIa-2



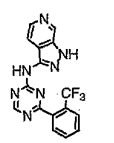
VIa-3



VIa-4



VIa-5

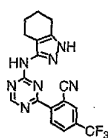


VIa-6

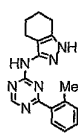
10

WO 02/22605

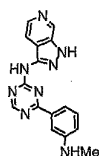
PCT/US01/28793



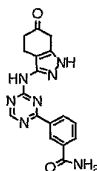
VIA-7



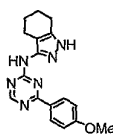
VIA-8



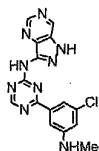
VIA-9



VIA-10



VIA-11



VIA-12

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula VI or VIA and a pharmaceutically acceptable carrier.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VI or VIA.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a GSK-3 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VI or VIA.

Another aspect relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective

WO 02/22605

PCT/US01/28793

amount of a composition comprising a compound of formula VI or VIa. This method is especially useful for diabetic patients.

Another aspect relates to a method of
5 inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VI or VIa. This method is especially useful in halting
10 or slowing the progression of Alzheimer's disease.

Another aspect relates to a method of inhibiting the phosphorylation of β -catenin in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition
15 comprising a compound of formula VI or VIa. This method is especially useful for treating schizophrenia.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound
20 of formula VI or VIa.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with an Aurora inhibitor, said method comprising the step of
25 administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VI or VIa. This method is especially useful for treating cancer, such as colon, ovarian, and breast cancer.

30 One aspect of this invention relates to a method of inhibiting CDK-2 activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VI or VIa.

WO 02/22605

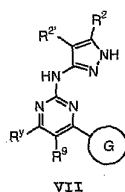
PCT/US01/28793

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a CDK-2 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VI or VIa. This method is especially useful for treating cancer, Alzheimer's disease, restenosis, angiogenesis, glomerulonephritis, cytomegalovirus, HIV, herpes, psoriasis, atherosclerosis, alopecia, and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis.

Another method relates to inhibiting GSK-3, Aurora, or CDK-2 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the GSK-3 or Aurora inhibitor of formula VI or VIa, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit GSK-3, Aurora or CDK-2.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of GSK-3, Aurora or CDK-2, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula VI or VIa, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula VII:



WO 02/22605

PCT/US01/28793

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

G is Ring C or Ring D;

Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring,

wherein said Ring C has one or two ortho substituents independently selected from -R¹, any substitutable non-ortho carbon position on Ring C is independently substituted by -R⁵, and two adjacent substituents on Ring C are optionally taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, said fused ring being optionally substituted by halo, oxo, or -R⁸;

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or -R⁵, and at any substitutable ring nitrogen by -R⁴, provided that when Ring D is a six-membered aryl or heteroaryl ring, -R⁵ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

R¹ is selected from -halo, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, phenyl, 5-6 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl ring, or C₁₋₆ aliphatic group, said phenyl, heteroaryl, and heterocyclyl rings each optionally substituted by up to three groups independently selected from halo, oxo, or -R⁸, said C₁₋₆ aliphatic group optionally substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R¹ and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

R^7 is hydrogen or $T-R^{3''}$;

T is a valence bond, hydrogen, or a C_{1-4} alkylidene chain;

R^2 and $R^{2'}$ are independently selected from $-R$, $-T-W-R^6$, or

R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms

- 5 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable carbon on said fused ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by halo, oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, or $-V-R^6$, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by R^4 ;

$R^{3''}$ is selected from an optionally substituted group selected from C_{3-10} carbocyclyl, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

- 10 each R^4 is independently selected from $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-CON(R^7)_2$, or $-SO_2R^7$, or two R^4 on the same nitrogen are taken together to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

- 15 each R^5 is independently selected from $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$,
20 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$, or R^5 and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

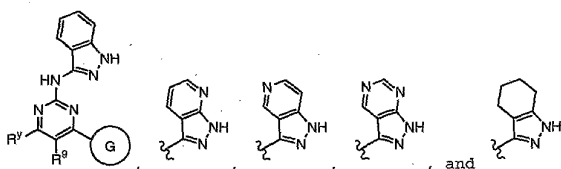
- V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
 -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,
 -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-,
 -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-,
 5 -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,
 -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 10 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,
 -C(R⁶)OC(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)-, or -CON(R⁶)-;
- 15 each R⁶ is independently selected from hydrogen, an
 optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring;
- 20 each R⁷ is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷
 on the same nitrogen are taken together with the
 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 heteroaryl ring;
- 25 each R⁸ is independently selected from an optionally
 substituted C₁₋₄ aliphatic group, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶,
 -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂, or
 -CO₂R⁶; and
- R⁹ is selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR,
 30 -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(optionally
 substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or
 -OC(=O)N(R⁴)₂.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Preferred R^Y groups of formula VII include $T-R^{3*}$ wherein T is a valence bond or a methylene. Preferred R^{3*} groups include an optionally substituted group selected from C_{3-6} carbocyclyl, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring. Examples of preferred R^Y include 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, cyclopropyl, and an optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

The R^2 and $R^{2'}$ groups of formula VII may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring. These are exemplified in the following formula VII compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the $R^2/R^{2'}$ fused ring include one or more of the following: -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), $-C(O)NH_2$, and $-CO(C_{1-4}$ alkyl), wherein the $(C_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the $(C_{1-4}$ alkyl) group is methyl.

When the pyrazole ring system of formula VII is monocyclic, preferred R^2 groups include hydrogen, C_{1-4}

WO 02/22605

PCT/US01/28793

aliphatic, alkoxy carbonyl, (un)substituted phenyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, phenylaminocarbonyl, and (N-heterocycl)carbonyl. Examples of such preferred R² substituents include methyl, cyclopropyl, ethyl, isopropyl, propyl, t-butyl, cyclopentyl, phenyl, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph, CONH(cyclohexyl), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-methoxymethylpyrrolidin-1-yl), CONH(3-tolyl), CONH(4-tolyl), CONHCH₃, CO(morpholin-1-yl), CO(4-methylpiperazin-1-yl), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂, and CO(piperidin-1-yl). A preferred R² group is hydrogen.

When G is Ring C, preferred formula VII Ring C groups are phenyl and pyridinyl. When two adjacent substituents on Ring C are taken together to form a fused ring, Ring C is contained in a bicyclic ring system. Preferred fused rings include a benzo or pyrido ring. Such rings preferably are fused at ortho and meta positions of Ring C. Examples of preferred bicyclic Ring C systems include naphthyl and isoquinolinyl. Preferred R¹ groups include -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NHSO₂R⁶. When R¹ is an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, the most preferred optional substituents are halogen. Examples of preferred R¹ groups include -CF₃, -Cl, -F, -CN, -COCH₃, -OCH₃, -OH, -CH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CF₂CH₃, cyclohexyl, t-butyl, isopropyl, cyclopropyl, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -N(CH₃)₂, -CO₂CH₃, -CONH₂, -NHCOCH₃, -OC(O)NH₂, -NHSO₂CH₃, and -OCF₃.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

On Ring C preferred R⁵ substituents, when present, include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, and -N(R⁴)SO₂R. More preferred R⁵ substituents include -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄ aliphatic), -N(C₁₋₄ aliphatic)₂, -O(C₁₋₄ aliphatic), C₁₋₄ aliphatic, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic). Examples of such preferred R⁵ substituents include -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -OEt, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, and -CO₂Et.

When G is Ring D, preferred formula VII Ring D monocyclic rings include substituted and unsubstituted phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, and morpholinyl rings. When two adjacent substituents on Ring D are taken together to form a fused ring, the Ring D system is bicyclic. Preferred formula VII Ring D bicyclic rings include 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, and naphthyl. Examples of more preferred bicyclic Ring D systems include naphthyl and isoquinolinyl.

Preferred substituents on Ring D include one or more of the following: halo, oxo, CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -SR, -OR, -C(O)R, or substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic. More preferred Ring D substituents include -halo, -CN, -oxo, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic. Examples of Ring D substituents include -OH, phenyl, methyl, CH₂OH, CH₂CH₂OH, pyrrolidinyl, OPh, CF₃, C≡CH, Cl,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Br, F, I, NH₂, C(O)CH₃, *i*-propyl, *tert*-butyl, SEt, OMe, N(Me)₂, methylene dioxy, and ethylene dioxy.

Preferred formula VII compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is selected from a naphthyl, quinolinyl or isoquinolinyl ring, and R¹ is -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NHSO₂R⁶; or Ring D is an optionally substituted ring selected from a phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl ring;

- (b) R⁷ is T-R^{3'}, wherein T is a valence bond or a methylene; and

- (c) R^{2'} is hydrogen and R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring.

More preferred compounds of formula VII have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and

WO 02/22605

PCT/US01/28793

R¹ is -halo, a C₁₋₆ haloaliphatic group, a C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

(b) R^y is T-R^{3"}, wherein T is a valence bond or a methylene and R^{3"} is an optionally substituted group selected from C₃₋₆ carbocyclyl, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring;

(c) R^{2'} is hydrogen and R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, or a C₁₋₆ aliphatic group, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring; and

(d) Ring D is substituted by oxo or R⁵, wherein each R⁵ is independently selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, or -N(R⁴)SO₂R.

Even more preferred compounds of formula VII have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) R^y is T-R^{3"}, wherein T is a valence bond or a methylene and R^{3"} is an optionally substituted group selected from phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring;

(b) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and

WO 02/22605

PCT/US01/28793

R¹ is -halo, a C₁₋₄ aliphatic group optionally substituted with halogen, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

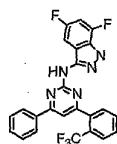
(c) R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring optionally substituted with -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), -C(O)NH₂, or -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group; and

(d) Ring D is substituted by oxo or R⁵, wherein each R⁵ is independently selected from -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄ aliphatic), -N(C₁₋₄ aliphatic)₂, -O(C₁₋₄ aliphatic), C₁₋₄ aliphatic, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

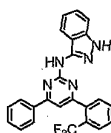
Representative compounds of formula VII are set forth in Table 6 below.

Table 6.

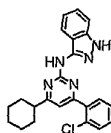
25



VII-1



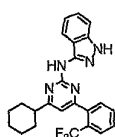
VII-2



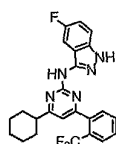
VII-3

WO 02/22605

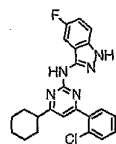
PCT/US01/28793



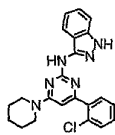
VII-4



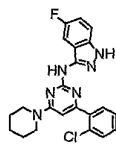
VII-5



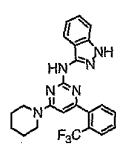
VII-6



VII-7

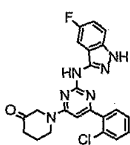


VII-8

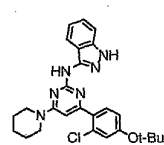


VII-9

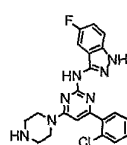
5



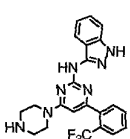
VII-10



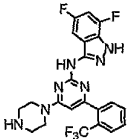
VII-11



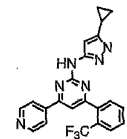
VII-12



VII-13



VII-14

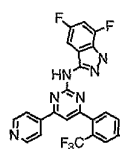


VII-15

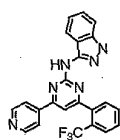
10

WO 02/22605

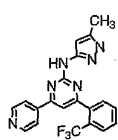
PCT/US01/28793



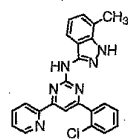
VII-16



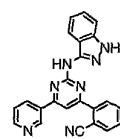
VII-17



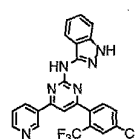
VII-18



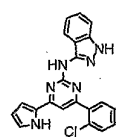
VII-19



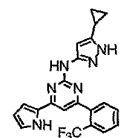
VII-20



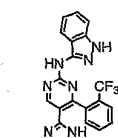
VII-21



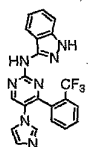
VII-22



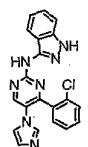
VII-23



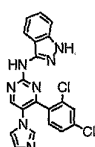
VII-24



VII-25



VII-26

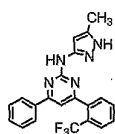


VII-27

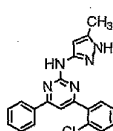
10

WO 02/22605

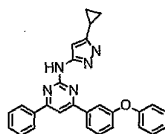
PCT/US01/28793



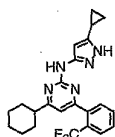
VII-28



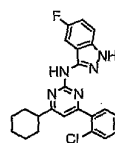
VII-29



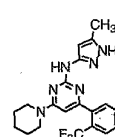
VII-30



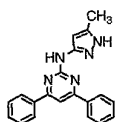
VII-31



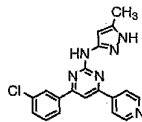
VII-32



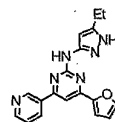
VII-33



VII-34



VII-35



VII-36

5

10

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula VII and a pharmaceutically acceptable carrier.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VII.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a GSK-3 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a

15

20

WO 02/22605

PCT/US01/28793

therapeutically effective amount of a composition
comprising a compound of formula VII.

Another aspect relates to a method of enhancing
glycogen synthesis and/or lowering blood levels of
5 glucose in a patient in need thereof, comprising
administering to said patient a therapeutically effective
amount of a composition comprising a compound of formula
VII. This method is especially useful for diabetic
patients.

10 Another aspect relates to a method of
inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau
protein in a patient in need thereof, comprising
administering to said patient a therapeutically effective
amount of a composition comprising a compound of formula
15 VII. This method is especially useful in halting or
slowing the progression of Alzheimer's disease.

Another aspect relates to a method of
inhibiting the phosphorylation of β -catenin in a patient
in need thereof, comprising administering to said patient
20 a therapeutically effective amount of a composition
comprising a compound of formula VII. This method is
especially useful for treating schizophrenia.

One aspect of this invention relates to a
method of inhibiting Aurora activity in a patient,
25 comprising administering to the patient a therapeutically
effective amount of a composition comprising a compound
of formula VII.

Another aspect relates to a method of treating
a disease that is alleviated by treatment with an Aurora
30 inhibitor, said method comprising the step of
administering to a patient in need of such a treatment a
therapeutically effective amount of a composition
comprising a compound of formula VII. This method is

WO 02/22605

PCT/US01/28793

especially useful for treating cancer, such as colon, ovarian, and breast cancer.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting CDK-2 activity in a patient,
5 comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VII.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a CDK-2
10 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VII. This method is especially useful for treating cancer, Alzheimer's
15 disease, restenosis, angiogenesis, glomerulonephritis, cytomegalovirus, HIV, herpes, psoriasis, atherosclerosis, alopecia, and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis.

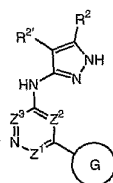
Another method relates to inhibiting GSK-3, Aurora, or CDK-2 activity in a biological sample, which
20 method comprises contacting the biological sample with the GSK-3 or Aurora inhibitor of formula VII, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit GSK-3, Aurora or CDK-2.

25 Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of GSK-3, Aurora or CDK-2, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula VII, as described above.

30 Another embodiment of this invention relates to compounds of formula VIII:

WO 02/22605

PCT/US01/28793



VIII

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z^1 is N or CR^9 , Z^2 is N or CH, and Z^3 is N or CR^x , provided that one of Z^1 and Z^3 is nitrogen;

G is Ring C or Ring D;

- 5 Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring, wherein said Ring C has one or two ortho substituents independently selected from $-R^1$, any substitutable non-ortho carbon position on Ring C is independently substituted by $-R^5$, and two adjacent substituents on
- 10 Ring C are optionally taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen,
- 15 said fused ring being optionally substituted by halo, oxo, or $-R^8$;

- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or
- 20 heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by halo, oxo, or $-R^5$, and at any substitutable ring nitrogen by $-R^4$, provided that when Ring D is a six-membered aryl

WO 02/22605

PCT/US01/28793

or heteroaryl ring, $-R^5$ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

R^1 is selected from -halo, -CN, $-NO_2$, T-V- R^6 , phenyl, 5-6 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl ring, or C_{1-6} aliphatic group, said phenyl, heteroaryl, and heterocyclyl rings each optionally substituted by up to three groups independently selected from halo, oxo, or $-R^8$, said C_{1-6} aliphatic group optionally substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R^1 and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

R^x is T- R^3 ;

T is a valence bond or a C_{1-4} alkylidene chain;

R^3 and $R^{3'}$ are independently selected from -R, -T-W- R^6 , or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable carbon on said fused ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by halo, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, or -V- R^6 , and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by R^4 ;

R^3 is selected from -R, -halo, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^7)_2$;

each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

each R^4 is independently selected from $-R^7$, $-\text{COR}^7$,
 $-\text{CO}_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$,
 or $-\text{SO}_2\text{R}^7$, or two R^4 on the same nitrogen are taken
 together to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 heteroaryl ring;

each R^5 is independently selected from $-\text{R}$, halo, $-\text{OR}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic),
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, or R^5 and
 an adjacent substituent taken together with their
 intervening atoms form said ring fused to Ring C;

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

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

each R^6 is independently selected from hydrogen, an
 optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7

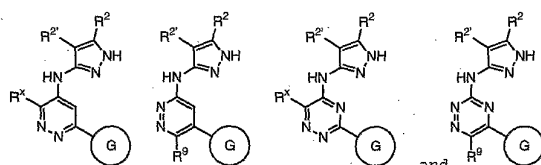
WO 02/22605

PCT/US01/28793

on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

- each R^6 is independently selected from an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, or $-CO_2R^6$; and
- R^9 is selected from $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$.

- Accordingly, the present invention relates to compounds of formula VIIIA, VIIIB, VIIIC and VIID as shown below:



VIIIA VIIIB VIIIC VIID

- Preferred R^x groups of formula VIII include $T-R^3$ wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is CN , $-R$, or $-OR$. When R^3 is $-R$, preferred R^3 groups include an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring. When R^3 is $-OR$, preferred R groups include an optionally substituted group C_{1-6} aliphatic group such as alkyl- or dialkylaminoalkyl and aminoalkyl. Examples of

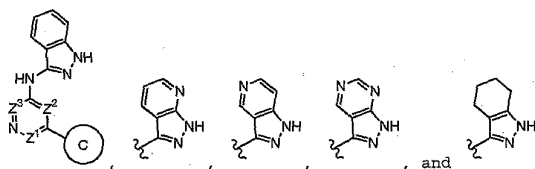
WO 02/22605

PCT/US01/28793

preferred R^x include acetamido, CN, piperidinyl, piperazinyl, phenyl, pyridinyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, cyclohexyl, cyclopropyl, methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, NH₂CH₂CH₂NH, and NH₂CH₂CH₂O.

- 5 Preferred R⁹ groups of formula VIII, when present, include R, OR, and N(R⁴)₂. Examples of preferred R⁹ include methyl, ethyl, NH₂, NH₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂O, (piperidin-1-yl)CH₂CH₂O, and NH₂CH₂CH₂O.

- The R² and R^{2'} groups of formula VIII may be
 10 taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring. These are exemplified in the following formula VIII
 15 compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



- 20 Preferred substituents on the formula VIII R²/R^{2'} fused ring include one or more of the following:
 -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂,
 -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl),
 25 -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

When the pyrazole ring system of formula VIII is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen, C₁₋₄

WO 02/22605

PCT/US01/28793

aliphatic, alkoxy carbonyl, (un)substituted phenyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, phenylaminocarbonyl, and (N-heterocyclyl)carbonyl. Examples of such preferred R² substituents include methyl, cyclopropyl, ethyl, isopropyl, propyl, t-butyl, cyclopentyl, phenyl, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph, CONH(cyclohexyl), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-methoxymethylpyrrolidin-1-yl), CONH(3-tolyl), CONH(4-tolyl), CONHCH₃, CO(morpholin-1-yl), CO(4-methylpiperazin-1-yl), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂, and CO(piperidin-1-yl). A preferred R^{2'} group is hydrogen.

When G is Ring C, preferred formula VIII Ring C groups are phenyl and pyridinyl. When two adjacent substituents on Ring C are taken together to form a fused ring, Ring C is contained in a bicyclic ring system. Preferred fused rings include a benzo or pyrido ring. Such rings preferably are fused at ortho and meta positions of Ring C. Examples of preferred bicyclic Ring C systems include naphthyl and isoquinolinyl. Preferred R¹ groups include -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NHSO₂R⁶. When R¹ is an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, the most preferred optional substituents are halogen. Examples of preferred R¹ groups include -CF₃, -Cl, -F, -CN, -COCH₃, -OCH₃, -OH, -CH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CF₂CH₃, cyclohexyl, t-butyl, isopropyl, cyclopropyl, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -N(CH₃)₂, -CO₂CH₃, -CONH₂, -NHCOCH₃, -OC(O)NH₂, -NHSO₂CH₃, and -OCF₃.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

On Ring C preferred R⁵ substituents, when present, include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, and -N(R⁴)SO₂R. More preferred R⁵ substituents include -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄ aliphatic), -N(C₁₋₄ aliphatic)₂, -O(C₁₋₄ aliphatic), C₁₋₄ aliphatic, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic). Examples of such preferred R⁵ substituents include -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -OEt, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, and -CO₂Et.

When G is Ring D, preferred formula VIII Ring D monocyclic rings include substituted and unsubstituted phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, and morpholinyl rings. When two adjacent substituents on Ring D are taken together to form a fused ring, the Ring D system is bicyclic. Preferred formula VIII Ring D bicyclic rings include 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, and naphthyl. Examples of more preferred bicyclic Ring D systems include naphthyl and isoquinolinyl.

Preferred R⁵ substituents on Ring D of formula VIII include halo, oxo, CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -SR, -OR, -C(O)R, or substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic. More preferred R⁵ substituents include -halo, -CN, -oxo, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic. Examples of Ring D substituents include -OH, phenyl, methyl, CH₂OH, CH₂CH₂OH, pyrrolidinyl, OPh, CF₃, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH₂,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

C(O)CH₃, *i*-propyl, *tert*-butyl, SEt, OMe, N(Me)₂, methylene dioxy, and ethylene dioxy.

Preferred formula VIII compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is selected from a naphthyl, quinolinyl or isoquinolinyl ring, and R¹ is -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NHSO₂R⁶; or Ring D is an optionally substituted ring selected from a phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1*H*-isoindolyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl ring;
- (b) R^x is T-R³ wherein T is a valence bond or a methylene; and
- (c) R^{2'} is hydrogen and R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring.

More preferred compounds of formula VIII have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- R¹ is -halo, a C₁₋₆ haloaliphatic group, a C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;
- (b) R^x is T-R³ wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is CN, -R or -OR;
- (c) R^{2'} is hydrogen and R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, or a C₁₋₆ aliphatic group, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring; and
- (d) each R⁵ is independently selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, or -N(R⁴)SO₂R.

Even more preferred compounds of formula VIII have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is T-R³ wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is -R or -OR wherein R is an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring;
- (b) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R¹ is -halo, a C₁₋₄ aliphatic group optionally substituted with halogen, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

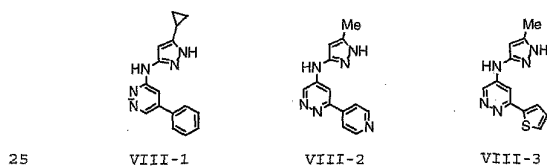
5 (c) R^3 and $R^{3'}$ are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring optionally substituted with -halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ alkyl), $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-CN$,
 10 $-SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)NH_2$, or $-CO(C_{1-4}$ alkyl), wherein the $(C_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group;

(d) each R^5 is independently selected from -Cl,
 15 -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ aliphatic), $-N(C_{1-4}$ aliphatic) $_2$, $-O(C_{1-4}$ aliphatic), C_{1-4} aliphatic, and $-CO_2(C_{1-4}$ aliphatic); and

(e) R^6 is R, OR, or $N(R^4)_2$.

Representative compounds of formula VIII are
 20 set forth in Table 7 below.

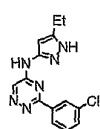
Table 7.



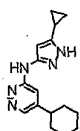
25

WO 02/22605

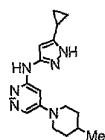
PCT/US01/28793



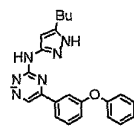
VIII-4



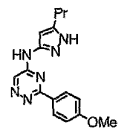
VIII-5



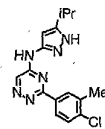
VIII-6



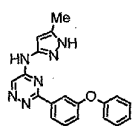
VIII-7



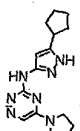
VIII-8



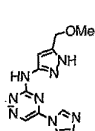
VIII-9



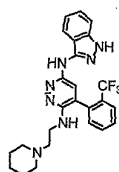
VIII-10



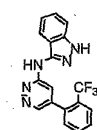
VIII-11



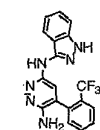
VIII-12



VIII-13



VIII-14



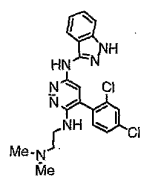
VIII-15

5

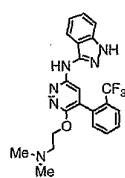
10

WO 02/22605

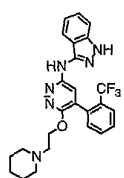
PCT/US01/28793



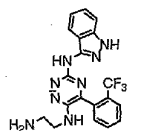
VIII-16



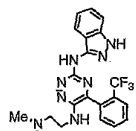
VIII-17



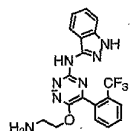
VIII-18



VIII-19

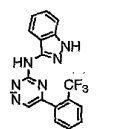


VIII-20

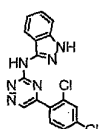


VIII-21

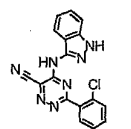
5



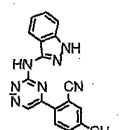
VIII-22



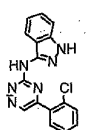
VIII-23



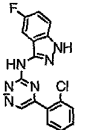
VIII-24



VIII-25



VIII-26

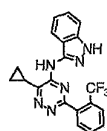


VIII-27

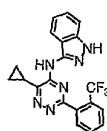
10

WO 02/22605

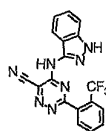
PCT/US01/28793



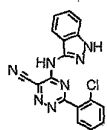
VIII-28



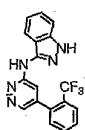
VIII-29



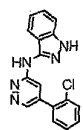
VIII-30



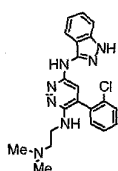
VIII-31



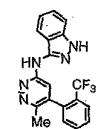
VIII-32



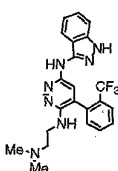
VIII-33



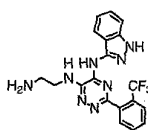
VIII-34



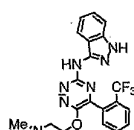
VIII-35



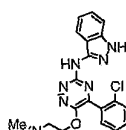
VIII-36



VIII-37



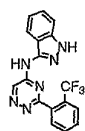
VIII-38



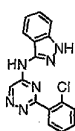
VIII-39

WO 02/22605

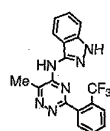
PCT/US01/28793



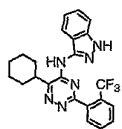
VIII-40



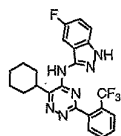
VIII-41



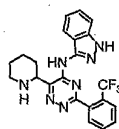
VIII-42



VIII-43

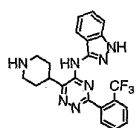


VIII-44

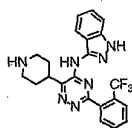


VIII-45

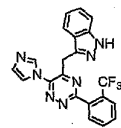
5



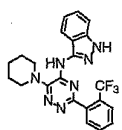
VIII-46



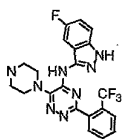
VIII-47



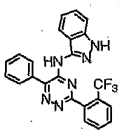
VIII-48



VIII-49



VIII-50

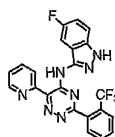


VIII-51

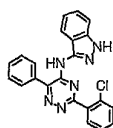
10

WO 02/22605

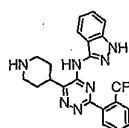
PCT/US01/28793



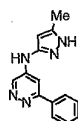
VIII-52



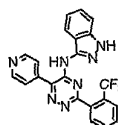
VIII-53



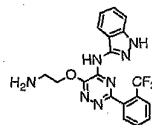
VIII-54



VIII-55



VIII-56



VIII-57

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula VIII and a pharmaceutically acceptable carrier.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VIII.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a GSK-3 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition

comprising a compound of formula VIII.

Another aspect relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula

WO 02/22605

PCT/US01/28793

VIII. This method is especially useful for diabetic patients.

Another aspect relates to a method of inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VIII. This method is especially useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease.

Another aspect relates to a method of inhibiting the phosphorylation of β -catenin in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VIII. This method is especially useful for treating schizophrenia.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VIII.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with an Aurora inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VIII. This method is especially useful for treating cancer, such as colon, ovarian, and breast cancer.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting CDK-2 activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VIII.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a CDK-2 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula VIII. This method is especially useful for treating cancer, Alzheimer's disease, restenosis, angiogenesis, glomerulonephritis, cytomegalovirus, HIV, herpes, psoriasis, atherosclerosis, alopecia, and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis.

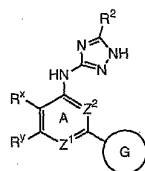
Another method relates to inhibiting GSK-3, Aurora, or CDK-2 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the GSK-3 or Aurora inhibitor of formula VIII, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit GSK-3, Aurora or CDK-2.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of GSK-3, Aurora or CDK-2, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula VIII, as described above.

The above formula I compounds contain a pyrazole ring bearing the R^2 and $R^{2'}$ substituents. In their search for further inhibitors of the protein kinases GSK and Aurora, applicants sought to replace the pyrazole moiety of formula I with other heteroaromatic rings. One of the more effective pyrazole ring replacements was found to be a triazole ring. Inhibitors having this triazole ring are otherwise structurally similar to the formula I compounds and are represented by the general formula IX:

WO 02/22605

PCT/US01/28793



IX

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z^1 is nitrogen or CR^3 and Z^2 is nitrogen or CH, provided that at least one of Z^1 and Z^2 is nitrogen;

G is Ring C or Ring D;

Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring, wherein said Ring C has one or two ortho substituents independently selected from $-R^1$, any substitutable non-ortho carbon position on Ring C is independently substituted by $-R^5$, and two adjacent substituents on

Ring C are optionally taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, said fused ring being optionally substituted by halo, oxo, or $-R^8$;

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or $-R^5$, and at any substitutable ring nitrogen by $-R^4$, provided that when Ring D is a six-membered aryl or

WO 02/22605

PCT/US01/28793

heteroaryl ring, -R⁵ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

R¹ is selected from -halo, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, phenyl, 5-6 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl ring, or C₁₋₆ aliphatic group, said phenyl, heteroaryl, and heterocyclyl rings each optionally substituted by up to three groups independently selected from halo, oxo, or -R⁸, said C₁₋₆ aliphatic group optionally substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R¹ and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C; R^x and R^y are independently selected from T-R³, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-8 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein any substitutable carbon on said fused ring formed by R^x and R^y is substituted by oxo or T-R³, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^x and R^y is substituted by R⁴;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

R² is -R or -T-W-R⁶;

R³ is selected from -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁷)₂;

each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
 -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
 or -SO₂R⁷, or two R⁴ on the same nitrogen are taken
 together to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 5 heteroaryl ring;
- each R⁵ is independently selected from -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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 10 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂, or R⁵ and
 an adjacent substituent taken together with their
 intervening atoms form said ring fused to Ring C;
- V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
 15 -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)-,
 20 -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,
 -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 25 -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)-, or -CON(R⁶)-;
- each R⁶ is independently selected from hydrogen, an
 optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶
 30 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each R⁷ is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷

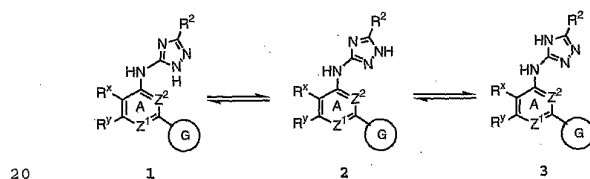
WO 02/22605

PCT/US01/28793

on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

- each R^8 is independently selected from an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, or $-CO_2R^6$; and
- R^9 is selected from $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$.

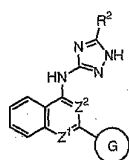
- Compounds of formula IX may exist in alternative tautomeric forms, as in tautomers 1-3 shown below. Unless otherwise indicated, the representation of any of these tautomers is meant to include the other two.



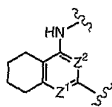
- The R^x and R^y groups of formula IX may be taken together to form a fused ring, providing a bicyclic ring system containing Ring A. Preferred R^x/R^y rings include a 5-, 6-, 7-, or 8-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms, wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. Examples of Ring A systems are shown below by compounds IX-A through IX-DD, wherein Z^1 is nitrogen or $C(R^9)$ and Z^2 is nitrogen or $C(H)$.
- 30

WO 02/22605

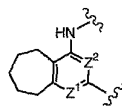
PCT/US01/28793



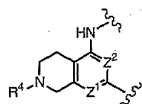
IX-A



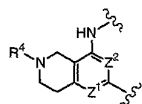
IX-B



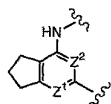
IX-C



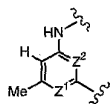
IX-D



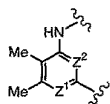
IX-E



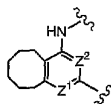
IX-F



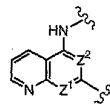
IX-G



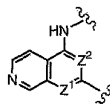
IX-H



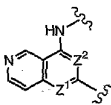
IX-I



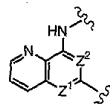
IX-J



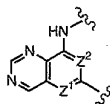
IX-K



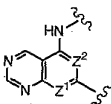
IX-L



IX-M



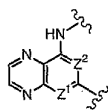
IX-N



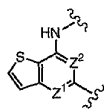
IX-O

WO 02/22605

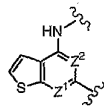
PCT/US01/28793



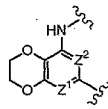
IX-P



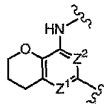
IX-Q



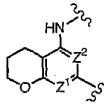
IX-R



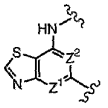
IX-S



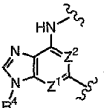
IX-T



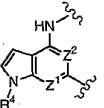
IX-U



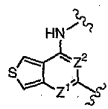
IX-V



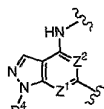
IX-W



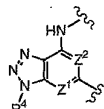
IX-X



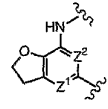
IX-Y



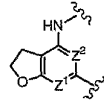
IX-Z



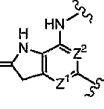
IX-AA



IX-BB



IX-CC



IX-DD

Preferred bicyclic Ring A systems of formula IX include IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E, IX-F, IX-G, IX-H, IX-I, IX-J, IX-K, IX-L, and IX-M, more preferably IX-A,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

IX-B, IX-C, IX-F, and IX-H, and most preferably IX-A, IX-B, and IX-H.

In the monocyclic Ring A system of formula IX, preferred R^x groups include hydrogen, alkyl- or

5 dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl or t-butyl.

Preferred R^y groups, when present, include T-R³ wherein T is a valence bond or a methylene, and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR. Examples of preferred R^y include 2-pyridyl, 4-

10 pyridyl, piperidinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkyl- or dialkylamino, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl, and methoxymethyl.

In the bicyclic Ring A system of formula IX,

15 the ring formed by R^x and R^y taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -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(optionally substituted C₁₋₆

20 aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂, wherein R and R⁴ are as defined above.

Preferred R^x/R^y ring substituents include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, or -N(R⁴)₂ wherein R is an

25 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group.

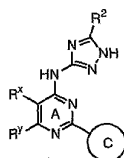
Preferred R² groups of formula IX include hydrogen, C₁₋₄ aliphatic, alkoxy carbonyl, (un)substituted phenyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, 30 dialkylaminoalkyl, phenylaminocarbonyl, and (N-heterocycl)carbonyl. Examples of such preferred R² substituents include methyl, cyclopropyl, ethyl, isopropyl, propyl, t-butyl, cyclopentyl, phenyl, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃,
 CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph,
 CONH(cyclohexyl), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇),
 CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-
 5 methoxymethylpyrrolidin-1-yl), CONH(3-tolyl), CONH(4-
 tolyl), CONHCH₃, CO(morpholin-1-yl), CO(4-methylpiperazin-
 1-yl), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂, and CO(piperidin-1-yl). A
 more preferred R² group for formula IX compounds is
 hydrogen.

10 An embodiment that is particularly useful for
 treating GSK3-mediated diseases relates to compounds of
 formula X wherein ring A is a pyrimidine ring:



15

X

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug
 thereof, wherein;

Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl,
 pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring,

20 wherein said Ring C has one or two ortho substituents
 independently selected from -R¹, any substitutable non-
 ortho carbon position on Ring C is independently
 substituted by -R⁵, and two adjacent substituents on
 Ring C are optionally taken together with their
 intervening atoms to form a fused, unsaturated or
 25 partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3
 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

said fused ring being optionally substituted by halo, oxo, or -R⁸;

R¹ is selected from -halo, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, phenyl, 5-6 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl ring, or C₁₋₆ aliphatic group, said phenyl, heteroaryl, and heterocyclyl rings each optionally substituted by up to three groups independently selected from halo, oxo, or -R⁸, said C₁₋₆ aliphatic group optionally substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R¹ and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

R^x and R^y are independently selected from T-R³, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-8 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein any substitutable carbon on said fused ring formed by R^x and R^y is substituted by oxo or T-R³, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^x and R^y is substituted by R⁴;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

R² is -R or -T-W-R⁶;

R³ is selected from -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁷)₂;

each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
 -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
 or -SO₂R⁷, or two R⁴ on the same nitrogen are taken
 together to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 5 heteroaryl ring;
- each R⁵ is independently selected from -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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 10 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂, or R⁵ and
 an adjacent substituent taken together with their
 intervening atoms form said ring fused to Ring C;
- V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
 15 -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)-,
 20 -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,
 -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 25 -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)-, or -CON(R⁶)-;
- each R⁶ is independently selected from hydrogen, an
 optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶
 30 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each R⁷ is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring; and
- each R⁶ is independently selected from an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂, or -CO₂R⁶.
- Compounds of formula X are structurally similar to compounds of formula II except for the replacement of the pyrazole ring moiety by the triazole ring moiety. Preferred R², R^x, R^y and Ring C groups of formula X are as described above for the formula II compounds. Preferred formula X compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:
- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is selected from a naphthyl, quinolinylnyl or isoquinolinylnyl ring;
 - (b) R^x is hydrogen or C₁₋₄ aliphatic and R^y is T-R³, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form an optionally substituted 5-7 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 ring nitrogens;
 - (c) R¹ is -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NHSO₂R⁶; and
 - (d) R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

More preferred compounds of formula **X** have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring,
 5 optionally substituted by $-R^5$, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring;
- (b) R^x is hydrogen or methyl and R^y is $-R$, $N(R^4)_2$, or $-OR$, or R^x and R^y are taken together with their
 10 intervening atoms to form a benzo ring or a 5-7 membered carbocyclo ring, wherein said ring formed by R^x and R^y is optionally substituted with $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (optionally
 15 substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$;
- (c) R^1 is $-halo$, a C_{1-6} haloaliphatic group, a C_{1-6} aliphatic group, phenyl, or $-CN$;
- (d) R^2 is hydrogen or a substituted or
 20 unsubstituted group selected from aryl or a C_{1-6} aliphatic group; and
- (e) each R^5 is independently selected from $-halo$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6}
 25 aliphatic group, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, or $-N(R^4)SO_2R$.

Even more preferred compounds of formula **X** have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring,
 30 optionally substituted by $-R^5$, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

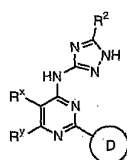
(b) R^x is hydrogen or methyl and R^y is methyl, methoxymethyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkyl- or an optionally substituted group selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, or phenyl, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form an optionally substituted benzo ring or a 6-membered carbocyclo ring;

(c) R^1 is -halo, a C_{1-4} aliphatic group optionally substituted with halogen, or -CN;

10 (d) R^2 is hydrogen or a C_{1-6} aliphatic group; and

(e) each R^3 is independently selected from -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(C_{1-4} aliphatic), -N(C_{1-4} aliphatic)₂, -O(C_{1-4} aliphatic), C_{1-4} aliphatic, and -CO₂(C_{1-4} aliphatic).

15 Another embodiment of this invention relates to compounds of formula XI:



XI

20

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or -R⁵, and at any substitutable ring nitrogen by -R⁴,

25

WO 02/22605

PCT/US01/28793

provided that when Ring D is a six-membered aryl or heteroaryl ring, -R⁵ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused benzo ring or 5-8 membered carbocyclic ring, wherein any substitutable carbon on said fused ring formed by R^x and R^y is substituted by oxo or T-R³;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

R² is -R or -T-W-R⁶;

- 5 R³ is selected from -R, -halo, =O, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,
10 -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;

each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷, or two R⁴ on the same nitrogen are taken together to form a 5-8 membered heterocyclyl or

- 15 heteroaryl ring;

each R⁵ is independently selected from -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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
20 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;

V is -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)-,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, or
5 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;
W is $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$,
10 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, or $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;
each R^6 is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
groups on the same nitrogen atom are taken together
15 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
heterocyclyl or heteroaryl ring; and
each R^7 is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7
on the same nitrogen are taken together with the
20 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
heteroaryl ring.

Compounds of formula XI are structurally
 similar to compounds of formula III except for the
 replacement of the pyrazole ring moiety by the triazole
 25 ring moiety. Preferred R^2 , R^x , R^y , and Ring D groups of
 formula XI are as described above for the formula III
 compounds. Preferred formula XI compounds have one or
 more, and more preferably all, of the features selected
 from the group consisting of:

- 30 (a) Ring D is an optionally substituted ring
 selected from a phenyl, pyridinyl, piperidinyl,
 piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl,
 morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-
 tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-

WO 02/22605

PCT/US01/28793

dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl ring;

(b) R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form an optionally substituted benzo ring or 5-7 membered carbocyclo ring; and

(c) R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group.

More preferred compounds of formula XI have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

(b) R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo ring or 5-7 membered carbocyclo ring, wherein said ring formed by R^x and R^y is optionally substituted with -R, oxo, 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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;

(c) R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl or a C₁₋₆ aliphatic group; and

(d) each R⁵ is independently selected from halo, oxo, CN, NO₂, -N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -SR, -OR, -C(O)R, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C₆₋₁₀ aryl, or C₁₋₆ aliphatic.

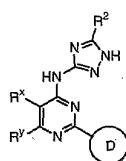
WO 02/22605

PCT/US01/28793

Even more preferred compounds of formula **XI** have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo ring or 6-membered carbocyclo ring, wherein said ring formed by R^x and R^y is optionally substituted with halo, CN, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $(C_{1-6}$ alkyl)carbonyl, $(C_{1-6}$ alkyl)sulfonyl, mono- or dialkylamino, mono- or dialkylaminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyloxy, or 5-6 membered heteroaryl;
- (b) each R^z is independently selected from -halo, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, or C_{1-6} aliphatic; and
- (c) R^3 is hydrogen or a C_{1-6} aliphatic group.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula **XII**:

**XII**

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or

WO 02/22605

PCT/US01/28793

-R⁵, and at any substitutable ring nitrogen by -R⁴,
provided that when Ring D is a six-membered aryl or
heteroaryl ring, -R⁵ is hydrogen at each ortho carbon
position of Ring D;

R^x and R^y are independently selected from T-R³, or R^x and
R^y are taken together with their intervening atoms to
form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-8
membered ring having 1-3 ring heteroatoms selected from
oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein any substitutable
carbon on said fused ring is optionally and
independently substituted by T-R³, and any
substitutable nitrogen on said ring is substituted by
R⁴;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

5 R² is -R or -T-W-R⁶;

R³ is selected from -R, -halo, =O, -OR, -C(=O)R, -CO₂R,
-COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR,
-N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
-N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
-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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;

each R is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted group selected from C₁₋₆
aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10
ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring
atoms;

each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
-CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
or -SO₂R⁷, or two R⁴ on the same nitrogen are taken
together to form a 5-8 membered heterocyclyl or

10 heteroaryl ring;

each R⁵ is independently selected from -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,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- $-N(R^4)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic),
 $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$,
 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$;
V is $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$,
5 $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$,
 $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$,
 $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$,
 $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$,
10 $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, or
 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;
W is $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,
 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,
 $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$,
15 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, or $-CON(R^6)-$;
each R^6 is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
20 groups on the same nitrogen atom are taken together
with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
heterocyclyl or heteroaryl ring; and
each R^7 is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7
25 on the same nitrogen are taken together with the
nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl ring or
heteroaryl.

Compounds of formula XII are structurally
similar to compounds of formula IV except for the
30 replacement of the pyrazole ring moiety by the triazole
ring moiety. Preferred R^2 , R^x , R^y , and Ring D groups of
formula XII are as described above for the formula IV
compounds. Preferred formula XII compounds have one or

WO 02/22605

PCT/US01/28793

more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring D is an optionally substituted ring selected from a phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl ring;
- (b) R^x is hydrogen or C_{1-4} aliphatic and R^y is T- R^3 , or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form an optionally substituted 5-7 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 1-2 ring heteroatoms; and
- (c) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group.

More preferred compounds of formula XII have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;
- (b) R^x is hydrogen or methyl and R^y is -R, $N(R^4)_2$, or -OR, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a 5-7 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 1-2 ring nitrogens, wherein said ring is optionally substituted with -R, halo, oxo, -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(optionally substituted C_{1-6} aliphatic),

WO 02/22605

PCT/US01/28793

$-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$,
 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl or a C_{1-6} aliphatic group; and

(d) each R^5 is independently selected from halo, oxo, CN, NO_2 , $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-SR$, $-OR$, $-C(O)R$, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, or C_{1-6} aliphatic.

Even more preferred compounds of formula XII have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a 6-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 1-2 ring nitrogens, optionally substituted with halo, CN, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $(C_{1-6}$ alkyl)carbonyl, $(C_{1-6}$ alkyl)sulfonyl, mono- or dialkylamino, mono- or dialkylaminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyloxy, or 5-6 membered heteroaryl;

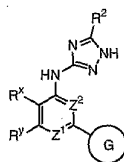
(b) each R^5 is independently selected from -halo, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, or a substituted or unsubstituted group selected from 5-6 membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, or C_{1-6} aliphatic; and

(c) R^2 is hydrogen or a C_{1-6} aliphatic group.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula XIII:

WO 02/22605

PCT/US01/28793



XIII

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z¹ is nitrogen, CR^a, or CH, and Z² is nitrogen or CH; provided that one of Z¹ and Z² is nitrogen;

G is Ring C or Ring D;

Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl,

- 5 pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring, wherein said Ring C has one or two ortho substituents independently selected from -R¹, any substitutable non-ortho carbon position on Ring C is independently substituted by -R⁵, and two adjacent substituents on
- 10 Ring C are optionally taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, said fused ring being optionally substituted by halo,
- 15 oxo, or -R⁸;

- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected
- 20 from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or -R⁵, and at any substitutable ring nitrogen by -R⁴, provided that when Ring D is a six-membered aryl or

WO 02/22605

PCT/US01/28793

heteroaryl ring, -R⁵ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

R¹ is selected from -halo, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, phenyl, 5-6
 5 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl
 ring, or C₁₋₆ aliphatic group, said phenyl, heteroaryl,
 and heterocyclyl rings each optionally substituted by
 up to three groups independently selected from halo,
 oxo, or -R⁸, said C₁₋₆ aliphatic group optionally
 10 substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R¹
 and an adjacent substituent taken together with their
 intervening atoms form said ring fused to Ring C;
 R^x and R^y are independently selected from T-R³, or R^x and
 R^y are taken together with their intervening atoms to
 form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-8
 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from
 oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein any substitutable
 carbon on said fused ring formed by R^x and R^y is
 substituted by oxo or T-R³, and any substitutable
 nitrogen on said ring formed by R^x and R^y is
 substituted by R⁴;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

R² is -R or -T-W-R⁶;

R³ is selected from -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R,
 -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR,
 -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR,
 -N(R⁷)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂,
 -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁷)₂;

each R is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted group selected from C₁₋₆
 aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10
 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring
 atoms;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
 -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
 or -SO₂R⁷, or two R⁴ on the same nitrogen are taken
 together to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 5 heteroaryl ring;
- each R⁵ is independently selected from -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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 10 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂, or R⁵ and
 an adjacent substituent taken together with their
 intervening atoms form said ring fused to Ring C;
- V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
 15 -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)-,
 20 -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,
 -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 25 -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)-, or -CON(R⁶)-;
- each R⁶ is independently selected from hydrogen, an
 optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶
 30 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each R⁷ is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷

WO 02/22605

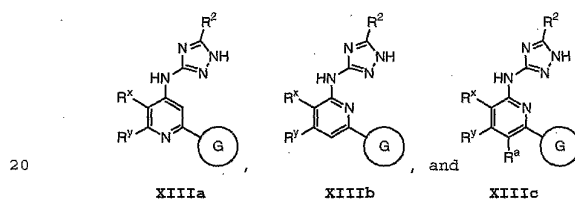
PCT/US01/28793

on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

each R^8 is independently selected from an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, or $-CO_2R^6$; and

R^8 is selected from halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-OC(=O)N(R^4)_2$, or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms.

Compounds of formula XIII may be represented by specifying Z^1 and Z^2 as shown below:



Compounds of formula XIII are structurally similar to compounds of formula V except for the replacement of the pyrazole ring moiety by the triazole ring moiety. Preferred R^2 , R^x , R^y , R^a , and Ring G groups of formula XIII are as described above for the formula V compounds. Preferred formula XIII compounds have one or

WO 02/22605

PCT/US01/28793

more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by $-R^5$, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is selected from a naphthyl, quinoliny1 or isoquinoliny1 ring, and R^1 is -halo, an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, phenyl, $-COR^6$, $-OR^6$, $-CN$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, or $-NHSO_2R^6$; or Ring D is an optionally substituted ring selected from a phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoliny1, 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny1, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinoliny1, quinoliny1, or naphthyl ring;

- (b) R^x is hydrogen or C_{1-4} aliphatic and R^y is $T-R^3$, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form an optionally substituted 5-7 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 ring nitrogens; and

(c) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group.

- More preferred compounds of formula XIII have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by $-R^5$, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R^1 is -halo, a C_{1-6} haloaliphatic group, a C_{1-6} aliphatic group, phenyl, or $-CN$; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl,
1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-
tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-
dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or
5 naphthyl;

(b) R^x is hydrogen or methyl and R^y is -R,
 $N(R^4)_2$, or -OR, or R^x and R^y are taken together with their
intervening atoms to form a benzo ring or a 5-7 membered
carbocyclo ring, wherein said ring formed by R^x and R^y is
10 optionally substituted with -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(optionally
substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or
15 -OC(=O)N(R⁴)₂;

(c) R^2 is hydrogen or a substituted or
unsubstituted group selected from aryl, or a C₁₋₆
aliphatic group; and

(d) each R^5 is independently selected from
20 -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆
aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR,
-SO₂N(R⁴)₂, or -N(R⁴)SO₂R, and, when Ring G is Ring D, Ring
D is substituted by oxo or R⁵.

Even more preferred compounds of formula XIII
25 have one or more, and more preferably all, of the
features selected from the group consisting of:

(a) R^x is hydrogen or methyl and R^y is methyl,
methoxymethyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl,
alkyl- or an optionally substituted group selected from
30 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, or phenyl, or R^x and R^y
are taken together with their intervening atoms to form a
benzo ring or a 6-membered carbocyclo ring wherein said
ring formed by R^x and R^y is optionally substituted with
halo, CN, oxo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, (C₁₋₆ alkyl)carbonyl,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

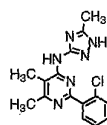
(C₁₋₆ alkyl)sulfonyl, mono- or dialkylamino, mono- or dialkylaminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyloxy, or 5-6 membered heteroaryl;

- (b) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring,
 5 optionally substituted by -R⁵, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R¹ is -halo, a C₁₋₄ aliphatic group optionally substituted with halogen, or -CN; or Ring D is an optionally
 10 substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;
 15 (c) R² is hydrogen or a C₁₋₆ aliphatic group; and
 (d) each R⁵ is independently selected from -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄ aliphatic), -N(C₁₋₄ aliphatic)₂, -O(C₁₋₄ aliphatic), C₁₋₄ aliphatic, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic), and when Ring G is Ring D, Ring D is
 20 substituted by oxo or R⁵.

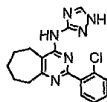
Representative compounds of formula IX are shown below in Table 8.

Table 8.

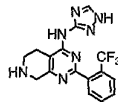
25



IX-1



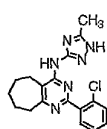
IX-2



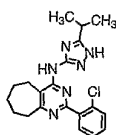
IX-3

WO 02/22605

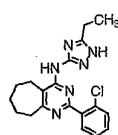
PCT/US01/28793



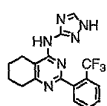
IX-4



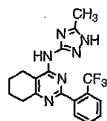
IX-5



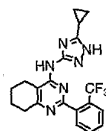
IX-6



IX-7

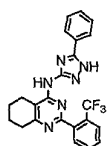


IX-8

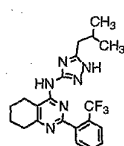


IX-9

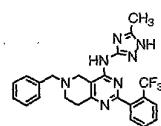
5



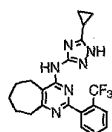
IX-10



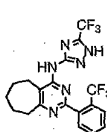
IX-11



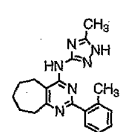
IX-12



IX-13



IX-14

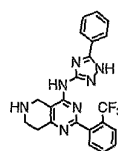


IX-15

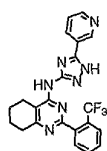
10

WO 02/22605

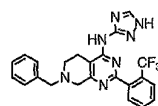
PCT/US01/28793



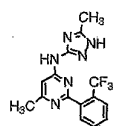
IX-16



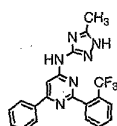
IX-17



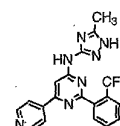
IX-18



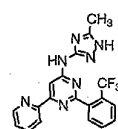
IX-19



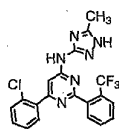
IX-20



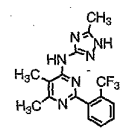
IX-21



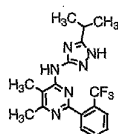
IX-22



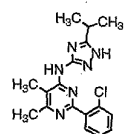
IX-23



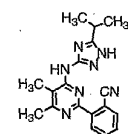
IX-24



IX-25



IX-26

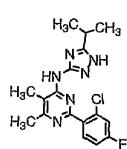


IX-27

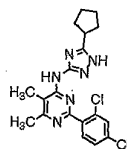
10

WO 02/22605

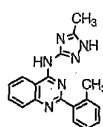
PCT/US01/28793



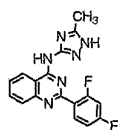
IX-28



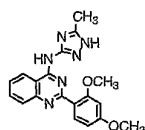
IX-29



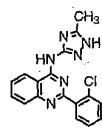
IX-30



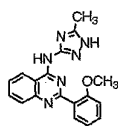
IX-31



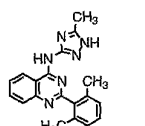
IX-32



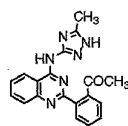
IX-33



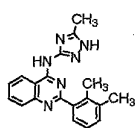
IX-34



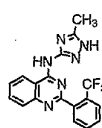
IX-35



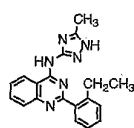
IX-36



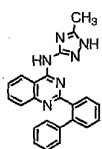
IX-37



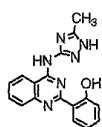
IX-38



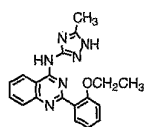
IX-39



IX-40



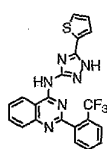
IX-41



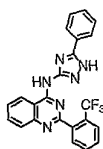
IX-42

WO 02/22605

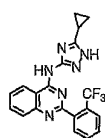
PCT/US01/28793



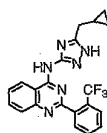
IX-43



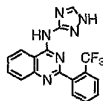
IX-44



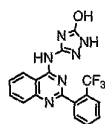
IX-45



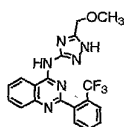
IX-46



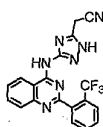
IX-47



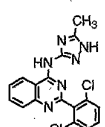
IX-48



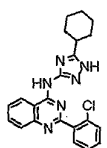
IX-49



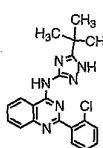
IX-50



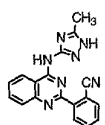
IX-51



IX-52



IX-53



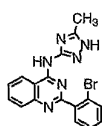
IX-54

5

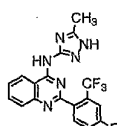
10

WO 02/22605

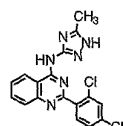
PCT/US01/28793



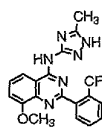
IX-55



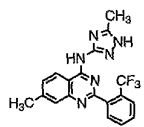
IX-56



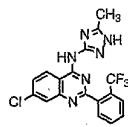
IX-57



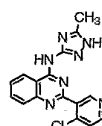
IX-58



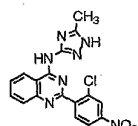
IX-59



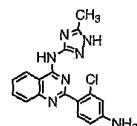
IX-60



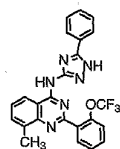
IX-61



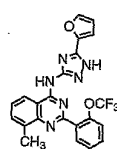
IX-62



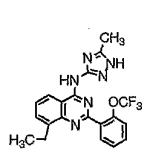
IX-63



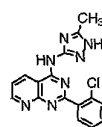
IX-64



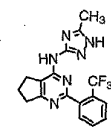
IX-65



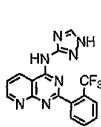
IX-66



IX-67



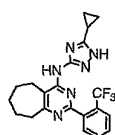
IX-68



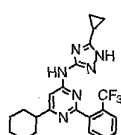
IX-69

WO 02/22605

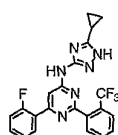
PCT/US01/28793



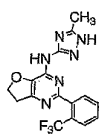
IX-70



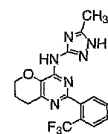
IX-71



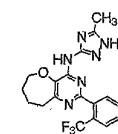
IX-72



IX-73

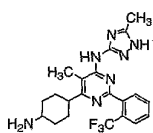


IX-74

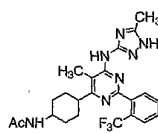


IX-75

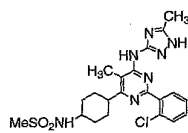
5



IX-76

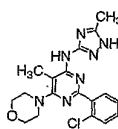


IX-77

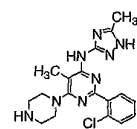


IX-78

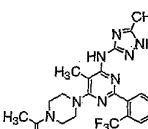
10



IX-79



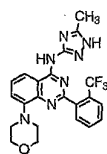
IX-80



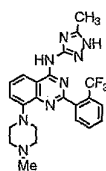
IX-81

WO 02/22605

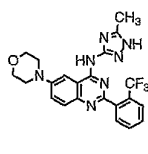
PCT/US01/28793



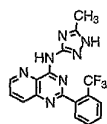
IX-82



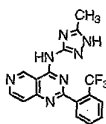
IX-83



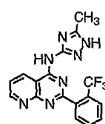
IX-84



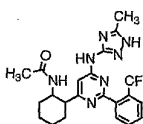
IX-85



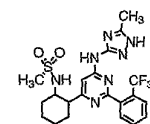
IX-86



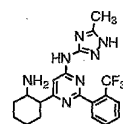
IX-87



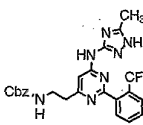
IX-88



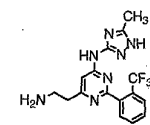
IX-89



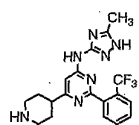
IX-90



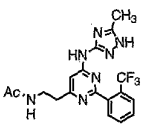
IX-91



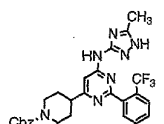
IX-92



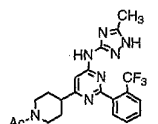
IX-93



IX-94



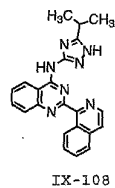
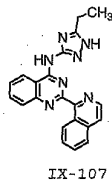
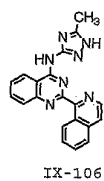
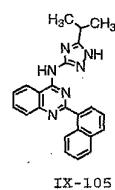
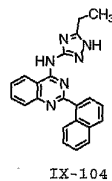
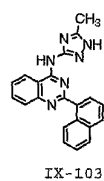
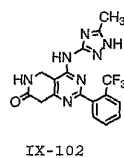
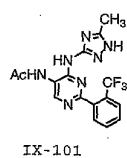
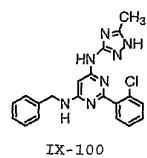
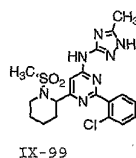
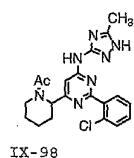
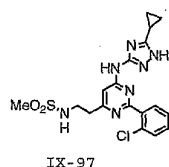
IX-95



IX-96

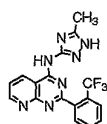
WO 02/22605

PCT/US01/28793

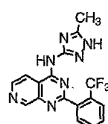


WO 02/22605

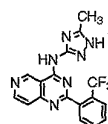
PCT/US01/28793



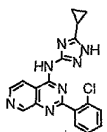
IX-109



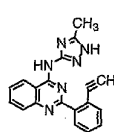
IX-110



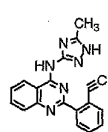
IX-111



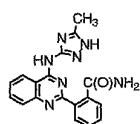
IX-112



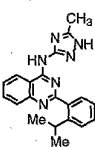
IX-113



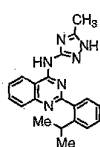
IX-114



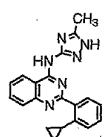
IX-115



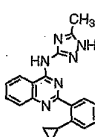
IX-116



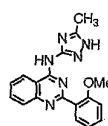
IX-117



IX-118



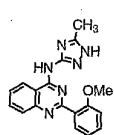
IX-119



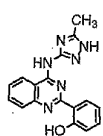
IX-120

WO 02/22605

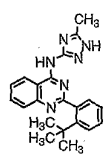
PCT/US01/28793



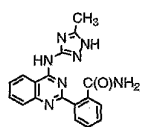
IX-121



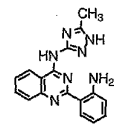
IX-122



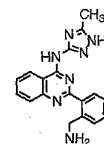
IX-123



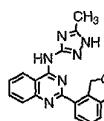
IX-124



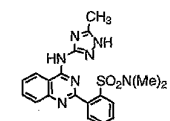
IX-125



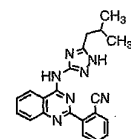
IX-126



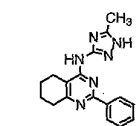
IX-127



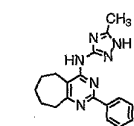
IX-128



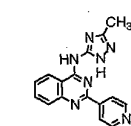
IX-129



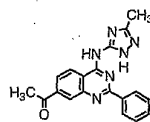
IX-130



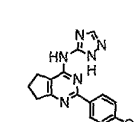
IX-131



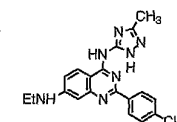
IX-132



IX-133



IX-134



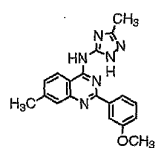
IX-135

5

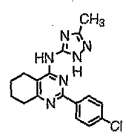
10

WO 02/22605

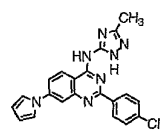
PCT/US01/28793



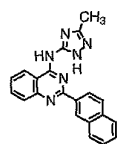
IX-136



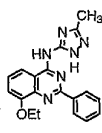
IX-137



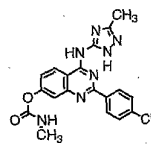
IX-138



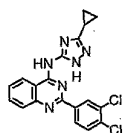
IX-139



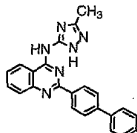
IX-140



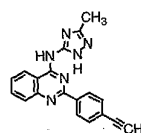
IX-141



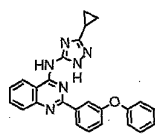
IX-142



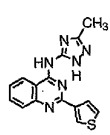
IX-143



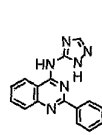
IX-144



IX-145



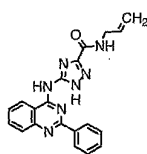
IX-146



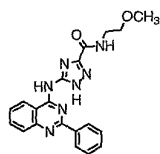
IX-147

WO 02/22605

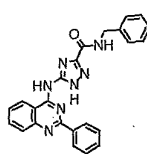
PCT/US01/28793



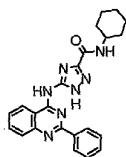
IX-148



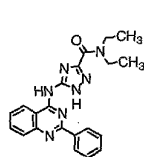
IX-149



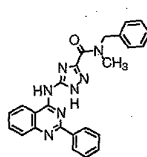
IX-150



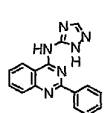
IX-151



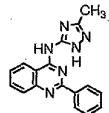
IX-152



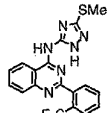
IX-153



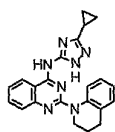
IX-154



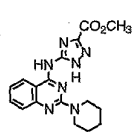
IX-155



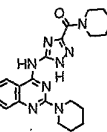
IX-156



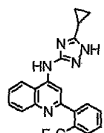
IX-157



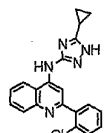
IX-158



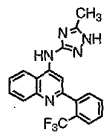
IX-159



IX-160



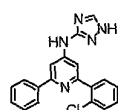
IX-161



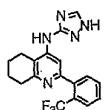
IX-162

WO 02/22605

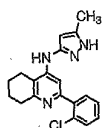
PCT/US01/28793



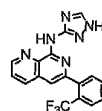
IX-163



IX-164



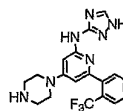
IX-165



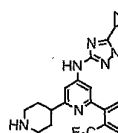
IX-166



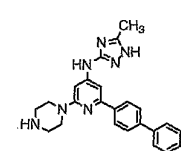
IX-167



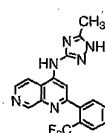
IX-168



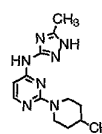
IX-169



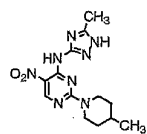
IX-170



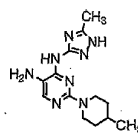
IX-171



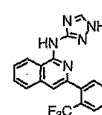
IX-172



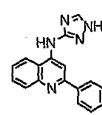
IX-173



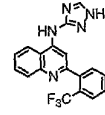
IX-174



IX-175



IX-176



IX-177

WO 02/22605

PCT/US01/28793

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IX and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 One aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IX.

10 Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with a GSK-3 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition
15 comprising a compound of formula IX.

Another aspect relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective
20 amount of a composition comprising a compound of formula IX. This method is especially useful for diabetic patients.

Another aspect relates to a method of inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau
25 protein in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IX. This method is especially useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease.

30 Another aspect relates to a method of inhibiting the phosphorylation of β -catenin in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition

WO 02/22605

PCT/US01/28793

comprising a compound of formula IX. This method is especially useful for treating schizophrenia.

One aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora activity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IX.

Another aspect relates to a method of treating a disease that is alleviated by treatment with an Aurora inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of formula IX. This method is especially useful for treating cancer, such as colon, ovarian, and breast cancer.

Another method relates to inhibiting GSK-3 or Aurora activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the GSK-3 or Aurora inhibitor of formula IX, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit GSK-3 or Aurora.

Each of the aforementioned compositions and methods directed to the inhibition of GSK-3 or Aurora, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula IX, as described above.

The compounds of this invention may be prepared as illustrated by the Synthetic Methods below, by the Synthetic Examples described herein and by general methods known to those skilled in the art.

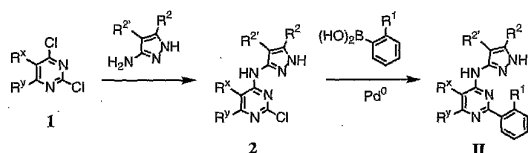
General Synthetic Methods

The general synthetic methods below provide a series of general reaction routes that were used to

WO 02/22605

PCT/US01/28793

prepare compounds of this invention. Methods A-F below are particularly useful for preparing formula II compounds. In most cases, Ring C is drawn as a phenyl ring bearing an ortho R^1 substituent. However, it will be apparent to one skilled in the art that compounds having other Ring C groups may be obtained in a similar manner. Methods analogous to methods A-F are also useful for preparing other compounds of this invention. Methods F-I below are particularly useful for preparing compounds of formula III or IV.

Method A

Method A is a general route for the preparation of compounds wherein ring C is an aryl or heteroaryl ring. Preparation of the starting dichloropyrimidine 1 may be achieved in a manner similar to that described in *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 9, 1982, 3121-3124. The chlorine in position 4 of intermediate 1 may be replaced by an aminopyrazole or aminoindazole to provide intermediate 2 in a manner similar to that described in *J. Med. Chem.*, 38, 3547-3557 (1995). Ring C is then introduced using a boronic ester under palladium catalysis (see *Tetrahedron*, 48, 37, 1992, 8117-8126). This method is illustrated by the following procedure.

A suspension of 1H-quinazoline-2,4-dione (10.0 g, 61.7 mmol) in POCl₃ (60 mL, 644 mmol) and N,N-dimethylaniline (8mL, 63.1 mmol) is heated under reflux

WO 02/22605

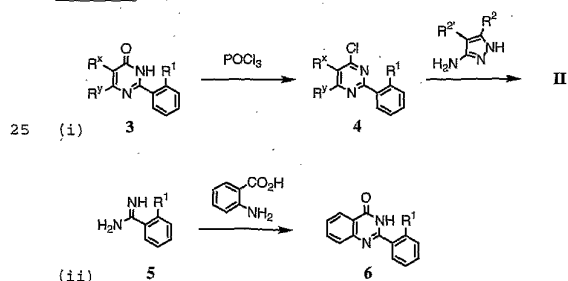
PCT/US01/28793

for 2 h. Excess POCl_3 is evaporated under vacuum, the residue is poured into ice, and the precipitate is collected by filtration. The crude solid 2,4-dichloroquinazoline product may be used without further purification.

To a solution of 2,4-dichloro-quinazoline (3.3 g, 16.6 mmol) in anhydrous ethanol (150 mL) is added 5-methyl-1H-pyrazol-3-yl amine (3.2 g, 32.9 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 4 h, and the resulting precipitate is collected by filtration, washed with ethanol, and dried under vacuum to afford (2-chloro-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine.

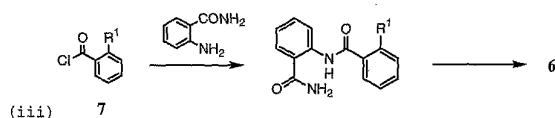
To a solution of (2-chloro-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine (50 mg, 0.19 mmol) in DMF (1.0 mL) is added the desired arylboronic acid (0.38 mmol), 2M Na_2CO_3 (0.96 mmol), and tri-*t*-butylphosphine (0.19 mmol). Under nitrogen, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.011 mmol) is added in one portion. The reaction mixture is then heated at 80°C for 5 to 10 hours, cooled to room temperature, and poured into water (2 mL). The resulting precipitate is collected by filtration, washed with water, and purified by HPLC.

Method B



WO 02/22605

PCT/US01/28793



Methods B through F describe routes where the pyrazole ring system is introduced after Ring C and the pyrimidine ring portion are first constructed. A versatile intermediate is the 4-chloropyrimidine 4, which is readily obtained from pyrimidinone 3 as shown in Method B(i). This reaction sequence is generally applicable for a variety of Ring C groups including aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl. See *J. Med. Chem.*, **38**, 3547-3557 (1995).

For quinazoline ring systems (where R^x and R^y are taken together to form a benzo ring), the useful intermediate 6 may be obtained by condensing an anthranilic acid or its derivative with a benzamidine as shown in Method B(ii) or by condensing a benzoylchloride with an anthranilamide as shown in Method B(iii). Many substituted anthranilic acid, anthranilamide, benzamidine and benzoylchloride starting materials may be obtained by known methods. See *Aust. J. Chem.*, **38**, 467-474 and *J. Med. Chem.*, **38**, 3547-3557 (1995). Method B(iii) is illustrated by the following procedure.

To a solution of anthranilamide (33 mmol) in THF and CH₂Cl₂ (1:1, 70 mL) is added the desired benzoylchloride (33 mmol), and triethylamine (99 mmol) at room temperature. The mixture is stirred for about 14 hours. The resulting precipitate is collected by filtration, washed with CH₂Cl₂ and water, and dried under vacuum. The crude 2-benzoylaminoanthranilamide may be used directly for the next step without further purification.

WO 02/22605

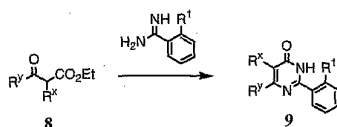
PCT/US01/28793

To a solution of the above crude product (13 mmol) in ethanol (50 mL) is added NaOEt (26 mmol) at room temperature. The mixture is heated under reflux for 48 to 96 h. The solvent is evaporated and the residue is
 5 neutralized using concentrated HCl to pH 7. The product is then collected by filtration and dried under vacuum to provide 2-phenyl-3H-quinazolin-4-one that may be used without further purification.

To a suspension of the above product (12 mmol) in POCl₃ (120 mmol) is added tri-*n*-propylamine (24 mmol). The mixture is heated under reflux for 1h. After removal of the excess POCl₃ by evaporation, the residue is dissolved in ethyl acetate, and washed with 1N NaOH (twice) and water (twice). The organic layer is dried
 15 over MgSO₄, the solvent is evaporated under vacuum, and the crude product is purified by flash chromatography (eluting with 10% of ethyl acetate in hexanes) to give 4-chloro-2-aryl quinazoline.

To a solution of 4-chloro-2-aryl quinazoline (0.16 mmol) in DMF (or THF, ethanol) (1 mL) is added the desired aminopyrazole or aminoindazole (0.32 mmol). The mixture is heated in DMF (or THF under reflux) at 100 to 110°C for 16 h (or in ethanol at 130-160°C for 16 hours) and then poured into water (2 mL). The precipitate is
 25 collected by filtration and purified by HPLC.

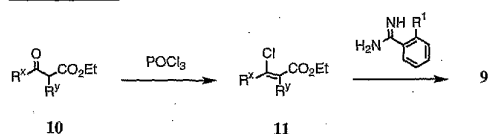
Method C



WO 02/22605

PCT/US01/28793

Method D(i)



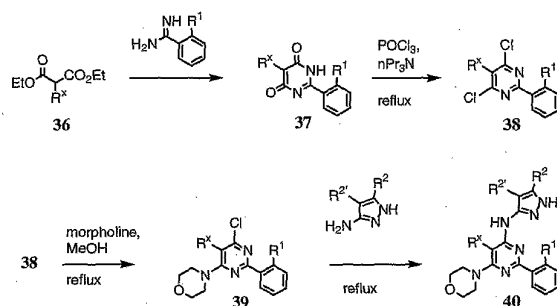
Methods C and D(i) above employ β -ketoesters 8 and 10, respectively, as pyrimidinone precursors. The substitution pattern of the R^x and R^y groups on the pyrimidinone ring will be reversed if a chlorocrotonate 11 (Synth. Comm, (1986), 997-1002), instead of the corresponding β -ketoester 10, is condensed with the desired benzamidine. These methods are illustrated by the following general procedure.

To a solution of a β -ketoester (5.2 mmol) and amidinium chloride (5.7 mmol) in ethanol (5 mL) is added sodium ethoxide (7.8 mmol). The mixture is heated under reflux for 7-14 hours. After evaporation the resulting residue is dissolved in water, acidified with concentrated HCl to pH 6, and then filtered to obtain a solid product 2-aryl-3H-pyrimidin-4-one (yield 75-87%), which may be purified by flash column chromatography if needed. To this pyrimidinone (3.7 mmol) is added POCl_3 (4 mL) and $n\text{-Pr}_3\text{N}$ (1.4 mL). The mixture is heated under reflux for 1 hour. After evaporation of the excess POCl_3 , the residue is dissolved in ethyl acetate, washed with 1N NaOH solution (three times) and NaHCO_3 (once), and dried over MgSO_4 . The solvent is removed under vacuum and the residue is purified by flash column chromatography eluting with 10% of ethyl acetate in hexanes to give 2-aryl-4-chloro-pyrimidine as a pale yellow syrup. This crude product may be treated with a 3-aminopyrazole or 3-aminoindazole as described above.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Method D(ii)



5 Method D(ii) above shows a general route for the preparation of the present compounds, such as compound 40, wherein R^x is $N(R^3)_2$. See *Il Farmaco*, 52(1) 61-65 (1997). Displacement of the 6-chloro group is exemplified here using morpholine. This method is

10 illustrated by the following procedure.

To a solution of 2-methylmalonic acid diethyl ester (5 mmol) and sodium ethoxide (15 mmol) is added the appropriate amidine salt (5 mmol) in ethanol (10 mL) and the reaction heated at reflux for 2-24 hours. The

15 residue is dissolved in water and acidified with 2N HCl. The resulting precipitate is filtered off and further purified by flash chromatography (yield 5-35%) to afford the pyrimidinedione 37. To 37 (1.6 mmol) is added $POCl_3$ (32 mmol) and tri-n-propylamine (6.4 mmol) and the

20 reaction refluxed for 1h. After evaporation of excess $POCl_3$, the residue is dissolved in ethyl acetate, basified with 1N NaOH, separated and the aqueous phase twice more extracted with ethyl acetate. The combined organics are dried (sodium sulfate) and evaporated. Purification by

WO 02/22605

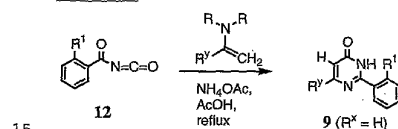
PCT/US01/28793

flash chromatography provides the dichloropyrimidine (38) as a yellow oil in 23% yield.

A solution of 38 (0.33 mmol) in methanol (5 mL) is treated with an amine, exemplified here using morpholine (0.64 mmol) and refluxed 1 hour. After evaporation of solvent, the residue is purified by flash chromatography to provide the mono-chloropyrimidine 39 as a colorless oil in 75% yield.

The mono-chloropyrimidine, 39, (0.19 mmol) may be treated with a 3-aminopyrazole or 3-aminoindazole compound in a manner substantially similar those described above in Methods A and B.

Method E



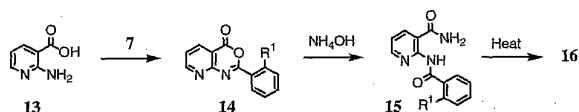
As shown by Method E, an acyl isocyanate 12 may be condensed with an enamine to provide pyrimidinone 9 (J. Org. Chem (1993), 58, 414-418; J. Med. Chem., (1992), 35, 1515-1520; J. Org. Chem., 91967, 32, 313-214). This method is illustrated by the following general procedure.

The enamine is prepared according to W. White, et al, J. Org. Chem. (1967), 32, 213-214. The acyl isocyanate is prepared according to G Bradley, et al, J. Med. Chem. (1992), 35, 1515-1520. The coupling reaction then follows the procedure of S Kawamura, et al, J. Org. Chem, (1993), 58, 414-418. To the enamine (10 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) at 0°C under nitrogen is added dropwise over 5 min a solution of acyl isocyanate (10 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL). After stirring for 0.5 h, acetic acid (30 mL) is added, followed by ammonium

WO 02/22605

PCT/US01/28793

acetate (50 mmol). The mixture is refluxed for 2 h with continuous removal of tetrahydrofuran. The reaction is cooled to room temperature and is poured into water (100 mL). The precipitate is filtered, washed with water and ether and dried to provide the 2-aryl-3H-pyrimidin-4-one.

Method F

Method F shows a general route for the preparation of the present compounds wherein R^x and R^y are taken together to form a 5-8 membered partially unsaturated saturated or unsaturated ring having 1-3 heteroatoms. The condensation of a 2-amino-carboxylic acid, such as 2-amino-nicotinic acid 13, and an acid chloride 7 provides an oxazinone 14. Treatment of 14 with ammonium hydroxide will furnish the benzamide 15 which may be cyclized to a 2-(substituted)-pyrido[2,3-d][1,3]pyrimidin-4-one 16. This method is illustrated by the following procedure.

2-(Trifluoromethyl)benzoyl chloride (4.2 ml, 29.2 mmol) is added dropwise to a solution of 2-aminonicotinic acid (2.04g, 14.76 mmol) in 20 ml of pyridine. The reaction mixture is heated at 158 C for 30 min then cooled to room temperature. The reaction is poured into 200 ml of water and an oil forms which solidifies upon stirring. The solid is collected by vacuum filtration and washed with water and diethyl ether. The product is dried to give 2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-one

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(2.56 g, 60% yield) which may be used in the next step without further purification.

2-(2-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-one (2.51g) is stirred in 30% ammonium hydroxide (25 ml) at room temperature overnight. The resulting precipitate is filtered and rinsed with water and diethyl ether. The precipitate is dried under vacuum at 50 C overnight to give 2-(2-trifluoromethyl-benzoylamino)-nicotinamide (850 mg, 33% yield)

2-(2-Trifluoromethyl-benzoylamino)-nicotinamide (800mg, 2.6mmol) is dissolved in 10ml of ethanol. Potassium ethoxide (435mg, 5.2mmol) is added to the solution which is heated to reflux for 16 h. The reaction mixture is evaporated in vacuo to afford a gummy residue that is dissolved in water and acidified with 10% sodium hydrogen sulfate to pH 7. The resulting precipitate is filtered and dried under vacuum at 50 C to give 2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one.

Method G

Method G is analogous to Method B(i) above. This method is illustrated by the following general procedure.

2-(3,4-Dichloro-phenyl)-3H-quinazolin-4-one (1g, 3.43 mmol) is suspended in phosphorus oxychloride (4 mL) and the reaction mixture was stirred at 110°C for 3 hours. The solvents are then evaporated and the residue is treated carefully with an ice cold aqueous saturated solution of NaHCO₃. The solid is collected by filtration and washed with ether to give 4-chloro-2-(3,5-dichloro-phenyl)-quinazoline as a white solid (993 mg, 93%).

To 4-chloro-2-(3,5-dichloro-phenyl)-quinazoline (400mg, 1.29 mmol) in THF (30 mL) is added 3-amino-5-

WO 02/22605

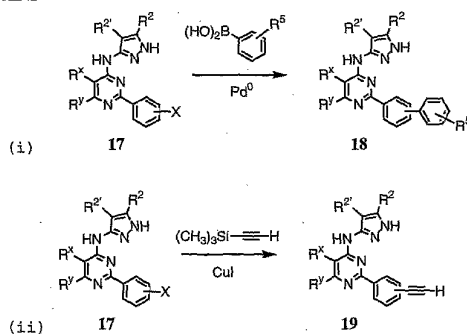
PCT/US01/28793

methyl pyrazole (396 mg, 2.58 mmol) and the reaction mixture is heated at 65°C overnight. The solvents are then evaporated and the residue triturated with ethyl acetate, filtered and washed with a minimum amount of ethanol to give [2-(3,4-dichlorophenyl)-quinazolin-4-yl]-
 5 (5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine as a white solid (311 mg, 65%); mp 274°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.96 (2H, d), 8.39 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, d), 10.51 (1H, s), 12.30
 10 (1H, s); IR (solid) 1619, 1600, 1559, 1520, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370.5 (M+H)⁺.

The THF solvent used in the previous step may be replaced by other organic solvents such as ethanol, N,N-dimethylformamide, or dioxane.

15

Method H



20

Method H shows routes in which a Ring D aryl group bearing a halogen (X is Br or I) may be converted to other formula III compounds. Method H(i) shows a phenylboronic acid coupling to Ring D to provide compound
 25 18 and Method H(ii) shows an acetylene coupling to provide compound 19. Substituent X in compound 17 may be

WO 02/22605

PCT/US01/28793

bromine or iodine. These methods are illustrated by the following procedures.

Method H(i). To a mixture of [2-(4-bromo-phenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (196 mg, 0.51 mmol) and phenylboronic acid (75 mg, 0.62 mmol) in THF/water (1/1, 4 mL) is added Na₂CO₃ (219 mg, 2.06 mmol), triphenylphosphine (9mg, 1/15 mol%) and palladium acetate (1 mg, 1/135 mol%). The mixture is heated at 80°C overnight, the solvents are evaporated and the residue is purified by flash chromatography (gradient of CH₂Cl₂/MeOH) to give (2-biphenyl-4-yl-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine as a yellow solid (99 mg, 51%): ¹H NMR (DMSO) δ 2.37 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.39-7.57 (4H, m), 7.73-7.87 (6H, m), 8.57 (2H, d), 8.67 (1H, d), 10.42 (1H, s), 12.27 (1H, s); MS 378.2 (M+H)⁺

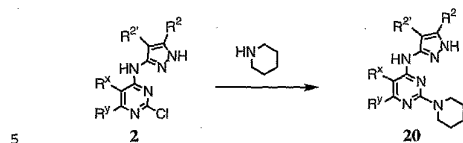
Method H(ii). To a mixture of [2-(4-bromo-phenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (114 mg, 0.3 mmol), and trimethylsilylacetylene (147 mg, 1.5 mmol) in DMF (2 mL) is added CuI (1.1 mg, 1/50 mol%), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.2 mg, 1/50 mol%) and triethylamine (121 mg, 0.36 mmol). The mixture is heated at 120°C overnight and the solvent is evaporated. The residue is triturated in ethyl acetate and the precipitate is collected by filtration.

To the above precipitate suspended in THF (3 mL) is added tetrabutylammonium fluoride (1M in THF, 1.1eq). The reaction mixture is stirred at room temperature for two hours and the solvent is evaporated. The residue is purified by flash chromatography (gradient of CH₂Cl₂/MeOH) to give [2-(4-ethynylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine as a white solid (68 mg, 70%): ¹H NMR (DMSO) δ 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

WO 02/22605

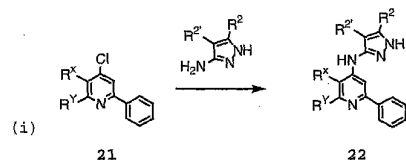
PCT/US01/28793

(2H, d), 8.65 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.24 (1H, s); MS
326.1 (M+H)⁺

Method I

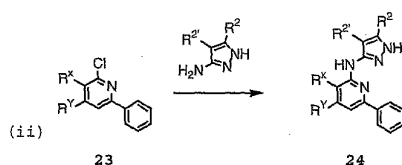
Method I above shows a general route for the
preparation of the present compounds wherein ring D is a
heteroaryl or heterocyclyl ring directly attached to the
10 pyrimidine 2-position via a nitrogen atom. Displacement
of the 2-chloro group, exemplified here using piperidine,
may be carried out in a manner similar to that described
in *J. Med. Chem.*, **38**, 2763-2773 (1995) and *J. Chem. Soc.*,
1766-1771 (1948). This method is illustrated by the
15 following procedure.

To a solution of (2-chloro-quinazolin-4-yl)-
(1H-indazol-3-yl)-amine (1 equivalent, 0.1-0.2 mmol) in
N, N-dimethylacetamide (1 ml) is added the desired amine
(3 equivalents). The resulting mixture is maintained at
20 100°C for 6 h and then purified by reverse-phase HPLC.

Method J

WO 02/22605

PCT/US01/28793



Method J above shows the preparation of compounds of formula V via the displacement of a chloro group from an appropriately substituted pyridyl ring. Method J(i) is a route for preparing compounds of formula Va (see *Indian J. Chem. Sect. B*, 35, 8, 1996, 871-873). Method J(ii) is a route for preparing compounds of formula Vb (see *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 12, 1998, 2449-2458). For convenience, the chloropyridines 21 and 23 are shown with a phenyl substituent corresponding to Ring D of formula V. It would be apparent to one skilled in the art that Method J is also useful for preparing compounds of formula V wherein Ring D is heteroaryl, heterocyclyl, carbocyclyl or other aryl rings. Method J is illustrated by the following procedures.

Method J(i). (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinolin-4-yl)-amine. To 4-chloro-2-phenylquinoline (*J. Het. Chem.*, 20, 1983, 121-128) (0.53g, 2.21 mmol) in diphenylether (5 mL) was added 3-amino-5-methylpyrazole (0.43g, 4.42 mmol) and the mixture was heated at 200°C overnight with stirring. To the cooled mixture was added petroleum ether (20 mL) and the resulting crude precipitate was filtered and further washed with petroleum ether. The crude solid was purified by flash chromatography (SiO₂, gradient DCM-MeOH) to give the title compound as a white solid: mp 242-244°C; ¹H NMR (DMSO) δ 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),

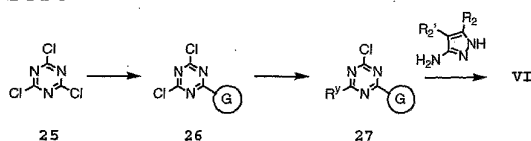
WO 02/22605

PCT/US01/28793

8.48(2H, m), 9.20(1H, s), 12.17(1H, br s); IR (solid) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301.2 (M+H)⁺

Method J(ii). (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(3-phenyl-isoquinolin-1-yl)-amine. To 1-chloro-3-phenylisoquinoline (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0.33g, 1.37 mmol) in dry DMF (5 mL) was added 3-amino-5-methylpyrazole (0.27g, 2.74 mmol) and potassium carbonate (0.57g, 4.13 mmol) and the mixture was heated under reflux for 6 hours. The mixture was cooled and the bulk of DMF was evaporated. The residue was extracted twice with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, gradient DCM-MeOH) to give the title compound as a colourless oil; ¹H NMR (MeOD) δ 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 (M+H)⁺

20 Method K



Method K shows a route for the preparation of compounds of formula VI. A versatile starting material is 2,4,6-trichloro-[1,3,5]triazine 25 in which the chlorine substituents may be sequentially displaced. The displacement of one of the chlorines by an aryl Grignard reagent or an aryl boronic acid is described in PCT patent application WO 01/25220 and *Helv. Chim. Acta*, 33, 1365 (1950). The displacement of one of the chlorines by a heteroaryl ring is described in WO 01/25220; *J. Het.*

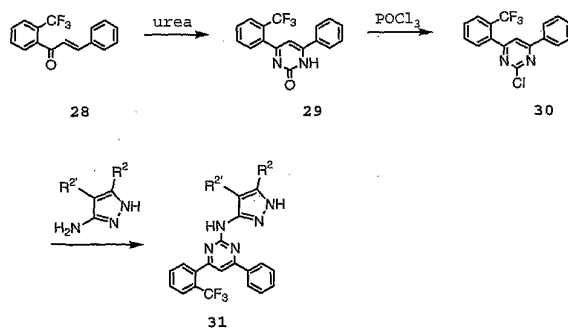
WO 02/22605

PCT/US01/28793

Chem., 11, 417 (1974); and *Tetrahedron* 31, 1879 (1975).
 These reactions provide a 2,4-dichloro-(6-substituted) [1,3,5]triazine 26 that is a useful intermediate for the preparation of compounds of formula VI. Alternatively, intermediate 26 may be obtained by constructing the triazine ring by known methods. See US patent 2,832,779; and US patent 2,691,020 together with *J. Am. Chem. Soc.* 60, 1656 (1938). In turn, one of the chlorines of 26 may be displaced as described above to provide 2-chloro-(4,6-disubstituted) [1,3,5]triazine 27. The treatment of 27 with an appropriate aminopyrazole provides the desired compound of formula VI.

Method L

15



20

Method L shows a route for preparing compounds of formula VII. For illustration purposes the trifluoromethylchalcone 28 is used as a starting material; however, it would be apparent to one skilled in the art that other rings may be used in place of the

WO 02/22605

PCT/US01/28793

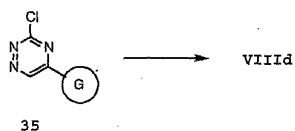
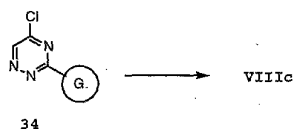
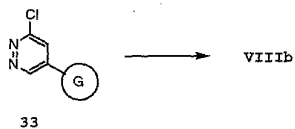
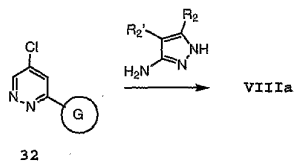
trifluoromethylphenyl and phenyl rings of compound 28. Substituted chalcones may be prepared by known methods, for example as described in the *Indian J. Chemistry*, 32B, 449 (1993). Condensation of a chalcone with urea provides the pyrimidinone 29, which may be treated with POCl₃ to give the chloropyrimidine 30. See *J. Chem. Eng. Data*, 30(4) 512 (1985) and *Egypt. J. Chem.*, 37(3), 283 (1994). In an alternative approach to compound 30, one of the aryl rings attached to the pyrimidine is introduced by displacement of the 4-chloro group of 2,4-dichloro-(6-aryl)-pyrimidine by an aryl boronic acid using a palladium catalyst such as (Ph₃P)₄Pd in the presence of a base such as sodium carbonate as described in *Bioorg. Med. Lett.*, 9(7), 1057 (1999). Displacement of the chlorine of compound 30 by an appropriate aminopyrazole provides compounds of this invention, such as 31. The last step of this method is illustrated by the following procedure.

[4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine. To a solution of 2-chloro-4-(4-methylpiperidin-1-yl)-pyrimidine (prepared using a procedure similar to the one reported in *Eur. J. Med. Chem.*, 26(7) 729(1991)) (222 mg, 1.05 mmol) in BuOH (5 mL) was added 3-amino-5-methyl-2H-pyrazole (305mg, 3.15 mmol) and the reaction mixture was then heated under reflux overnight. The solvent was evaporated and the residue dissolved in a mixture ethanol/water (1/3, 4 mL). Potassium carbonate (57mg, 0.41 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The resulting suspension was filtered, washed with water twice and rinsed with ether twice to give the title compound as a white solid (143mg, 50%): mp 193-195°C; ¹H NMR (DMSO) δ 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),

WO 02/22605

PCT/US01/28793

7.87 (1H, d), 8.80 (1H, br s), 11.71 (1H, s); IR (solid)
 1627, 1579, 1541, 1498, 1417, 1388, 1322, 1246; MS
 273.3 (M+H)⁺.

5 Method M

Method M provides routes for obtaining
 compounds of formula VIII. A general procedure for
 displacing the chlorine of a 4-chloro-6-substituted-
 pyridazine, 32, with an appropriately substituted

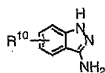
WO 02/22605

PCT/US01/28793

pyrazole to provide **VIIIa** is described in *J. Het. Chem.*, 20, 1473 (1983). Analogous reactions may be carried out as follows: (a) with 3-chloro-5-substituted-pyridazine, **33**, to provide **VIIIb** is described in *J. Med. Chem.*, 41(3), 311 (1998); (b) with 5-chloro-3-substituted-[1,2,4]triazine, **34**, to provide **VIIIc** is described in *Heterocycles*, 26(12), 3259 (1987); and (c) with 3-chloro-5-substituted-[1,2,4]triazine, **35**, to provide **VIIId** is described in *Pol. J. Chem.*, 57, 7, (1983); *Indian J. Chem. Sect. B*, 26, 496 (1987); and *Agric. Biol. Chem.*, 54(12), 3367 (1990). An alternative procedure to compounds of formula **VIIIc** is described in *Indian J. Chem. Sect. B*, 29(5), 435 (1990).

Compounds of formula **IX** are prepared by methods substantially similar to those described above for the pyrazole-containing compounds of formula **I**. Methods A-J may be used to prepare the triazole-containing compounds of formula **IX** by replacing the amino-pyrazole compound with an amino-triazole compound. Such methods are specifically exemplified by Synthetic Examples 415-422 set forth below. The amino-triazole intermediate may be obtained by methods described in *J. Org. Chem. USSR*, 27, 952-957 (1991).

Certain synthetic intermediates that are useful for preparing the protein kinase inhibitors of this invention are new. Accordingly, another aspect of this invention relates to a 3-aminoindazole compound of formula **A**:

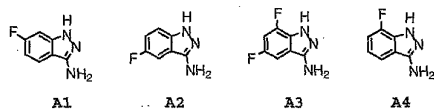
**A**

where R^{10} is one to three substituents that are each independently selected from fluoro, bromo, C_{1-6} haloalkyl,

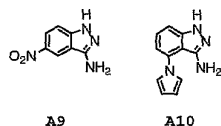
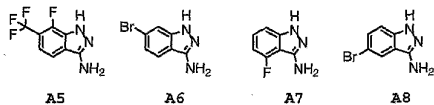
WO 02/22605

PCT/US01/28793

nitro, or 1-pyrrolyl. Examples of such compounds include the following:

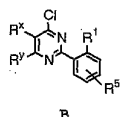


5

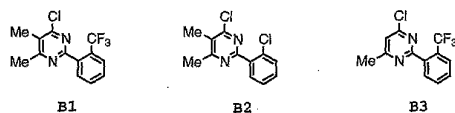


10

Another aspect of this invention relates to a 4-chloropyrimidine compound of formula B:

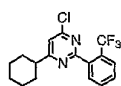


15 wherein R^x and R^y are as defined above; R^1 is selected from Cl, F, CF_3 , CN, or NO_2 ; and is one to three substituents that are each independently selected from H, Cl, F, CF_3 , NO_2 , or CN; provided that R^1 and R^5 are not simultaneously Cl. Examples of compounds of formula B
20 are shown below:

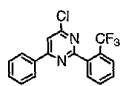


WO 02/22605

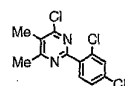
PCT/US01/28793



B4

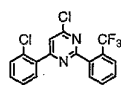


B5

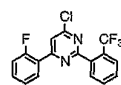


B6

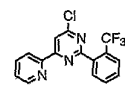
5



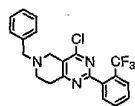
B7



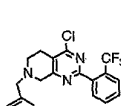
B8



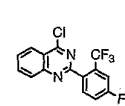
B9



B10

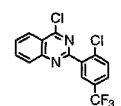


B11

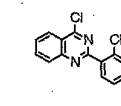


B12

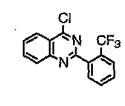
10



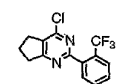
B13



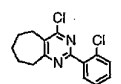
B14



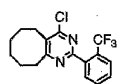
B15



B16

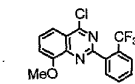


B17

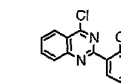


B18

15



B19

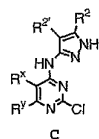


B20

WO 02/22605

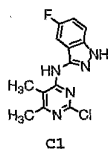
PCT/US01/28793

Another aspect of this invention relates to compounds of formula C:

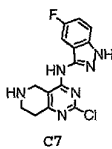
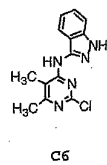
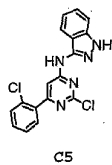
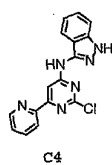
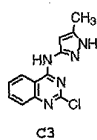
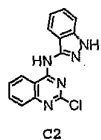


5

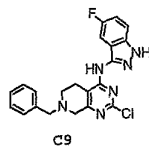
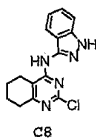
wherein R^X , R^Y , R^2 , and $R^{2'}$ are as defined above. Examples of compounds of formula C are shown below:



10

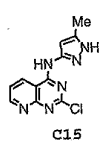
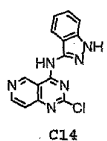
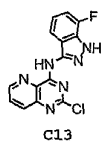
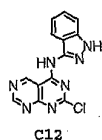
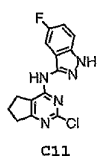
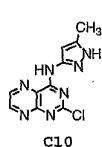


15



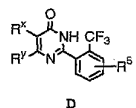
WO 02/22605

PCT/US01/28793



5

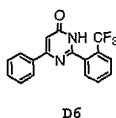
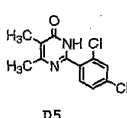
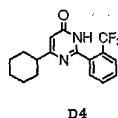
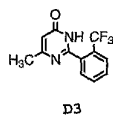
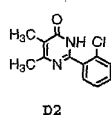
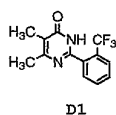
Yet another aspect of this invention relates to compounds of formula D:



10

where R⁵, R^x and R^y are as defined above. Examples of formula D compounds and other useful pyrimidinone intermediates are shown below:

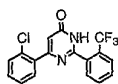
15



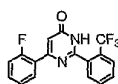
20

WO 02/22605

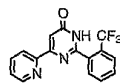
PCT/US01/28793



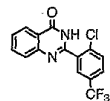
D7



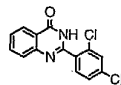
D8



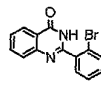
D9



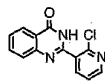
D10



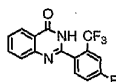
D11



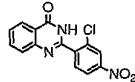
D12



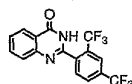
D13



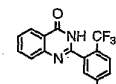
D14



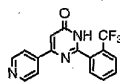
D15



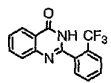
D16



D17



D18



D20

In order that the invention described herein may be more fully understood, the following examples are set forth. It should be understood that these examples are for illustrative purposes only and are not to be construed as limiting this invention in any manner.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

SYNTHETIC EXAMPLES

The following HPLC methods were used in the analysis of the compounds as specified in the Synthetic Examples set forth below. As used herein, the term "R_t" refers to the retention time observed for the compound using the HPLC method specified.

HPLC-Method A:

10 Column: C18, 3 μ m, 2.1 X 50 mm, "Lighting" by Jones Chromatography.
Gradient: 100% water (containing 1% acetonitrile, 0.1% TFA) to 100% acetonitrile (containing 0.1% TFA) over 4.0 min, hold at 100% acetonitrile for 1.4 min
15 and return to initial conditions. Total run time 7.0 min. Flow rate: 0.8 mL/min.

HPLC-Method B:

Column: C18, 5 μ m, 4.6 X 150 mm "Dynamax" by Rainin
20 Gradient: 100% water (containing 1% acetonitrile, 0.1% TFA) to 100% acetonitrile (containing 0.1% TFA) over 20 min, hold at 100% acetonitrile for 7.0 min and return to initial conditions. Total run time 31.5 min. Flow rate: 1.0 mL/min.

25

HPLC-Method C:

Column: Cyano, 5 μ m, 4.6 X 150 mm "Microsorb" by Varian.
Gradient: 99% water (0.1% TFA), 1% acetonitrile (containing 0.1% TFA) to 50% water (0.1% TFA), 50%
30 acetonitrile (containing 0.1% TFA) over 20 min, hold for 8.0 min and return to initial conditions. Total run time 30 min. Flow rate: 1.0 mL/min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

HPLC-Method D:

Column: Waters (YMC) ODS-AQ 2.0x50mm, S5, 120A.
 Gradient: 90% water (0.2% Formic acid), 10%
 acetonitrile (containing 0.1% Formic acid) to 10%
 5 water (0.1% formic acid), 90% acetonitrile
 (containing 0.1% formic acid) over 5.0 min, hold for
 0.8 min and return to initial conditions. Total run
 time 7.0 min.
 Flow rate: 1.0 mL/min.

10

HPLC-Method E:

Column: 50x2.0mm Hypersil C18 BDS;5 µm
 Gradient: elution 100% water (0.1% TFA), to 5% water
 (0.1% TFA), 95% acetonitrile (containing 0.1% TFA)
 15 over 2.1 min, returning to initial conditions after
 2.3 min.
 Flow rate: 1 mL/min.

20 Example 1 [2-(2-Chlorophenyl)-5,6-dimethylpyrimidin-4-yl]-
 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (II-1): ¹HNMR (500 MHz,
 DMSO-d₆) δ 10.4 (s, br, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 1H),
 7.60 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H),
 2.22 (s, 3H); MS 314.1 (M+H).

25 Example 2 [2-(2-Chloro-phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
 cycloheptapyrimidin-4-yl]-(1H-indazol-3-yl)-amine (II-2):
 Prepared in 30% yield. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (m,
 4H), 1.91 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 7.05 (t, 1H), 7.33 (t,
 1H), 7.39 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.59 (d,
 30 1H), 10.4 (m, 1H), 13.11 (br. s, 1H); EI-MS 390.2 (M+H);
 HPLC-Method A, R_t 2.99 min.

Example 3 (5-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-
 trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-

WO 02/22605

PCT/US01/28793

dipyrimidin-4-yl]-amine (II-3): Compound II-18 (90 mg, 0.17 mmol) was treated with an equal weight of Pd/C (10%) in 4.4% formic acid in MeOH at room temperature for 14 h. The mixture was filtered through celite, the filtrate was evaporated, and crude product was purified by HPLC to provide 18 mg (24%) of the desired product as pale yellow solid. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.95 (m, 2H) ppm. MS (ES+): m/e= 429.22 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.88 min.

Example 4 [2-(2-Chloro-phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-(7-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-4): Prepared in 52% yield to afford a white solid. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.02 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 10.5 (m, 1H), 13.50 (br. s, 1H); EI-MS 408.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.00 min.

Example 5 [2-(2-Chloro-phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-5): Prepared in 51% yield. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.24 (td, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 10.5 (m, 1H), 13.1 (br. s, 1H); EI-MS 408.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.05 min.

Example 6 [2-(2-Chloro-phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-6): Prepared according to Method C in 72% yield. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 10.5 (m, 1H), 13.6 (br. s, 1H); EI-MS 426.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.21 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 7 (7-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl]-amine (II-7): Prepared in 62% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.5 (s, br, 1H), 10.1 (s, br, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (td, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.89 (br, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 428.44 (M+H), (ES-) 426.43 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.02 min.

10 Example 8 (5-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl]-amine (II-8): Prepared in 53% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.1 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.88 (m, 4H) ppm; MS (ES+) 428.43 (M+H), (ES-) 426.43 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.01 min.

Example 9 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl]-amine (II-9): Prepared in 37% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 2.81 (t, br, 2H), 2.72 (t, br, 2H), 1.90 (m, 4H) ppm; MS (ES+) 446.42 (M+H), (ES-) 444.37 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.09 min.

Example 10 (5-Trifluoromethyl-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl]-amine (II-10): Prepared by Method C in ethanol in 35% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (s, 1H), 10.1 (s, br, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.89 (m, 4H) ppm. MS (ES+) 478.45 (M+H), (ES-) 476.42 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.21 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 11 (5,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-amine (II-11): Prepared in 60%
5 yield. White solid. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.2 (m, 1H), 13.5 (br. s, 1H); EI-MS 460.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.13 min.

10

Example 12 (6-Benzyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-12): Prepared in 49%
15 yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.8 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.37 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.81 (s, br, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 519.24 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.11 min.

Example 13 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-amine (II-13): Prepared in 40% yield. ¹HNMR (500MHz,
20 DMSO-d₆) δ 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.01 (t, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 10.01 (m, 1H), 12.83 (s, 1H); EI-MS 424.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.17 min.

Example 14 (7-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-amine (II-14): Prepared in 78%
30 yield. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 6.98 (td, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 10.25 (m, 1H), 13.40 (br. s, 1H); EI-MS 442.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.12

WO 02/22605

PCT/US01/28793

min.

Example 15 (5-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

- 5 cycloheptapyrimidin-4-yl]-amine (II-15): Prepared in 63% yield. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.20 (td, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.69 (br. t, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 10.35 (m, 1H), 13.00 (br. s, 1H); EI-MS 442.2 (M+H);
- 10 HPLC-Method A, R_t 3.21 min.

Example 16 (5-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine (II-16): A solution of compound

- 15 II-12 (45mg, 0.087 mmol) in methanol (4.4% HCOOH) was treated with an equal weight of Pd/C (10%) at room temperature for 14 h. The mixture was filtered through celite, the filtrate evaporated, and the crude product was purified by preparative HPLC to provide 15 mg (41%)
- 20 of the desired product as yellow solid. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.32 (s, 2H, TFA-OH), 7.72 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.00 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 429.20 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.79

25 min.

Example 17 (1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl]-amine (II-17):

- Prepared in 58% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, 1H), 10.3 (s, br, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.90 (m, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 410.21 (M+H);
- 30 HPLC-Method A, R_t 2.99 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 18 (7-Benzyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-18): Prepared from compound B11 in 92% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H), 10.5 (s, br, 1H), 9.58 (s, 1H, TFA-OH), 7.71 (d, 1H), 7.52 (m, 9H), 7.19 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 519.23 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.23 min.

10

Example 19 (1H-Indazol-3-yl)-[6-methyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (II-19): Prepared in 42% yield. Melting point 235-237°C; ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.44 (3H, s), 7.09 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.40 (1H, J=7.1 Hz, t), 7.49 (1H, J=8.3 Hz, d), 7.70 (3H, m), 7.79 (1H, J=7.3 Hz, t), 7.87 (1H, J=8.3 Hz, d), 8.03 (1H, J=7.7 Hz, d), 10.3 (1H, s), 12.6 (1H, s) ppm; HPLC-Method A, R_t 2.958 min; MS (FIA) 370.2 (M+H)⁺.

20

Example 20 (1H-Indazol-3-yl)-[6-phenyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (II-20): Prepared in 32% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 6.94 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.24 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.33 (1H, J=8.4 Hz, d), 7.42 (3H, m), 7.57 (1H, J=7.3 Hz, t), 7.68 (2H, m), 7.75 (1H, J=7.9 Hz, d), 7.93 (3H, m), 8.18 (1H, br s), 10.45 (1H, br s), 12.5 (1H, br s) ppm; HPLC-Method A, R_t 4.0 min; MS (FIA) 432.2 (M+H)⁺.

25

Example 21 (1H-Indazol-3-yl)-[6-(pyridin-4-yl)-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (II-21): Prepared in 12% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 7.16 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.46 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.56 (1H, J=8.3 Hz, d), 7.80 (1H, J=7.2 Hz, t), 7.90 (2H, m), 7.97 (1H, J=7.8

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Hz, d), 8.09 (1H, br), 8.22 (2H, J=4.9 Hz, d), 8.45 (1H, br s), 8.93 (2H, J=4.8 Hz, d), 10.9 (1H, br s), 12.8 (1H, br s) ppm; HPLC-Method A, R_t 3.307 min; MS (FIA) 433.2 (M+H)⁺

5

Example 22 (1H-Indazol-3-yl)-[6-(pyridin-2-yl)-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (II-22):

Prepared in 42% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 7.07 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.36 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.46 (1H, J=7.4 Hz, d), 7.53 (1H, J=5.0 Hz, t), 7.70 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.79 (1H, J=7.1 Hz, t), 7.83 (1H, J=7.4 Hz, d), 7.88 (1H, J=7.8 Hz, d), 7.97 (1H, J=7.7 Hz, t), 8.02 (1H, J=5.5 Hz, br d), 8.36 (1H, J=7.8 Hz, d), 8.75 (2H, J=4.1 Hz, d), 10.5 (1H, br s), 12.7 (1H, br s) ppm; HPLC-Method A, R_t 3.677 min; MS (FIA) 433.2 (M+H)⁺.

10
15

Example 23 [6-(2-Chlorophenyl)-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[1H-indazol-3-yl]-amine (II-23):

Prepared in 44% yield; ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 7.08 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.37 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.45 (1H, J=8.4 Hz, d), 7.51 (2H, m), 7.61 (1H, J=7.4, 1.9 Hz, dd), 7.69 (2H, m), 7.79 (2H, J=4.0 Hz, d), 7.86 (3H, J=7.8 Hz, d), 8.04 (2H, J=6.2 Hz, br d), 10.7 (1H, br s), 12.6 (1H, br s) ppm; HPLC-Method A, R_t 3.552 min; MS (FIA) 466.2 (M+H)⁺.

20
25

Example 24 [5,6-Dimethyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[1H-indazol-3-yl]-amine (II-24): Prepared

in 35% yield; mp 183-186°C; ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.14 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.85 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.15 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.32 (3H, m), 7.38 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.42 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.53 (1H, J=7.6 Hz, d), 8.88 (1H, s), 12.5 (1H, s) ppm; HPLC-Method A, R_t 2.889 min.; MS (FIA) 384.2 (M+H)⁺.

30

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 25 [5,6-Dimethyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-25):

Prepared in 44% yield. Melting point 160-163°C; ¹HNMR

5 (500 MHz, DMSO) δ 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.52 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.57 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.67 (1H, J=7.8 Hz, d), 9.03 (1H, s), 12.75 (1H, s) ppm; HPLC-Method A, R_t 2.790 min; MS (FIA) 402.2 (M+H)⁺.

10

Example 26 [2-(2-Chlorophenyl)-5,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl]-(1H-indazol-3-yl)-amine (II-26): Prepared in 30%

yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 6.84 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.13 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.19 (1H, J=6.9 Hz, br t), 7.27 (1H, J=7.4 Hz, d), 7.32 (3H, br m), 7.37 (1H, J=7.1 Hz, d), 10.0 (1H, br), 12.8 (1H, br s) ppm; δ 2.919 min; MS (FIA) 350.1 (M+H)⁺.

15

Example 27 [5,6-Dimethyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-

20 pyrimidin-4-yl]-(7-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-27):

Prepared in 92% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.33

(3H, s), 2.50 (3H, s), 6.97 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.30 (1H, J=8.1 Hz, d), 7.65 (3H, m), 7.76 (1H, J=7.5 Hz, d), 10.0 (1H, s), 13.4 (1H, s) ppm; HPLC-Method A, R_t 3.053

25

min; MS (FIA) 402.2 (M+H)⁺.

Example 28 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[5,6-Dimethyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (II-28): Prepared in 50% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.42

30

(3H, s), 2.63 (3H, s), 7.22 (1H, J=7.6 Hz, d), 7.38 (1H, J=9.3, 1.7 Hz, dt), 7.71 (1H, m), 7.75 (1H, J=7.0 Hz, d), 7.79 (1H, J=6.7 Hz, d), 7.86 (1H, J=8.0 Hz, d), 10.0 (1H,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

s), 13.2 (1H, s) ppm; HPLC-Method A, R_t 3.111 min; MS (FIA) 420.2 (M+H)⁺.

Example 29 [2-(2-Chlorophenyl)-5,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-29):

Prepared in 58% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.47 (3H, s), 2.66 (3H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (1H, m), 7.64 (3H, m), 10.4 (1H, br), 13.8 (1H, br s) ppm; HPLC-Method A, R_t 2.921 min; MS (FIA) 386.1 (M+H)⁺.

10

Example 30 [2-(2-Chlorophenyl)-5,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl]-(7-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-30): Prepared in 70% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 7.03 (1H, J=7.8, 4.4 Hz, dt), 7.22 (1H, m), 7.33 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.42 (1H, m), 9.19 (1H, s), 13.3 (1H, s) ppm; HPLC-Method A, R_t 2.859 min; MS (FIA) 368.2 (M+H)⁺.

15

Example 31 [2-(2-Chlorophenyl)-5,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl]-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-31): Prepared in 86% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.49 (3H, s), 2.68 (3H, s), 7.38 (1H, J=9.0 Hz, t), 7.54 (2H, m), 7.67 (4H, m), 10.5 (1H, br), 13.2 (1H, br s) ppm; HPLC-Method A, R_t 2.850 min; MS (FIA) 368.1 (M+H)⁺.

25

Example 32 [2-(2,4-Dichlorophenyl)-5,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl]-(1H-indazol-3-yl)-amine (II-32): Prepared in 52% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 2.46 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.16 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.46 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.61 (2H, m), 7.68 (2H, J=8.2 Hz, d), 7.82 (1H, m), 10.2 (1H, br), 13.0 (1H, br s) ppm; HPLC-Method A, R_t 2.983 min; MS (FIA) 384.1 (M+H)⁺.

30

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 33 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-methylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-33): ¹HNMR (DMSO)

δ 1.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 6.53 (1H, s), 7.38 (4H, m),
5 7.62 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.89 (1H, t),
8.70 (1H, s), 12.20 (1H, s); MS 316.3 (M+H)⁺.

Example 34 [2-(2,4-Difluorophenyl)-quinazolin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (II-34): ¹HNMR (500 MHz,

10 DMSO-d₆) δ 12.4 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H),
7.97 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m, 1H),
6.62 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 338.07 (M+H).

Example 35 [2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-quinazolin-4-yl]-[5-

15 methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (II-35): ¹HNMR (500 MHz,
DMSO-d₆) δ 12.5 (br s, 1H), 8.68 (br, 1H), 7.92 (t, J =
7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.5
Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.79
(s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); MS 362.2 (M+H).

20

Example 36 [2-(2-Chlorophenyl)-quinazolin-4-yl]-[5-

methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (II-36): ¹HNMR (500 MHz,
DMSO-d₆) δ 11.8 (br, 1H), 8.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00
(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (m,
25 2H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.0 Hz, 1H),
7.55 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.18 (s, 3H); MS
336.1 (M+H).

Example 37 [2-(2-Methoxyphenyl)-quinazolin-4-yl]-[5-

30 methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (II-37): ¹HNMR (500 MHz,
DMSO-d₆) δ 8.78 (s, br, 1H), 8.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H),
7.90 (m, 2H), 7.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.3
Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

1H), 6.58 (s, br, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS
332.1 (M+H).

Example 38 [2-(2,6-Dimethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-
5 methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (II-38): ¹HNMR (500 MHz,
DMSO-d₆) δ 12.2 (s, br, 2H), 8.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H),
8.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6
Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 2.16 (s,
3H), 2.15 (s, 6H); MS 330.1 (M+H).

10

Example 39 [2-(2-Acetylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-
methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (II-39): ¹HNMR (500 MHz,
DMSO-d₆) δ 12.35 (s, br, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H),
8.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11
15 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 6.93 (s,
1H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) MS 344.1 (M+H).

Example 40 [2-(2,3-Dimethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-
methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (II-40): ¹HNMR (500 MHz,
20 DMSO-d₆) δ 12.6 (s, br, 1H), 12.1 (s, br, 1H), 8.91 (d, J
= 7.7 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4
Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz,
1H), 7.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H),
6.60 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H);
25 MS 330.1 (M+H).

Example 41 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-
trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-41):
¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H),
30 8.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.85 (m, 3H),
7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63
(s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 370.1 (M+H).

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 42 [2-(2-Ethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (II-42): ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.80 (m, 1H), 8.02 (s, br, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 2.75 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS 330.1 (M+H).

10 Example 43 (2-Biphenyl-2-yl-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (II-43): ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.75 (m, 6H), 7.30 (m, 5H), 5.34 (s, 1H), 2.14 (s, 3H); MS 378.2 (M+H).

15 Example 44 [2-(2-Hydroxyphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (II-44): ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 10.9 (s, br, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 318.1 (M+H).

Example 45 [2-(2-Ethoxyphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (II-45): ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 12.1 (s, br, 1H), 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS 346.1 (M+H).

30

Example 46 [5-(Thiophen-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[2-(2-trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-46):

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(dd, $J = 7.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.81 (m, 5H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.87 (s, 1H); MS 438.1 (M+H).

- 5 Example 47 [4-(Thiophen-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[2-(2-trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-47):
Prepared according to Method B. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 6.97 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 8.00 (m, 1H),
10 8.18 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 10.7 (br. s, 1H); EI-MS 438.1 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.97 min.

Example 48 (4-Phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-48):

- 15 Prepared according to Method B. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.05 (br. s, 1H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.12 (br. s, 1H), 8.60 (m, 1H), 10.6 (br. s, 1H); EI-MS 432.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.04 min.

20

Example 49 (5-tert-Butyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-49):

- ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.51 (s, 25 1H), 1.16 (s, 9H); MS 412.2 (M+H).

Example 50 (5-Phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-50):

- ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (s, 1H), 7.36 (td, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.65 (br. d, $J = 30 8.1$ Hz, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.90 (m, 4H), 7.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 11.29 (br. s, 1H); EI-MS 432.1 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.24 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 51 (4,5-Diphenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-51):

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.13 (m, 1H), 7.18 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.62 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H), 13.19 (s, 1H); EI-MS 508.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.39 min.

Example 52 (4-Carbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-

trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-52):

Prepared in 40% yield. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 12.85 (s, 1H), 12.77 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.35-7.42 (m, 9H); MS 399.13 (M+H) HPLC-Method A, R_t 2.782 min.

Example 53 (2H-Pyrazol-3-yl)-[2-(2-

trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-53):

Prepared in 38% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.91-7.68 (m, 8H), 6.87 (s, 1H). MS: (M+H) 356.17. HPLC-Method A, R_t 2.798 min.

Example 54 (5-Hydroxy-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-

trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-54):

Prepared in 36% yield; ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03-7.75 (m, 9H), 5.97 (s, 1H); MS 372.18 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.766 min.

Example 55 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-

trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-55):

Prepared in 30% yield. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89-7.45 (m, 8H),

WO 02/22605

PCT/US01/28793

6.48 (s, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.62 (s, 2H). MS 396.18
(M+H); HPLC-Method A, R_t 3.069 min.

5 Example 56 (5-Methoxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-56):
Prepared in 33% yield; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81-7.55 (m, 7H), 6.71 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H). MS 400.19 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.881 min.

10

Example 57 (1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-57): Prepared to afford 51 mg (78% yield) as pale yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.7 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.91 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 406.16 (M+H), (ES-) 404.19 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.00 min.

20 Example 58 (4-Chloro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-58):
Prepared in DMF (70% yield) as pale yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.3 (s, br, 1H), 10.9 (s, br, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 440.10 (M+H), (ES-) 438.12 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.08 min.

30 Example 59 (5-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-59):
Prepared in DMF (34% yield) as pale yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (t,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.12 (M+H), (ES-) m/e= 422.13 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.05 min.

Example 60 (7-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-

- 5 trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-60): Prepared in DMF (51% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.00 (m, 1H)
10 ppm; LC-MS (ES+) 424.11 (M+H), (ES-) 422.15 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.06 min.

Example 61 (5-Methyl-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-

- 15 trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-61): Prepared in DMF (81% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, br, 1H), 8.79 (br, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm; MS (ES+) 420.15 (M+H), (ES-) 418.17 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.07 min.

Example 62 [2-(2,6-Dichloro-phenyl)-quinazolin-4-yl]-[5-

- 25 fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-62): Prepared in DMF (37% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H) ppm; LCMS (ES+) 424.08 (M+H), (ES-) 422.10 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.06 min.

Example 63 [2-(2-Chloro-phenyl)-quinazolin-4-yl]-[1H-

- 30 indazol-3-yl)-amine (II-63): Prepared in 91% yield. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.06 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.76 (d, 1H), 11.5 (m, 1H), 13.02 (s, 1H); EI-MS 372.1 (M+1); HPLC-Method A, R_t

WO 02/22605

PCT/US01/28793

2.93 min.

Example 64 (5-Trifluoromethyl-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-64):

5 Prepared in DMF (57% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.4 (br, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.52 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.12 (M+H), (ES-) 472.17 (M-H); HPLC-Method A, R_t
10 3.25 min.

Example 65 (4-Trifluoromethyl-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-65):

Prepared in DMF (8% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, br, 1H), 11.2 (br, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.65 (m, 4H), 7.51 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 474.13 (M+H), (ES-) 472.17 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.15 min.

20 Example 66 [2-(2,6-Dichloro-phenyl)-quinazolin-4-yl]-(1H-indazol-3-yl)-amine (II-66): Prepared in DMF (30% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H),
25 7.39 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.92 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 406.11 (M+H), (ES-) 404.12 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.00 min.

Example 67 (1H-indazol-3-yl)-[2-(2-methyl-phenyl)-

30 quinazolin-4-yl]-amine (II-67): Prepared in 55% yield. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.15 (s, 3H), 7.09 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.96

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 12.0 (m, 1H), 13.18 (s, 1H); EI-MS 352.2 (M+1); HPLC-Method A; R_t 2.93 min.

Example 68 (7-Trifluoromethyl-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-

- 5 **trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-68):**
Prepared in DMF (75% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.5 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.14 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.11 (M+H),
10 (ES-) 472.14 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.24 min.

Example 69 (6-Trifluoromethyl-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-69):

- 15 Prepared by Method B in DMF (78% yield) as yellow solid.
¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.23 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.12 (M+H), (ES-) 472.15 (M-H); HPLC-Method A, R_t
20 3.28 min.

Example 70 (5-Nitro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-70):

- Prepared in DMF (82% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500
25 MHz, DMSO-d₆) δ 13.6 (s, br, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (m, 3H) ppm;
LC-MS (ES+) 451.14 (M+H), (ES-) 449.12 (M-H); HPLC-Method
A, R_t 3.02 min.

30

Example 71 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-71):

- Prepared in DMF (60% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500
MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.32 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 442.14 (M+H), (ES-) 440.14 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.11 min.

- 5 Example 72 (4-Pyrrol-1-yl-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-72): Prepared in DMF (33% yield) as yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.61 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 471.18 (M+H), (ES-) 469.18 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.12 min.
- 10

- Example 73 (5-Amino-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-73): A solution of compound II-70 (70 mg, 0.16 mmol) in MeOH (2 mL) was treated with Raney Ni until solution was colorless (about 1.5 g Raney Ni was added). After stirring at room temperature for 40 min, the mixture was filtered through celite, the resulting celite was washed with MeOH (5 times), and the solvent was evaporated in vacuo to provide a crude product that was then purified by HPLC to give the title compound as a yellow solid (10 mg, 15%). m.p. 221-223°C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.2 (s, br, 1H), 10.7 (s, br, 1H), 9.80 (br, 2H), 8.68 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 5H), 7.30 (d, 1H) ppm; MS (ES+) 421.16 (M+H), (ES-) 419.17 (M-H); HPLC-Method A, R_t 2.41 min.
- 15
- 20
- 25

- 30 Example 74 [2-(2-Chloro-phenyl)-quinazolin-4-yl]-(7-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-74): Prepared in DMF (35% yield) as yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.7 (s, 1H), 11.7 (s, br, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (m,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

2H), 7.53 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.04 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 390.16 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.00 min.

5 Example 75 [2-(2-Chloro-phenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-75): Prepared in DMF.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.2 (s, 1H), 11.7 (s, br, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 7.29 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+)

10 390.17 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.00 min.

Example 76 [2-(2-Chloro-phenyl)-quinazolin-4-yl]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-76): Prepared in DMF (55% yield) as yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6)

15 δ 13.8 (s, 1H), 11.5 (s, br, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 408.15 (M+H), (ES-) 406.17 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.08 min.

20

Example 77 [2-(2-Chloro-phenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-trifluoromethyl-1H-indazol-3-yl)-amine (II-77): Prepared in DMF (66% yield) as yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.5 (s, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.29

25 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+): m/e= 440.16 (M+H); (ES-): m/e= 438.18 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.22 min.

30 Example 78 [2-(2-cyano-phenyl)-quinazolin-4-yl]-(1H-indazol-3-yl)-amine (II-78): Prepared in 13% yield. ^1H -NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.9 (br, 1H), 10.8 (br, 1H), 8.73 (br s, 1H), 7.97 (m, 4H), 7.74 (m, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.42

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(m, 1H), 7.08 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 363.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.971 min.

Example 79 (5-Bromo-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-

- 5 trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-79):
Prepared in DMF (64% yield) as yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.4 (s, 1H), 11.6 (s, br, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.86 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm; MS (ES+) 486.10 (M+H), (ES-) 484.09 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.22 min.

Example 80 (6-Chloro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-

- trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-80):
15 Prepared in DMF (94% yield) as yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.1 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 440.14 (M+H), (ES-) 438.16 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.25 min.

Example 81 (7-Fluoro-6-trifluoromethyl-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-81): Prepared in DMF (30% yield) as yellow solid. ^1H NMR

- 25 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.9 (s, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.20 (dd, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 492.18 (M+H), (ES-) 490.18 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.44 min.

30 Example 82 (6-Bromo-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-

trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-82):
Prepared in DMF (40% yield) as yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.1 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.73 (m,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

3H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H) ppm; MS (ES+) 486.07 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.28 min.

Example 83 [2-(2,4-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-

- 5 **quinazolin-4-yl]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-83)**: Prepared in DMF in 28% yield. ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 8.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-Method C, R_t 8.29 min.

10

Example 84 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-84):

- Prepared in 48% yield. ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 8.74-8.63 (m, 1H), 8.23-8.10 (m, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.89-15 7.80 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H); LC-MS (ES+) 460.14 (M+H); HPLC-Method C, R_t 7.59 min.

Example 85 [2-(2-Bromo-phenyl)-quinazolin-4-yl]-(5,7-

- 20 **difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-85)**: Prepared in THF (21% yield). ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 8.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-Method C, R_t 8.29 min.

25

Example 86 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-86):

- Prepared in THF (26% yield). ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 8.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.16-8.02 (m, 1H), 7.96-7.73 (m, 30 3H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 1H), 7.09-6.89 (m, 1H); LC-MS (ES+) 460.16 (M+H); HPLC-Method C, R_t 7.28 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 87 [2-(2,4-Dichloro-phenyl)-quinazolin-4-yl]-
(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-87): Prepared in
THF (16% yield). ¹HNMR (500MHz, MeOH-d₄) δ 8.81 (d,
J=8.4Hz, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-
5 7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14
(M+H); HPLC-Method C, R_t 8.29 min.

Example 88 [2-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-
quinazolin-4-yl]-(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine
10 (II-88): Prepared in THF (33% yield). ¹HNMR (500MHz,
DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.06-
7.84 (m, 3H), 7.81-7.63 (m, 3H), 7.48-7.16 (m, 2H); LC-MS
(ES+) 476.16 (M+H); HPLC-Method C, R_t 19.28 min.

Example 89 (4-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-
trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-89):
Prepared in NMP (79% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500
MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (s, 1H), 10.8 (s, br, 1H), 8.63 (d,
1H), 7.97 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.64 (t,
20 1H), 7.57 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.82 (m, 1H) ppm; LC-MS
(ES+) 424.17 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.14 min.

Example 90 (1H-Indazol-3-yl)-[8-methoxy-2-(2-
trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-90):
25 Prepared using THF as solvent to afford the title
compound as a TFA salt (23% yield). HPLC-Method A, R_t 2.97
min (95%); ¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 12.9 (1H, bs), 11.0
- 10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.50 (8H, s), 7.30
(1H, m), 6.90 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 436.2 (M+H).
30

Example 91 (5-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[8-methoxy-2-(2-
trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-91):
Prepared using TFA as solvent to afford the title
compound as a TFA salt (23% yield). HPLC-Method A, R_t

WO 02/22605

PCT/US01/28793

3.10 min. (99%); ¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 13.0 (1H, bs), 11.0 - 10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.50 (7H, m), 7.35 (1H, m), 7.25 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 454.2 (M+H).

5

Example 92 (7-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[8-methoxy-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-92):

Prepared using THF as solvent to afford the title compound as a TFA salt (98 mg, 58% yield). HPLC-Method

10 A, R_t 3.20 min (92%); ¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 13.45 (1H, bs), 11.0 - 10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.60 (5H, m), 7.50 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.95 (1H, m) 4.0 (3H, s); MS (m/z) 454.2 (M+H).

15 Example 93 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[8-methoxy-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-93): Prepared using THF as solvent to afford the title compound as a TFA salt (36% yield). HPLC-Method A, R_t 3.27 min. (95%); ¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 13.65 (1H, bs), 11.0 - 10.7 (1H, bs), 8.22 (1H, m), 7.75-7.60 (5H, m), 7.40 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 472.2 (M+H).

25 Example 94 [2-(2-Chloro-pyridin-3-yl)-quinazolin-4-yl]- (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-94): Prepared in DMF. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.62 (br s, 1H, 11.06-10.71 (m, 1H), 8.16-7.70 (m, 4H), 7.60-7.09 (m, 3H); LC-MS (ES+) 409.14 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.89 min.

30 Example 95 [2-(2-Chloro-4-nitro-phenyl)-quinazolin-4-yl]- (5,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-95): Prepared in THF. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.35 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.05Hz, 1H), 8.18-

WO 02/22605

PCT/US01/28793

8.08 (m, 1H), 8.07-7.60 (m, 4H), 7.53-7.10 (m, 2H). LC-MS (ES+) 453.15 (M+H); HPLC-Method D, R_t 3.63 min.

Example 96 [2-(4-Amino-2-chloro-phenyl)-quinazolin-4-yl]-
(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-96):

A solution of compound II-95 (8mg, 0.018mmol) and tin chloride dihydrate (22mg, 0.1mmol) in ethanol (2mL) was heated at 100°C for 24h. The reaction was diluted with EtOAc (10mL), washed with 1N NaOH solution (2x10mL),
brine, and dried over anhydrous sodium sulfate to afford the crude product. Purification was achieved by flash chromatography on silica gel (eluting with 1-3% MeOH in CH₂Cl₂). The title compound was isolated as pale yellow solid (1.2mg, 16% yield). LC-MS (ES+) 423.12 (M+H),
HPLC-Method C, R_t 13.78 min.

Example 97 (4,5,6,7-Tetrahydro-1H-indazol-3-yl)

-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine

(II-97): Prepared in 34% yield. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

1.58 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.54 (m, 2H),
7.63 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H),
7.85 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.09 (s, 1H);
EI-MS 410.2 (M+1); HPLC-Method A, R_t 3.05 min.

Example 98 (1H-Pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-98):

Prepared in DMF (37% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.1 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 407.18 (M+H);
HPLC-Method A, R_t 2.77 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 99 (1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-99):

Prepared in DMF (45% yield). ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.5 (s, br, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H) ppm. MS (ES+) 407.16 (M+H), (ES-) 405.16 (M-H); HPLC-Method A, R_t 2.80 min.

10 Example 100 (6-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-100): Prepared in DMF (11% yield). ¹HNMR (500 MHz, DMSO-

d₆) δ 13.2 (s, br, 1H), 10.8 (s, br, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H, buried by DMSO), 2.20 (s, 3H) ppm. LC-MS (ES+) 435.22 (M+H), (ES-) 433.25 (M-H); HPLC-Method A, R_t 2.94 min.

20 Example 101 (6-Oxo-5-phenyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridazin-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine II-101: Prepared in DMF (6%

yield). ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.6 (s, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.40 (s, 3H), 7.22 (s, 2H), 6.61 (s, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 500.21 (M+H), (ES-) 498.16 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.00 min.

30 Example 103 [6-Methyl-2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (II-103): MS 412.13 (M+H); HPLC-Method E R_t 1.248 min.

Example 104 (5-Furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-methyl-2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (II-104); MS 402.12 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.188 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 105 [6-Ethyl-2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (II-105): MS 364.14 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.112 min.

5

Example 106 [2-(2-Chloro-phenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (II-106): ¹HNMR (500 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.73-7.47 (m, 7H), 6.72 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). MS: (M+H) 337.02.

10 HPLC-Method A, R_t 2.783 min.

Example 107 (5-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-amine (II-107): Prepared in 68%

15 yield. ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.16 (t, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 10.22 (br. s, 1H), 12.99 (br. s, 1H); EI-MS 414.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.92 min.

20

Example 108 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine (II-108): HPLC-Method A, R_t 2.78 min. (95%); ¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 12.95 (1H, bs), 11.45 δ 11.15 (1H, bs), 9.20 (2H, m), 7.85-7.70 (2H, m), 7.70-7.55 (4H, m), 7.50 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.05 (1H, m); MS (m/z) 407.03 (M+H).

25

Example 109 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine (II-109): Yellow, di-TFA salt (25% yield). HPLC (Method A) 3.10 min. (95%); ¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 13.8-13.6 (1H, bs), 11.4 - 11.2 (1H, bs), 9.15 (2H, m), 7.85-7.75 (2H, m), 7.75-7.62 (3H, m), 7.32 (2H, m); MS (m/z) 442.98 (M+H).

30

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 110 [2-(2-Chloro-phenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(1H-indazol-3-yl)-amine (II-110): Prepared from 2-aminonicotinic acid and 2-chlorobenzoyl chloride afforded the title compound as a di-TFA salt (28% yield). HPLC-Method A, R_t 2.85 min. (95%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 12.90 (1H, s), 11.10 - 10.90 (1H, bs), 9.05 (2H, m), 7.75-7.60 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.45-7.25 (5H, m), 6.95 (1H, m); MS (m/z) 372.99 (M+H).

10

Example 111 (5-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclooctapyrimidin-4-yl]-amine (II-111). Prepared in 43% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.46 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.05 (br s, 1H); EI-MS 456.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 11.93 min.

20

Example 112 [2-(2-Chloro-phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-112): Prepared in 67% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.18 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 7.24 (td, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.49 (td, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 10.50 (br. s, 1H), 13.06 (br. s, 1H); EI-MS 380.1 (M+1); HPLC-Method C, R_t 9.68 min.

30

Example 113 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-amine (II-113): Prepared in 37% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.65 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.68 (t, 1H),

WO 02/22605

PCT/US01/28793

7.74 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 10.37 (br. s, 1H), 12.91 (br. s, 1H); EI-MS 396.1 (M+H); HPLC-Method B, R_t 9.88 min.

- Example 114** (7-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-amine (II-114): Prepared in 40% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.15 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 6.99 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.21 (br. s, 1H), 13.40 (br. s, 1H); EI-MS 414.1 (M+H); HPLC-Method C, R_t 9.99 min.

- Example 115** (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-amine (II-115): Prepared according to Method C in 52% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.16 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.16 (br. s, 1H), 13.55 (br. s, 1H); EI-MS 432.1 (M+H); HPLC-Method C, R_t 10.09 min.

- Example 116** [2-(2-Chloro-phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-(1H-indazol-3-yl)-amine (II-116): Prepared in 56% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.16 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 10.39 (br. s, 1H), 12.91 (s, 1H); EI-MS 362.1 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.09 min.

- Example 117** [2-(2-Chloro-phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-(7-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-117): Prepared in 63% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.15 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 7.01 (td, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.51

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(d, 1H), 7.55 (d, 1H), 10.35 (br. s, 1H), 13.45 (br. s, 1H); EI-MS 380.1 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.15 min.

Example 118 [2-(2-Chloro-phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-118): Prepared in 60% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.18 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 10.35 (br. s, 1H), 13.45 (br. s, 1H); EI-MS 398.1 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.24 min.

Example 119 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclooctapyrimidin-4-yl]-amine (II-119): Prepared in 36% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.47 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 10.52 (m, 1H), 12.97 (br. s, 1H); EI-MS 438.2 (M+1); HPLC-Method A, R_t 3.37 min.

Example 120 (7-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclooctapyrimidin-4-yl]-amine (II-120): Prepared in 40% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.46 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 7.00 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.49 (br s, 1H); EI-MS 456.1 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.43 min.

Example 121 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclooctapyrimidin-4-yl]-amine (II-121): Prepared in 48% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.46 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 7.14 (d,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

1H), 7.30 (t, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.62 (br. s, 1H); EI-MS 475.1 (M+1); HPLC-Method A, R_t 3.52 min.

5 Example 122 [6-Cyclohexyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]- (1H-indazol-3-yl)-amine (II-122):

Prepared in 45% yield. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.61 (1H, br m), 7.08 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.35 (1H, t, J= 7.1 Hz), 7.50 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.58 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.66 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.0 (1H, br), 9.87 (1H, br) ppm; HPLC-Method D, R_t 3.57 min; LC-MS 438.17 (M+H)⁺

15 Example 123 [6-(2-Fluoro-phenyl)-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]- (1H-indazol-3-yl)-amine (II-123):

Prepared in 8% yield. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (3H, m), 7.37 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.51 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.19 (2H, m), 8.70 (1H, d, J= 8.5 Hz) ppm; HPLC-Method D, R_t 4.93 min; LC-MS 450.13 (M+H)⁺

25 Example 124 [6-Fluoro-1H-indazol-3-yl]-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-124).

Prepared in DMF (87% yield) as yellow solid. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.21 (dd, 1H), 6.84 (td, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 424.15 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.05 min.

Example 125 3-[2-(2-Trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-ylamino]-1H-indazole-5-carboxylic acid methyl ester (II-125): To a solution of compound II-79 (100 mg 0.21 mmol)

WO 02/22605

PCT/US01/28793

in DMF (2 mL) was added MeOH (1 mL), DIEA (54 μ L, 0.31 mmol) and PdCl₂(dppf) (4 mg, 0.005 mmol). The flask was flushed with CO three times and then charged with a CO balloon. The reaction mixture was heated at 80°C for 14 h then poured into water. The resulting precipitate was collected and washed with water. The crude product was then purified first by flash column (silica gel, 50% ethyl acetate in hexanes) then by preparative HPLC to afford II-125 (32%) as yellow solid. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.3 (s, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm; LC-MS (ES+) 464.13 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.12 min.

15 Example 208 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-naphthyl-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (II-208): ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.95 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); MS 352.2 (M+H).

20 Example 209 [2-(2-Chloro-phenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(7-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-214): Prepared from 4-Chloro-2-(2-chloro-phenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine (100 mg, 0.36 mmol) and 7-Fluoro-1H-indazol-3-ylamine (108 mg, 0.72 mmol). Purification by preparative HPLC afforded the title compound as a yellow, di-TFA salt (93 mg, 46% yield). HPLC-Method A, R_t 3.04 min; ¹H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 13.67 (1H, s), 11.40-11.25 (1H, bs), 9.35-9.25 (2H, m), 7.95 (1H, m), 7.80-7.47 (5H, m), 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m); MS (m/z), MH⁺ 391.1.

Example 210 [2-(2-Chloro-phenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-215): Prepared from 4-Chloro-2-(2-chloro-phenyl)-pyrido[2,3-d]

WO 02/22605

PCT/US01/28793

pyrimidine (100 mg, 0.36mmol) and 5-Fluoro-1H-indazol-3-ylamine (108mg, 0.72mmol). Purification by preparative HPLC afforded the title compound as a yellow, di-TFA salt (45 mg, 22% yield). HPLC-Method A, R_t 3.00 min; ^1H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 13.0 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.15-9.05 (2H, m), 7.70 (1H, m), 7.60-7.30 (6H, m), 7.20 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.1.

Example 211 [2-(2-Chloro-phenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-216): Prepared from 4-Chloro-2-(2-chloro-phenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine (100 mg, 0.36mmol) and 7-Difluoro-1H-indazol-3-ylamine (112mg, 0.66mmol). Purification by preparative HPLC afforded the title compound as a yellow, di-TFA salt (130 mg, 62% yield). HPLC-Method A, R_t 3.12 min; ^1H NMR (DMSO, 500 MHz): 13.80-13.60 (1H, bs), 11.30-11.10 (1H, bs), 9.20-9.10 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.60-7.30 (6H, m); MS (m/z), MH^+ 409.1.

Example 212 [2-(2-Chloro-phenyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-(1H-indazol-3-yl)-amine (II-217): Prepared from 4-Chloro-2-(2-chloro-phenyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidine (100 mg, 0.36mmol) and 1H-indazol-3-ylamine (88mg, 0.66mmol). Purification by preparative HPLC afforded the title compound as a yellow, di-TFA salt (72 mg, 33% yield). HPLC-Method A, R_t 3.21 min; ^1H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 12.95 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m), 7.00 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 373.1.

Example 213 [2-(2-Chloro-phenyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-(7-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-218): Prepared from 4-Chloro-2-(2-chloro-phenyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidine (100 mg, 0.36mmol) and 7-Fluoro-1H-indazol-3-ylamine

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(108mg, 0.72mmol). Purification by preparative HPLC afforded the title compound as a yellow, di-TFA salt (48.7 mg, 22% yield). HPLC-Method A, R_t 3.35 min; ^1H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 12.95 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.70-7.35 (5H, m), 7.25 (1H, m), 6.95 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.08.

Example 214 [2-(2-Chloro-phenyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-219): Prepared from 4-chloro-2-(2-chloro-5-fluoro-1H-indazol-3-yl)amine (108mg, 0.72mmol). Purification by preparative HPLC afforded the title compound as a yellow, di-TFA salt (57.2 mg, 26% yield). HPLC-Method A, R_t 3.27 min; ^1H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 13.05 (1H, s), 10.95 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m), 7.25 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.1.

Example 215 [2-(2-Chloro-phenyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (II-220): Prepared from 4-chloro-2-(2-chloro-7-difluoro-1H-indazol-3-yl)amine (112mg, 0.66mmol). Purification by preparative HPLC afforded the title compound as a yellow, di-TFA salt (57.2 mg, 26% yield). HPLC-Method A, R_t 3.45 min; ^1H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 13.65 (1H, s), 11.0 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.50 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m); MS (m/z), MH^+ 409.1.

Example 216 6-Fluoro-1H-indazol-3-ylamine (A1): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.4 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 5.45 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 152.03 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.00 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 217 5-Fluoro-1H-indazol-3-ylamine (A2): ¹H-NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.3 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (m, 1H); 7.08 (m, 1H), 5.29 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 152.01 (M+H); HPLC-Method A, R_t 1.93 min.

5

Example 218 5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl-amine (A3): ¹H-NMR

(500 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (dd, J=2.0, 8.45Hz, 1H), 7.04-6.87 (m, 1H); LC-MS (ES+) 169.95 (M+H); HPLC-Method C, R_t 2.94 min

10

Example 219 7-Fluoro-1H-indazol-3-ylamine (A4): ¹H-NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 11.8 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.40 (s, 2H) ppm; LCMS (ES+) 152.01 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.00 min.

15

Example 220 7-Fluoro-6-trifluoromethyl-1H-indazol-3-

ylamine (A5): ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.5 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.85 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 220.0 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.899 min.

20

Example 221 6-Bromo-1H-indazol-3-ylamine (A6): ¹H-NMR (500

MHz, DMSO) δ 11.5 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.45 (br s, 1H) ppm; MS (FIA) 213.8 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.441 min.

25

Example 222 4-Fluoro-1H-indazol-3-ylamine (A7): ¹H-NMR

(500 MHz, DMSO) δ 11.7 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.7 (br, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.20 (br s, 2H) ppm; MS (FIA) 152.0 (M+H); Method A, R_t 2.256 min.

30

Example 223 5-Bromo-1H-indazol-3-ylamine (A8): ¹H-NMR (500

MHz, DMSO) δ 11.55 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (d,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

1H), 7.20 (d, 1H), 5.45 (br s, 2H) ppm; MS (FIA) 213.8 (M+H); Method A, R_t 2.451 min.

Example 224 5-Nitro-1H-indazol-3-ylamine (A9): ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.15 (br s, 1H) ppm; Method A, R_t 2.184 min

Example 225 4-Pyrrol-1-yl-1H-indazol-3-ylamine (A10): ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.20 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.30 (d, 1H) ppm; Method A, R_t 2.625 min.

Example 226 4-Chloro-5,6-dimethyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidine (B1): Prepared to afford a colorless oil in 75% yield. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 287.0 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.891 min.

Example 227 4-Chloro-2-(2-chloro-phenyl)-5,6-dimethyl-pyrimidine (B2): Prepared to afford a yellow-orange oil in 71% yield. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 253.0 (M+H); HPLC-Method A, R_t 4.156 min.

Example 228 4-Chloro-6-methyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidine (B3): Prepared to afford a pale yellow oil in 68% yield. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.54 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 273.0 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.746 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 229 4-Chloro-6-cyclohexyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidine (B4): Prepared to afford a yellow oil in 22% yield. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (m, 2H), 7.57 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (m, 2H) ppm; MS (FIA) 341.0 (M+H).

Example 230 4-Chloro-6-phenyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidine (B5): Prepared to afford a yellow oil in 53% yield. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H) ppm; MS (FIA) 335.0 (M+H); HPLC-Method A, R_t 4.393 min.

Example 231 4-Chloro-2-(2,4-dichloro-phenyl)-5,6-dimethyl-pyrimidine (B6): Prepared to afford a white solid in 91% yield. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 287, 289 (M+H); HPLC-Method A, R_t 4.140 min.

Example 232 4-Chloro-6-(2-chloro-phenyl)-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidine (B7): Prepared to afford a yellow oil in 52% yield. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 2H) ppm; MS (FIA) 369.1 (M+H); HPLC-Method A, R_t 4.426 min.

Example 233 4-Chloro-6-(2-fluoro-phenyl)-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidine (B8): Prepared to afford a yellow oil in 95% yield. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.7

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.23 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 353.0 (M+H).

- 5 Example 234 4-Chloro-6-pyridin-2-yl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidine (B9): Prepared to afford a pale yellow solid in 50% yield. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (m, 1H), 8.48 (dd, J=7.9, 0.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 336.0 (M+H); HPLC-Method A, R_t 4.575 min.

- 15 Example 235 6-Benzyl-4-chloro-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidine (B10): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.80 (t, 2H) ppm; LCMS (ES+) 404.17 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.18 min.

- 20 Example 236 7-Benzyl-4-chloro-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidine (B11): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.79 (t, 2H) ppm. MS (ES+) 404.18 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.12 min.

- 25 Example 237 4-Chloro-2-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline (B12): ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.20-8.05 (m, 2H), 8.05-7.82 (m, 2H), 7.71-7.51 (m, 2H). LC-MS (ES+) 327.09 (M+H). HPLC-Method D, R_t 4.56 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 238 4-Chloro-2-(2-chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline (B13): LC-MS (ES+) 342.97 (M+H). HPLC-Method D, R_t 4.91 min.

- 5 Example 239 4-Chloro-2-(2-chloro-4-nitro-phenyl)-quinazoline (B14): LC-MS (ES+) 319.98 (M+H). HPLC-Method D, R_t 4.45 min.

- 10 Example 240 4-Chloro-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline (B15): Prepared in 57% yield. White solid. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.94 (m, 3H), 8.15 (dd, 1H), 8.20 (td, 1H), 8.37 (m, 1H); EI-MS 308.9 (M).

- 15 Example 241 4-Chloro-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine (B16): Prepared in 22% yield. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.19 (m, H), 3.01 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.71 (d, 1H). EI-MS 299.0 (M+H).

- 20 Example 242 4-Chloro-2-(2-chloro-phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidine (B17): Prepared according to Method C in 82% yield to afford a white solid. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.67 (m 4H), 1.87 (m 2H), 25 3.02 (m 4H), 7.28 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.65 (m, 1H); EI-MS 293.0 (M+1).

- Example 243 4-Chloro-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclooctapyrimidine (B18):
30 Prepared in 38% yield to afford a brown oil. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.35 (m 2H), 1.41 (m 2H), 1.76 (m 4H), 2.96 (m, 4H), 7.48 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 (d, 1H); EI-MS 341.0 (M+1).

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 244 4-Chloro-8-methoxy-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinazoline (B19): Prepared from 8-methoxy-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-3H-quinazolin-4-one (1.0g, 3.12mmol), triethylamine hydrochloride (472mg, 3.43mmol), and POCl₃. Purification by flash chromatography afforded a white solid (89% yield). HPLC-Method A, R_t 4.10 min, (98%), MS (m/z) 258.08 (M+H).

Example 245 2-(4-Chloro-quinazolin-2-yl)-benzonitrile (B20): Prepared to afford a yellow solid in 1.5% yield. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.07 (impurity), 7.94 (t, 1H), 7.92 (impurity), 7.86 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.65 (impurity), 7.54 (impurity), 7.49 (t, 1H), 4.2 (impurity), 1.05 (impurity) ppm; MS (LC/MS) 266.05 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.88 min.

Example 246 6-Methyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-3H-pyrimidin-4-one (D3): Prepared to afford a yellow solid in 50% yield. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.7 (br s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 6.3 (s, 1H), 2.21 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 255.0 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.578 min.

Example 247 6-Cyclohexyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-3H-pyrimidin-4-one (D4): Prepared to afford an off-white solid in 54% yield. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (br s, 1H), 7.9 (m, 4H), 6.3 (s, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.9 (m, 5H), 1.4 (m, 5H) ppm; MS (FIA) 323.1 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.842 min.

Example 248 2-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-3H-quinazolin-4-one (D10): ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.32-8.25 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91-7.72 (m, 1H), 7.66-7.55 (m,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

1H), LC-MS (ES+) 325.01 (M+H). HPLC-Method D, R_t 3.29 min.

Example 249 2-(4-Fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-3H-

- 5 **quinazolin-4-one (D14)**: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, 8.0Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 2H). LC-MS (ES+) 309.06 (M+H). HPLC-Method D, R_t 2.88 min.

- 10 Example 250 2-(4-Nitro-2-chloro-phenyl)-3H-quinazolin-4-one (D15): LC-MS (ES+) 302.03 (M+H). HPLC-Method D, R_t 2.81 min.

Example 251 2-(5-Fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-3H-

- 15 **quinazolin-4-one (D17)**: ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, R_t J=8.05Hz, 1H), 7.96 (dd, J=5.0S, 8.55Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.66-7.46 (m, 3H). LC-MS (ES+) 309.14 (M+H). HPLC-Method D, R_t 2.90 min.

- 20 Example 252 (1H-Indazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-1): Prepared by Method A in DMF to afford 70 mg (50% yield) as pale yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.1 (s, br, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76 (br, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (m, 4H),
25 6.86 (t, 1H) ppm. MS (ES+) 338.07 (M+H); (ES-) 336.11 (M-
H); HPLC-Method A, R_t 2.88 min.

Example 253 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl)-amine (III-7): Prepared

- 30 according to Method A. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.1 (s, br, 1H), 8.70 (s, br, 1H), 8.37 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.54 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (s, br, 4H); MS 306.1 (M+H).

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 254 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl)-amine (III-8): MS 320.48 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.124 min.

- 5 Example 255 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-pyridin-4-yl-quinazolin-4-yl)-amine (III-9): Yellow solid, mp 286-289°C, ^1H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.89 (2H, m), 8.32 (2H, d), 8.70 (1H, d), 8.78 (2H, d), 10.56 (1H, br s), 12.30 (1H, br s); IR (solid) 1620, 1598, 1571, 1554, 1483, 1413, 1370, 1328; MS 303.2 (M+H)⁺

- Example 256 (7-Chloro-2-pyridin-4-yl-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-28): ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 2.35 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.73 (1H, d), 8.79 (2H, d), 10.69 (1H, s), 12.33 (1H, s); MS m/z 337.2 (M+H)⁺.

- Example 257 (6-Chloro-2-pyridin-4-yl-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-29): ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 2.31 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.80 (2H, d), 8.91 (1H, s), 10.63 (1H, s), 12.29 (1H, s); MS 337.2 (M+H)⁺.

- 25 Example 258 (2-Cyclohexyl-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-30): ^1H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 1.70 (3H, m), 1.87 (2H, d), 1.99 (2H, d), 2.95 (1H, t), 6.72 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.83 (1H, s), 11.95 (1H, s), 12.70 (1H, s); MS 308.4 (M+H)⁺.

Example 259 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-31): mp 246°C; ^1H NMR (400MHz)

WO 02/22605

PCT/US01/28793

δ 2.35 (3H, s), 6.70 (1H, br s), 7.51-7.57 (4H, m), 7.83-7.84 (2H, d), 8.47-8.50 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.4 (1H, s), 12.2 (1H, bs); IR (solid) 3696, 3680, 2972, 2922, 2865; MS 302.1 (M+H)+.

5

Example 260 [2-(4-Iodophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-32): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.34 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.84 (2H, d), 7.93 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.65 (1H, s), 10.44 (1H, s), 12.24 (1H, s); MS 428.5 (M+H)+.

10

Example 261 [2-(3,4-Dichlorophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-33): A suspension of 2-(3,4-dichloro-phenyl)-3H-quinazolin-4-one (1g, 3.43 mmol) in phosphorus oxychloride (4 mL) was stirred at 110°C for 3 hours. The solvent was removed by evaporation and the residue is treated carefully with cold aqueous, saturated NaHCO₃. The resulting solid was collected by filtration and washed with ether to afford 4-chloro-2-(3,5-dichloro-phenyl)-quinazoline as a white solid (993 mg, 93%). To the above compound (400mg, 1.29 mmol) in THF (30 mL) was added 3-amino-5-methyl pyrazole (396 mg, 2.58 mmol) and the resulting mixture heated at 65°C overnight. The solvents were evaporated and the residue triturated with ethyl acetate, filtered, and washed with the minimum amount of ethanol to afford compound III-33 as a white solid (311 mg 65%): mp 274°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.96 (2H, d), 8.39 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, d), 10.51 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (solid) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370.5 (M+H)+.

25

30

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 262 [2-(4-Bromophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-34): mp 262-265°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.34 (3s, s), 6.73 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.74 (2H, d), 7.83 (2H, m), 8.40 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.44 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (solid) 1603, 1579, 1546, 1484, 1408, 1365; MS 380.1/382.1 (M+H)+.

Example 263 [2-(4-Chlorophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-35): mp >300°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.53-7.62 (3H, m), 7.84 (2H, d), 8.47 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.44 (1H, s), 12.26 (1H, s); IR (solid) 1628, 1608, 1584, 1546, 1489, 1408, 1369, 1169; MS 336.2 (M+H)+.

Example 264 [2-(3,5-Dichlorophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-36): mp 228°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.96 (1H, d), 8.21 (3H, m), 8.56 (1H, d), 8.60 (2H, d), 10.51 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (solid) 1546, 1331, 802, 763, 729, 658, 652; MS 370.5 (M+H)+.

Example 265 [2-(4-Cyanophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-37): mp 263°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.88 (2H, s), 8.04 (2H, d), 8.63 (2H, d), 8.67 (1H, s), 10.52 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR (solid) 1739, 1436, 1366, 1229, 1217; MS 327.2 (M+H)+.

Example 266 [2-(3-Iodophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-38): mp 234-235°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.85 (3H, m), 8.47 (1H, m), 8.65 (1H, m), 8.86

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(1H, s), 10.49 (1H, s), 12.28 (1H, br s); IR (solid)
1560, 1541, 1469, 1360; MS 428.1 (M+H)+.

Example 267 [2-(4-Ethylsulfanylphenyl)-quinazolin-4-yl]-
5 (5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-39): mp 229-231°C;
1H NMR (DMSO) δ 1.29 (3H, t), 2.35 (3H, s), 3.07 (2H, q),
6.76 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.51 (1H, m), 7.81 (2H, m),
8.41 (2H, d), 8.64 (1H, d), 10.38 (1H, s), 12.24 (1H, br
s); IR (solid) 1587, 1574, 1555, 1531, 1484, 1412, 1369;
10 MS 362.1 (M+H)+.

Example 268 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-
quinazolin-4-yl)-amine (III-40): mp 218-219°C; 1H NMR
(DMSO-d6) δ 0.70-0.80 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 6.70
15 (1H, s), 7.45-7.55 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.45-8.55
(2H, m), 8.65 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR
(solid) 1624, 1605, 1591, 1572, 1561, 1533, 1479, 1439,
1419, 1361, 1327, 997, 828, 803, 780, 762, 710; MS 328.2
(M+H)+.

20 Example 269 [2-(4-tert-Butylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-
methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-41): mp >300°C; 1H NMR
(DMSO-d6) δ 1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 6.79 (1H, s),
7.55 (3H, d), 7.85 (2H, d), 8.39 (2H, d), 8.62 (1H, d),
25 10.35 (1H, s), 12.22 (1H, s); IR (solid) 1603, 1599,
1577, 1561, 1535, 1481, 1409, 1371, 1359, 998, 841, 825,
766, 757; MS 358.3 (M+H)+.

Example 270 [2-(4-Chlorophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-
30 cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-42): 1H NMR (DMSO-
d6) δ 0.77 (4H, br m), 2.05 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.60
(1H, d), 7.85 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.65
(1H, s), 10.51 (1H, s), 12.33 (1H, s); MS 362.1 (M+H)+.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 271 [2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-43): ^1H NMR (DMSO) δ 2.33 (3H, s), 6.13 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.11 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.94 (1H, s), 8.09 (3H, m), 8.25 (1H, d), 10.34 (1H, s), 12.21 (1H, s); MS 346.5 (M+H) $^+$.

Example 272 [2-(4-Dimethylaminophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-44): ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 2.02 (6H, s), 2.39 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.98 (2H, s), 8.04 (2H, d), 8.33 (2H, d), 8.67 (1H, s), 11.82 (1H, s), 12.72 (1H, s); MS 345.3 (M+H) $^+$.

Example 273 [2-(3-Methoxyphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-45): mp 226°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.79 (1H, t), 8.02 (3H, m), 8.14 (1H, s), 8.79 (1H, d), 10.39 (1H, s), 12.22 (1H, s); IR (solid) 1599, 1572, 1538, 1478, 1427, 1359, 833, 761, 661; MS 332.2 (M+H) $^+$.

Example 275 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3,4-dichlorophenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-46): ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 0.86 (2H, d), 1.02 (2H, d), 1.69 (1H, m), 6.56 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.84 (4H, m), 8.40 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.64 (1H, s), 10.53 (1H, s), 12.36 (1H, s); MS 396.0 (M+H) $^+$.

Example 276 (2-Biphenyl-4-yl-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-47): To a mixture of [2-(4-bromo-phenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-34) (196 mg, 0.51 mmol) and phenylboronic acid (75 mg, 0.62 mmol) in THF:water (1:1, 4 mL) was added Na₂CO₃ (219 mg, 2.06 mmol), triphenylphosphine (9mg, 1/15 mol%) and palladium acetate (1 mg, 1:135 mol%). The

WO 02/22605

PCT/US01/28793

resulting mixture was heated at 80°C overnight, the solvents were evaporated and the residue purified by flash chromatography (gradient of dichloromethane:MeOH) to afford III-21 as a yellow solid (99 mg, 51%); ¹H NMR (DMSO) δ 2.37 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.39-7.57 (4H, m), 7.73-7.87 (6H, m), 8.57 (2H, d), 8.67 (1H, d), 10.42 (1H, s), 12.27 (1H, s); MS 378.2 (M+H)⁺.

Example 277 [2-(4-Ethynylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-48): To a mixture of [2-(4-bromo-phenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-34) (114 mg, 0.3 mmol), and trimethylsilylacetylene (147 mg, 1.5 mmol) in DMF (2 mL) was added CuI (1.1 mg, 1:50 mol%), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.2 mg, 1:50 mol%) and triethylamine (121 mg, 0.36 mmol). The resulting mixture was heated at 120°C overnight and the solvent evaporated. The residue was triturated in ethyl acetate and the resulting precipitate collected by filtration. The collected solid was suspended in THF (3 mL) and TBAF (1M in THF, 1.1eq) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and the solvent evaporated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, gradient of DCM:MeOH) to afford III-48 as a white solid (68 mg, 70%); ¹H NMR (DMSO) δ 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)⁺.

Example 278 [2-(3-Ethynylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-49): mp 204-207°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 4.28 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.55-7.63 (3H, m), 7.83-7.87 (2H, m), 8.49 (1H, d), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d), 10.46 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(solid) 1598, 1574, 1541, 1489, 1474, 1422, 1365; MS
326.1. (M+H)+.

Example 279 [2-(3-Methylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-50): A suspension of 1H-quinazoline-2,4-dione (10.0 g, 61.7 mmol) in POCl₃ (60 mL, 644 mmol) and N,N-dimethylaniline (8mL, 63.1 mmol) was heated under reflux for 2 h. The excess POCl₃ was removed in vacuo, the residue poured into ice, and the resulting precipitate collected by filtration. The crude solid product 2,4-dichloro-quinazoline (6.5 g, 53% yield) was washed with water and dried under vacuum for next step use without further purification. To a solution of the 2,4-dichloro-quinazoline (3.3 g, 16.6 mmol) in anhydrous ethanol (150 mL) was added 5-methyl-1H-pyrazol-3-yl amine (3.2 g, 32.9 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with ethanol, and dried under vacuum to afford 4.0 g (93% yield) of (2-chloro-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine which was used in the next step without further purification. To a solution of the (2-chloro-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine (50 mg, 0.19 mmol) in DMF (1.0 mL) was added *m*-tolyl boronic acid (0.38 mmol), 2M Na₂CO₃ (0.96 mmol), and tri-*t*-butylphosphine (0.19 mmol). The flask was flushed with nitrogen and the catalyst PdCl₂(dppf) (0.011 mmol) added in one portion. The reaction mixture was then heated at 80°C for 10 hours, cooled to room temperature, and poured into water (2 mL). The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water, and purified by HPLC to afford III-50 as a pale yellow solid (61mg, 75%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (br s, 1H), 10.4 (br s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H),

WO 02/22605

PCT/US01/28793

7.78 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 1H),
6.80 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS 316.1 (M+H).

Example 280 [2-(3,5-Difluorophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-51): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 338.1 (M+H).

Example 281 [2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-52): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.4 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 354.1 (M+H).

Example 282 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-53): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (br, 1H), 10.45 (br, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.03 (s, 3H); MS 370.2 (M+H).

Example 283 [2-(3-Cyanophenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-54): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.96 (m, 2H), 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, br, 2H), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.58 (s, 3H); MS 327.1 (M+H).

Example 284 [2-(3-Isopropylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-55): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.81 (t, br, 1H), 7.67 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS 344.2 (M+H).

- 5 Example 285 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-pyridin-3-yl-quinazolin-4-yl)-amine (III-56): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.28 (s, 3H); MS 303.1 (M+H).
- 10

- Example 286 [2-(3-Acetylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-57): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, br, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); MS 344.1 (M+H).
- 15

- Example 287 [2-(3,5-Ditrifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-58): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (s, br, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.58 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.26 (s, 3H); MS 438.1 (M+H).
- 20

- 25 Example 288 [2-(3-Hydroxymethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-59): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, br, 1H), 7.95 (s, br, 1H), 7.89 (s, br, 1H), 7.62 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.28 (s, 3H); MS 332.1 (M+H).
- 30

Example 289 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-phenoxyphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-60): mp 231-

WO 02/22605

PCT/US01/28793

232°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.21 (3H, s), 6.59 (1H, s),
7.10-7.22 (4H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m),
7.81 (2H, s), 8.09 (1H, s), 8.27 (1H, m), 8.64 (1H, m),
10.40 (1H, s), 12.20 (1H, s); IR (solid); IR (solid)
5 1589, 1560, 1541, 1536, 1484, 1360, 1227; MS 394.7 (M+H)⁺.

Example 290 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-
phenoxyphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-61): mp 193-
195°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.67 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.87
10 (1H, m), 6.56 (1H, s), 7.06-7.20 (4H, m), 7.40-7.43 (2H,
m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.81 (2H, s), 8.11 (1H, s), 8.27
(1H, m), 8.63 (1H, m), 10.43 (1H, s), 12.26 (1H, s); IR
(solid); IR (solid) 1589, 1574, 1527, 1483, 1369, 1226;
MS 420.7 (M+H)⁺.

15 Example 291 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-thiophen-3-yl-
quinazolin-4-yl)-amine (III-62): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)
δ 11.78 (s, br, 1H), 8.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.68 (s,
1H), 7.98 (dd, J = 7.9, 7.5 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.81
20 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.30 (s,
3H); MS 308.1 (M+H)⁺.

Example 292 (2-Phenyl-quinazolin-4-yl)-(2H-pyrazol-3-yl)-
amine (III-63): mp 247-249°C; ¹H NMR (DMSO) δ 6.99 (1H, br
25 s), 7.49-7.58 (5H, m), 7.81 (1H, br s), 7.83 (2H, m),
8.47-8.49 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.54 (1H, s), 12.59
(1H, s); IR (solid) 3145, 2922, 1622, 1597; MS 288.2
(M+H)⁺.

30 Example 293 (2H-Pyrazol-3-yl)-(2-pyridin-4-yl-quinazolin-
4-yl)-amine (III-64): mp 285-286°C; ¹H NMR (DMSO) δ 6.99
(1H, br s), 7.65 (1H, m), 7.81-7.94 (3H, m), 8.3-8.35
(2H, m), 8.73 (1H, d), 8.84-8.90 (2H, m), 10.76 (1H, s),

WO 02/22605

PCT/US01/28793

12.6 (1H, s); IR (solid) 3180, 2972, 1600, 1574; MS 289.2 (M+H)⁺.

Example 294 5-Ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-

- 5 quinazolin-4-yl)-amine (III-65): mp 221-222°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.31 (3H, t), 2.68 (2H, d), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 10.44 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR (solid) 3190, 1622, 1595, 1575, 1533, 1482, 1441, 1420, 1403, 1361, 758, 711; MS 316.2 (M+H)⁺.
- 10

Example 295 (2-Phenyl-quinazolin-4-yl)-(5-propyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-66): mp 204-205°C; ¹H NMR (DMSO-

- 15 d6) δ 1.02 (3H, t), 1.66-1.75 (2H, m), 2.69 (2H, t), 6.80 (1H, s), 7.45-7.60 (4H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.45-8.50 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.39 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (solid) 1621, 1560, 1572, 1533, 1479, 1441, 1421, 1363, 1328, 999, 827, 808, 763, 709, 697; MS 330.2 (M+H)⁺.

- 20 Example 296 (5-Isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-67): mp 218-219°C; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 1.36 (6H, d), 3.05 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.48-7.59 (4H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.49-8.58 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.47 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (solid)
- 25 3173, 2968, 1619, 1593, 1573, 1533, 1478, 1438, 1413, 1398, 1363, 1329, 995, 822, 798, 761, 707, 666, 659; MS 330.2 (M+H)⁺.

Example 297 (5-tert-Butyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-

- 30 quinazolin-4-yl)-amine (III-68): mp 136-137°C; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 1.38 (9H, s), 6.87 (1H, br s), 7.51-7.57 (4H, m), 7.84-7.85 (2H, m), 8.49-8.51 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.21 (1H, br s); IR (solid) 3162, 2963, 1621, 1590, 1572; MS 344.2 (M+H)⁺.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 298 (5-*tert*-Butyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-(2-pyridin-4-yl-quinazolin-4-yl)-amine (III-69): mp >300°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.38 (9H, s), 6.82 (1H, br s), 7.63 (1H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 8.32-8.33 (2H, d), 8.69 (1H, d), 8.75-8.76 (2H, d), 10.60 (1H, s), 12.31 (1H, br s); IR (solid) 3683, 3149, 2963, 1621; MS 345.2 (M+H)⁺.

Example 299 (5-Cyclopentyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-70): mp 240-241°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.68-1.89 (6H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.89 (2H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.67 (1H, d), 10.52 (1H, s), 12.26 (1H, s); IR (solid) 2957, 1621, 1591, 1571, 1531, 1476, 1438, 1405, 1370, 1325, 999, 951, 801, 775, 761, 747, 710695, 668, 654; MS 356.2 (M+H)⁺.

Example 300 (5-Phenyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-71): mp 207-209°C; ¹H NMR (DMSO) δ 7.38-7.40 (1H, m), 7.50-7.58 (6H, m), 7.82-7.88 (4H, m), 8.51 (2H, m), 8.67 (1H, s), 10.58 (1H, s), 13.11 (1H, br s); IR (solid) 3345, 3108, 1627, 1612; MS 364.2 (M+H)⁺.

Example 301 (5-Carboxy-2*H*-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-72): (5-Methoxycarbonyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-73) (345mg, 1 mmole in THF, 6 mL) was treated with NaOH (1M, 4.0 mL), stirred at 50°C for 5 hours, cooled to room temperature, and neutralised with 1M HCl. The mixture was concentrated in vacuo to remove THF then diluted with water and the resulting precipitate filtered. The residual solid was dried at 80°C under vacuum to afford III-72 as an off-white solid (312 mg, 94%): mp 289-291°C

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(dec.); ^1H NMR (DMSO) δ 7.45 (1H, br s), 7.50-7.60 (5H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 8.60-8.70 (1H, d), 10.70 (1H, s), 13.00-13.80 (2H, br s); IR (solid) 1699, 1624, 1607, 1570, 1539, 1506, 1486, 1398, 1333, 1256, 1177, 1004, 827, 764, 705; MS 332.3 (M+H) $^+$.

Example 302 (5-Methoxycarbonyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-73): mp 271-273°C; ^1H NMR (DMSO) δ 3.95 (3H, s), 7.50-7.65 (5H, m), 7.80-7.98 (2H, m), 8.40-8.50 (2H, m), 8.65-8.73 (1H, m), 10.80 (1H, s), 13.80 (1H, s); IR (solid) 3359, 1720, 1624, 1597, 1561, 1538, 1500, 1475, 1435, 1410, 1358, 1329, 1283, 1261, 1146, 1125, 1018, 1010, 944, 827, 806, 780, 763, 703, 690, 670; MS 346.3 (M+H) $^+$.

Example 303 (5-Hydroxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-74): A solution of (5-Methoxycarbonyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-73) (345mg, 1mmol) in anhydrous THF (10mL) was treated with lithium borohydride (125mg, 5.75 mmol) at 65°C for 5 hours. The mixture was cooled to room temperature then combined with 2M HCl and ethyl acetate. Solid sodium hydrogen carbonate was added to achieve pH 8 and the resulting mixture extracted with ethyl acetate. The extracts were dried over magnesium sulphate and concentrated. Purification by flash chromatography (SiO₂, methanol-dichloromethane gradient) afforded III-74 (95 mg, 30%) as an off-white solid: mp 238-239°C; ^1H NMR (DMSO) δ 4.58 (2H, d, CH₂), 5.35 (1H, s, OH), 6.94 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.48-8.54 (2H, m), 8.69 (1H, 1H), 10.40 (1H, s), 12.48 (1H, s); IR (solid) 1652, 1621, 1603, 1575, 1558, 1539, 1532, 1480, 1373, 1320, 1276, 1175, 1057, 1037, 1007, 951, 865, 843, 793, 780, 7124; MS 318.2 (M+H) $^+$.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 304 (5-Methoxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-75): mp 190-191°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 3.34 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.50-7.62 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.65 (1H, br s), 10.50 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (solid) 3177, 1606, 1589, 1530, 1479, 1441, 1406, 1374, 1363, 1329, 1152, 1099, 999, 954, 834, 813, 766, 707, 691; MS 332.3 (M+H)⁺.

10

Example 305 [5-(3-Hydroxyprop-1-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-76): A solution of (5-benzyloxypropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-78) (200mg, 0.46mmol) in toluene (4mL) and acetonitrile (8mL) was stirred with trimethylsilyl iodide (0.64mL, 4.6mmol) at 55°C for 3 hours to afford an amber coloured solution. This mixture was diluted with ethyl acetate and aqueous sodium hydrogen carbonate. The resulting layers were separated, the organic layer was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (SiO₂, methanol-dichloromethane gradient) affords a yellow oil (115mg). Trituration with dichloromethane affords III-76 as an off-white solid dried at 75°C under vacuum (83mg, 52%): mp

164-165°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.80-1.90 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.59 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.48-8.53 (2H, m), 8.63 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (solid) 1622, 1587, 1574, 1562, 1528, 1480, 1440, 1421, 1368, 1329, 1173, 1052, 1030, 1006, 952, 833, 762, 734, 706, 690, 671, 665; MS 346.0 (M+H)⁺.

30

Example 306 [5-(3-Methoxyprop-1-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-77): mp 169-170°C; ¹H

WO 02/22605

PCT/US01/28793

NMR (DMSO-d₆) δ 1.86-1.97 (2H, m), 2.75 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.45 (2H, t), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.67 (1H, d), 10.30 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (solid) 1620, 1591, 1572, 1532, 1476, 1425, 1408, 1373, 1326, 1117, 1003, 831, 764, 714, 695; MS 360.3 (M+H)⁺.

Example 307 [5-(3-Benzoyloxyprop-1-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-78): mp 177-178°C;
10 ¹H NMR (DMSO) δ 1.92-2.03 (2H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.28-7.40 (5H, m), 7.46-7.58 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.47-8.52 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.45 (1H, s); IR (solid) 1621, 1591, 1562, 1532, 1479, 1454, 1426, 1408, 1374, 1101,
15 1006, 835, 766, 738, 712, 696; MS 436.3 (M+H)⁺.

Example 308 [5-(3-Aminoprop-1-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-79): A solution of [5-(3-tert-butoxycarbonylamino-1-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-80) (250mg,
20 0.56mmol), in dichloromethane (3mL) at 0°C was treated with TFA (2mL). The mixture was warmed to room temperature then concentrated in vacuo. The residue was triturated and concentrated from dichloromethane (3x5mL)
25 and ether, then triturated with dichloromethane to crystallize the TFA salt. The resulting solid was collected by filtration and dissolved in a mixture of ethanol (3mL) and water (3mL). Potassium carbonate was added in portions to achieve pH 8 then the mixture
30 allowed to crystallize. The product was collected by filtration and dried at 80°C under vacuum to afford III-79 as an off-white powder (122mg, 63%): mp 205-207°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.68-1.83 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.45-8.53 (2H,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

m), 8.65 (1H, d), 10.45 (1H, br s); IR (solid) 1621, 1598, 1568, 1533, 1484, 1414, 1364, 1327, 1169, 1030, 951, 830, 776, 764, 705, 677; MS 345.3 (M+H)⁺.

5 Example 309 [5-(3-tert-Butoxycarbonylamino-prop-1-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-80):

mp 199-200°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.37 (9H, s), 1.71-1.82 (2H, m), 2.67 (2H, t), 3.00-3.11 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.48-10 8.52 (2H, m), 8.63 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.26 (1H, m); IR (solid) 2953, 1687, 1622, 1594, 1573, 1535, 1481, 1441, 1419, 1364, 1327, 1281, 1252, 1166, 1070, 1028, 998, 951, 848, 807, 768, 740, 728, 710, 693; MS 445.3 (M+H)⁺.

15

Example 310 5-Isopropylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-81): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.13 (m, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.0, 7.7 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 20 7.1 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 11.41 (br. s, 1H); EI-MS 373.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 14.09 min.

25 Example 311 (5-Allylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-82): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)

δ 4.02 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 7.45 (br. s, 1H), 7.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.43 (m, 2H), 8.72 (d, J = 8.2 30 Hz, 1H), 8.84 (br. s, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 371.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 13.67 min.

Example 312 [5-(2-Methoxyethylcarbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-83): ¹H NMR

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(500MHz, DMSO-d₆) δ 3.32 (s, 3H), 3.48 (m, 4H), 7.36 (br. s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.41 (dd, J = 1.4, 7.0, 2H), 8.70 (m, 2H), 11.30 (br. s, 1H); EI-MS 389.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 12.37

5 min.

Example 313 (5-Benzylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-84): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.43 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.23 (br. s, 2H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 16.76

min.

15

Example 314 (5-Cyclohexylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-85): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.16 (m, 1H), 1.34 (m, 4H), 1.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 2.2, 5.4, 8.2 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.43 (dd, J = 1.4, 7.2 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 413.5 (M+H); HPLC-Method C, R_t 17.18 min.

25

Example 315 (5-Diethylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-86): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (br. s, 3H), 1.25 (br. s, 3H), 3.49 (br. s, 2H), 3.69 (b. s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.37 (br. s, 1H); EI-MS 387.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 14.50 min.

30

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 316 [5-(Benzyl-methyl-carbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-87): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.26 (m, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.75 (m, 1H), 11.2 (br. s, 1H); EI-MS 435.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 16.77 min.

Example 317 (2-Phenyl-quinazolin-4-yl)-(5-propylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-88): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 3.24 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 7.39 (br. s, 1H), 7.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.71 (br. t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.61 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 373.3 (M+H); HPLC-Method C, R_t 13.51 min.

Example 318 [5-(Ethyl-isopropyl-carbamoyl)-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-89): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 7.53 (br. s, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.23 (br. d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 401.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 15.51 min.

Example 319 (5-Cyclopropylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-90): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.60 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 7.34 (br. s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.63 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 11.35 (br. s, 1H); EI-MS 371.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 12.64 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 320 (5-Isobutylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-91): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.88 (m, 1H), 3.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.64 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.44 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 2H), 8.62 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 11.33 (br. s, 1H); EI-MS 387.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 14.70 min.

10 Example 321 {5-[(3S)-3-Methoxymethyl-pyrrolidine-1-carbonyl]-2H-pyrazol-3-yl}-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-93): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.00 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.45 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 3.2, 9.3 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.38 (br. s, 1H); EI-MS 429.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 13.84 min.

20 Example 322 (2-Phenyl-quinazolin-4-yl)-(5-m-tolylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-94): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (s, 3H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 7H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 2.0, 7.9 Hz, 2H), 8.71 (m, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.31 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 17.11 min.

Example 323 (2-Phenyl-quinazolin-4-yl)-(5-p-tolylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-95): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.30 (s, 3H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (m, 5H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 1.8, 7.0 Hz, 2H), 8.72 (m, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.36 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-Method C, R_t 16.95 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- Example 324 (5-Methylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-96): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 7.31 (br. s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.59 (br. s, 1H), 8.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 11.30 (br. s, 1H); EI-MS 345.1 (M+H); HPLC-Method C, R_t 11.02 min.
- 10 Example 325 [5-(Morpholine-4-carbonyl)-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-97): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 7.34 (br. s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 8.43 (m, 2H), 8.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.56 (s, 1H); EI-MS 401.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.68 min.
- 15 Example 326 [5-(1-Methylpiperazine-4-carbonyl)-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-98): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.25 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 7.33 (br. s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.87 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.30 (s, 1H); EI-MS 414.2 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.38 min.
- 20 Example 327 [5-(2-Hydroxyethylcarbamoyl-2H-pyrazol-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-99): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 3.36 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.83 (m, 2H), 8.50 (m, 4H), 10.52 (br. s, 1H), 13.25 (s, 1H); EI-MS 375.1 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.51 min.
- 30 Example 328 (5-Carbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-100): To a solution of 5-(2-phenyl-quinazolin-4-ylamino)-1H-pyrazole-3-carboxylic

WO 02/22605

PCT/US01/28793

acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (270 mg, 0.63 mmol) in DMF (20 ml) was added a solution of ammonia in 1,4-dioxane (0.5 M, 10 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. After concentration of the solvents, the residue was added to water (20 ml). The resulting precipitate was collected to afford **III-100** (168 mg, 80%) as a yellow solid. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.77-7.51 (m, 6H), 7.86 (br s, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.63 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 11.25 (s, 1H); EI-MS 331.1 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.52 min.

Example 329 (4-Bromo-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-101): Prepared according to Method A to afford a yellow solid, mp 189°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.44-7.46 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.87 (2H, d), 8.15 (1H, s), 8.31-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, d), 10.08 (1H, s), 13.13 (1H, s); IR (solid) 3286, 2969, 1738, 1632; MS 366.2/368.2 (M+H)⁺.

Example 330 (4-Bromo-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-102): mp 183-185°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.33 (3H, br s), 7.44-7.46 (3H, m), 7.57 (1H, m), 7.84-7.87 (2H, m), 8.31-8.34 (2H, m), 8.48 (1H, d), 10.05 (1H, s), 12.91 (1H, br s); IR (solid) 3362, 3065, 2831, 1619, 1578; MS 380.2/382.2 (M+H)⁺.

Example 331 (4-Cyano-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-103): mp >250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 7.47-7.49 (3H, m), 7.64 (1H, m), 7.91 (2H, m), 8.40-8.43 (2H, m), 8.53 (1H, d), 8.71 (1H, d), 10.61 (1H, s), 13.60 (1H, s); IR (solid) 3277, 3069, 2855, 2231, 1625; MS 313.2 (M+H)⁺.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 332 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-morpholin-4-yl)-quinazolin-4-yl)-amine (III-104): mp 223-224°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.26(3H, s), 3.65(4H, m), 3.75(4H, m), 6.44(1H, s), 7.12(1H, d), 7.33(1H, d), 7.56(1H, t), 8.37(1H, d), 10.01(1H, s), 12.13(1H, br s); IR (solid) 1621, 1578, 1537, 1475, 1434, 1385; MS 311.0 (M+H)⁺.

Example 333 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-piperazin-1-yl)-quinazolin-4-yl)-amine (III-105): mp 179-181°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.26(3H, s), 2.74 (4H, br s), 3.71(4H, br s), 6.43(1H, s), 7.08(1H, t), 7.30(1H, d), 7.53(1H, t), 8.34(1H, d), 9.50(1H, s), 12.08(1H, br s); IR (solid) 2853, 1619, 1603, 1566, 1549, 1539; MS 310.0 (M+H)⁺.

Example 334 [2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-106): mp 148-150°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.06(3H, d), 1.03(2H, m), 1.51-1.70(3H, m), 2.26(3H, s), 2.86(2H, m), 4.73(2H, d), 6.44(1H, s), 7.06(1H, d), 7.29(1H, d), 7.52(1H, t), 8.32(1H, d), 9.92(1H, s), 12.09(1H, br s); IR (solid) 2917, 2840, 1629, 1593, 1562, 1546, 1486; MS 323.0 (M+H)⁺.

Example 335 [2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-107): mp 105-107°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.21(3H, s), 2.26(3H, s), 2.34(4H, m), 3.75(4H, m), 6.45(1H, s), 7.09(1H, t), 7.31(1H, d), 7.54(1H, t), 8.34(1H, d), 9.96(1H, s), 12.12(1H, br s); IR (solid) 2934, 2844, 2804, 1620, 1593, 1572, 1536, 1476; MS 324.0 (M+H)⁺.

Example 336 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-piperidin-1-yl)-quinazolin-4-yl)-amine (III-108): mp 294°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.45-1.58 (4H, m), 1.63 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.79

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(4H, m), 6.45 (1H, br s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.92 (1H, s), 12.11 (1H, br s); IR (solid) 2929, 2847, 1632, 1591, 1500, 1482, 1437, 1382; MS 309.3 (M+H)⁺.

5

Example 337 (2-Azepan-1-yl)-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-109): mp 269°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.50 (4H, br s), 1.76 (4H, br s), 2.25 (3H, s), 3.78 (4H, t), 6.55 (1H, br s), 7.03 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.50 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.92 (1H, s), 12.09 (1H, br s); IR (solid) 3427, 2963, 2927, 2909, 2872, 2850, 1623, 1595, 1586, 1568, 1504, 1486, 1468, 1386, 1427; MS 323.3 (M+H)⁺.

15 Example 338 [2-(4-(2-Hydroxyethylpiperidin-1-yl)-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-110): mp 175°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.08 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.57-1.83 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.85 (2H, t), 3.47 (2H, m), 4.38 (1H, t), 4.75 (2H, d), 6.45 (1H, br s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.32 (1H, d), 9.93 (1H, s), 12.12 (1H, br s); IR (solid) 3365, 3073, 2972, 2868, 1622, 1604, 1586, 1568, 1486, 1463, 1440, 1394; MS 353.2 (M+H)⁺.

25 Example 339 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-111): To a solution of (5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-(2-chloro-quinazolin-4-yl)-amine (118 mg, 0.41 mmol) in tert-butanol (3.0 mL) was added 4-methylpiperidine (0.49 mL, 4.1 mmol) and the reaction mixture heated at reflux overnight. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue dissolved in a mixture EtOH:water (1:3, 4 mL). Potassium carbonate (57mg, 0.41 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 2

WO 02/22605

PCT/US01/28793

hours. The resulting suspension was filtered, washed with water (x2), and rinsed with Et₂O (x2) to afford III-111 as a white solid (123mg, 85%): mp 190°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.66 (2H, s), 0.93 (5H, br s), 1.07 (2H, d), 1.66 (3H, s), 1.91 (1H, s), 2.85 (2H, t), 4.72 (2H, d), 6.33 (1H, s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.31 (1H, d), 9.95 (1H, s), 12.18 (1H, br s); IR (solid) 2925, 2852, 1622, 1590, 1581, 1558, 1494, 1481, 1453, 1435, 1394; MS 349.2 (M+H)⁺.

10

Example 340 [2-(1,4-Dioxo-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-112): mp 191°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.65 (4H, s), 2.26 (3H, s), 3.90 (4H, s), 3.93 (4H, s), 6.43 (1H, br s), 7.09 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.54 (1H, t), 8.35 (1H, d), 9.99 (1H, br s), 12.13 (1H, br s); IR (solid) 3069, 2964, 2927, 2868, 1618, 1581, 1568, 1540, 1495, 1481, 1435, 1390; MS 367.3 (M+H)⁺.

15

Example 341 [2-(4-Cyclopentylamino-piperidin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-113): mp 191°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.33 (2H, d), 1.65 (4H, s), 1.87 (2H, d), 2.20 (1H, s), 2.26 (3H, s), 2.49 (2H, s), 3.00 (2H, t), 3.36 (2H, s), 4.61 (2H, d), 6.45 (1H, br s), 7.07 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.52 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.94 (1H, br s), 12.12 (1H, br s); IR (solid) 3371, 2943, 1622, 1600, 1581, 1545, 1509, 1463, 1440, 1390; MS 378.2 (M+H)⁺.

25

Example 342 [2-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-114): mp 123°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.34 (2H, d), 1.80 (2H, d), 2.26 (3H, s), 3.24 (2H, t), 3.72 (1H, br s), 4.39 (2H, d), 4.70 (1H, d), 6.44 (1H, br s), 7.07 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.53

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(1H, t), 8.33 (1H, d), 9.94 (1H, br s), 12.11 (1H, br s);
 IR (solid) 3265, 3151, 2927, 2863, 1622, 1600, 1572,
 1540, 1504, 1476, 1440, 1390, 1349, 1066, 1098; MS 325.3
 (M+H)⁺.

5

Example 343 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-
 hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine

(III-115): mp 131°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.64 (2H, q), 0.93
 (2H, q), 1.68 (2H, d), 1.83-1.97 (3H, m), 3.20-3.45 (2H,
 10 m), 4.69 (2H, d), 5.11 (1H, s), 6.37 (1H, br s), 7.08
 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.31 (3H, t), 7.49 (2H, d), 7.53
 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.98 (1H, br s), 12.18 (1H, br s);
 IR (solid) 3362, 2952, 2934, 2911, 2870, 2825, 1618,
 1584, 1570, 1559, 1536, 1481, 1459, 1431, 1372, 1336,
 15 1213, 994; MS 427.6 (M+H)⁺.

Example 344 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(1,3-
 dihydro-isoindol-2-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-116):

Prepared according to Method E-I to afford an off-white
 20 solid, mp 237°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.79 (2H, s), 1.00
 (2H, d), 1.99 (1H, m), 4.92 (4H, d), 6.72 (1H, br s),
 7.13 (1H, t), 7.33 (2H, s), 7.30-7.48 (3H, m), 7.58 (1H,
 t), 8.40 (1H, d), 10.12 (1H, s), 12.17 (1H, s); IR
 (solid) 3449, 3318, 2850, 1623, 1595, 1577, 1541, 1509,
 25 1482, 1432, 1391, 1359, 1141, 1027, 877, 814; MS 369.4
 (M+H)⁺.

Example 345 (2-Azepan-1-yl)-quinazolin-4-yl)-(5-
 cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (III-117): mp 199-

30 200°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.60-0.70 (2H, m), 0.90-1.00
 (2H, m), 1.45-1.57 (4H, m), 1.70-1.85 (4H, m), 1.88-1.97
 (1H, m), 3.75-3.87 (4H, m), 6.42 (1H, s), 7.02 (1H, t),
 7.27 (1H, d), 7.49 (1H, t), 8.29 (1H, d), 9.91 (1H, s),
 12.19 (1H, br s); IR (solid) 2929, 1624, 1595, 1581,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

1563, 1542, 1498, 1482, 1440, 1426, 1397, 1356, 1305,
1000, 825, 754; MS 349.2 (M+H)⁺.

Example 346 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3,4-
5 dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-
118): mp 182-184°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.75 (2H, d), 1.02
(2H, d), 1.96 (1H, m), 2.89 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.94
(2H, s), 6.46 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.21 (4H, d), 7.37
(1H, d), 7.55 (1H, d), 8.36 (1H, d), 10.05 (1H, s), 12.23
10 (1H, br s); IR (solid) 1621, 1581, 1560, 1537, 1479,
1456, 1426, 1396, 1374, 1341, 1222; MS 383.3 (M+H)⁺.

Example 347 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2,3-
dihydro-indol-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-119): mp
15 150-153°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.74 (2H, d), 0.98 (2H, d),
1.96 (1H, m), 3.15 (2H, t), 4.25 (2H, t), 6.45 (1H, br
s), 6.88 (1H, t), 7.09 (1H, t), 7.20 (2H, m), 7.53 (1H,
d), 7.65 (1H, t), 8.43 (2H, br s), 10.09 (1H, s), 12.28
(1H, br s); IR (solid) 1621, 1588, 1577, 1564, 1537,
20 1487, 1455, 1425, 1386, 1259; MS 369.3 (M+H)⁺.

Example 348 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-
hydroxymethylpiperidin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-
120): mp 142°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.67 (2H, d), 0.96 (2H,
25 d), 1.10 (2H, q), 1.55-1.70 (3H, m), 1.91 (1H, m), 2.85
(2H, t), 3.28 (2H, s), 4.48 (1H, s), 4.76 (2H, d), 6.34
(1H, s), 7.06 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.31
(1H, d), 9.96 (1H, s), 12.19 (1H, s); IR (solid) 3363,
3000, 2927, 2854, 1618, 1604, 1573, 1536, 1509, 1477,
30 1436, 1395, 1354, 1314, 1241, 1186, 1091, 995, 941, 823;
MS 365.8 (M+H)⁺.

Example 349 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3,4-
dihydro-2H-quinolin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-

WO 02/22605

PCT/US01/28793

121): mp 137-145°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.55 (2H, d), 0.88 (2H, d), 1.78 (1H, m), 1.92 (2H, t), 2.75 (2H, t), 4.04 (2H, t), 6.20 (1H, br s), 6.97 (1H, t), 7.14 (1H, m), 7.19 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.61 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.43 (1H, d), 10.04 (1H, s), 12.21 (1H, br s); IR (solid) 1622, 1572, 1539, 1493, 1454, 1420, 1373, 1249; MS 383.3 (M+H)⁺.

Example 350 (5-Methoxycarbonyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(piperidine-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-122): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.7-1.8 (6H, m), δ 3.8 (4H, m), δ 3.9 (3H, s), δ 5.5 (1H, s), δ 7.15 (1H, t), δ 7.4 (1H, d), δ 7.6 (1H, t), δ 8.0 (1H, d). HPLC-Method B, (starting with 95% H₂O) R_t 7.4 min; MS (ES+) 353.24 (M+H).

Example 351 [5-(Piperidine-1-carbonyl)-2H-pyrazol-3-yl]-[2-(piperidine-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-123): HPLC-Method B, (starting with 95% H₂O:0.1% TFA) R_t 8.0 min; MS (ES+) 406.30, (ES-) 404.30.

Example 352 (5-Hydroxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(piperidin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-124): To a solution of III-122 (10.0 mg, 0.028 mmol) in THF (6 mL) at ambient temperature was slowly added a 1M solution of LiAlH₄ in THF (0.05 mL, 0.05 mmol). After 15 minutes the solution was quenched with water and 1N HCl. The product was extracted from the aqueous layer with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparatory HPLC to afford III-124 (4.0 mg, 44%). HPLC-Method B, (starting with 95% H₂O:0.1% TFA) R_t 6.1 min; MS (ES+) 325.13 (M+H), (ES-) 323.13 (M-H).

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 353 (5-Carbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(piperidin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-125): A solution of III-122 (1.5 g, 4.3 mmol) in 2.0 M NH₃/MeOH (100 mL) was heated at 110°C for 2 days. The dark brown reaction mixture was concentrated in vacuo to afford a viscous oil which was purified by column chromatography to yield 0.7 g (50%) of III-125. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD-d₃) δ 1.6 (4H, m), δ 1.7 (2H, m), δ 3.3 (1H, s), δ 3.8 (4H, m), δ 5.5 (1H, s), δ 7.15 (1H, t), δ 7.45 (1H, d), δ 7.55 (1H, t), δ 8.0 (1H, d); HPLC-Method B, (starting with 95% H₂O:0.1% TFA) R_t 5.9 min; MS (ES+) 338.13, (ES-) 336.15.

Example 354 (5-Carbamoyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-126): HPLC-Method B, (starting with 95% H₂O:0.1% TFA) R_t 6.4 min; MS (ES+) 352.19, (ES-) 350.20.

Example 355 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-(2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl)-amine (III-127): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, 1H), 10.3 (s, br, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.95 (br, 4H) ppm; MS (ES+) 378.24 (M+H); (ES-) 376.23 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.04 min.

Example 356 (2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl)-(5-trifluoromethyl-1H-indazol-3-yl)-amine (III-128): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.35 (dd, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.90 (s, br, 4H) ppm; MS (ES+) 410.24 (M+H); (ES-) 408.23 (M-H); HPLC-Method A, R_t 3.19 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 357 (7-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-129): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.6 (s, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (t, 2H), 7.22 (dd, 1H), 6.99 (td, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 356.20 (M+H); HPLC-Method A R_t 3.00 min.

Example 358 (5-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-130): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (s, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.28 (td, 1H) ppm. MS (ES+) 356.20 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.00 min.

Example 359 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-131): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 4H) ppm. MS (ES+): m/e= 374.17 (M+H); HPLC-Method A, R_t 3.07 min.

Example 360 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-132): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.06 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 11.04 (br. s, 1H), 12.97 (s, 1H); EI-MS 406.1 (M+1); HPLC-Method A, R_t 3.15 min.

Example 361 (2-Phenyl-quinazolin-4-yl)-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-amine (III-133): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.3 (s, br, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.86

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(t, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (t, 2H) ppm. MS (ES+) 339.11 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.63 min.

5 Example 362 [5-(3-Methoxy-phenyl)-6-oxo-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridazin-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-134): ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 8.65 (d, 1H), 8.17 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.64 (s, 3H) ppm. MS (ES+): m/e= 462.2 (M+H).

15 Example 363 (6-Oxo-5-phenyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridazin-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-135): ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 8.61 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.79 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 432.2 (M+H).

20 Example 364 [5-(4-Methoxy-phenyl)-6-oxo-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridazin-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-136): MS (ES+) 462.2 (M+H).

25 Example 365 [5-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-oxo-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridazin-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-137): ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 8.63 (d, 1H), 8.17 (m, 4H), 7.89 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.84 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 500.1 (M+H).

30 Example 366 [6-Oxo-5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridazin-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-138): ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 8.55 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.65 (m,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

3H), 7.45 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.75 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 500.2 (M+H).

5 Example 367 [6-Oxo-5-(4-Phenoxy-phenyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridazin-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-139): MS (ES+) 524.3 (M+H).

10 Example 368 [5-(4-Chloro-phenyl)-6-oxo-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridazin-3-yl]-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (III-140): MS (ES+) 466.2 (M+H).

Example 369 (2-imidazol-1-yl-quinazolin-4-yl)-(1H-indazol-3-yl)-amine (III-141): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.50 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 13.06 (s, 1H); EI-MS 328.1 (M+1); HPLC-Method A, R_t 2.93 min.

20 Example 370 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(2-methyl-imidazol-1-yl-quinazolin-4-yl)-amine (III-142): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.48 (s, 3H), 7.10 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (td, 1H), 8.72 (d, 1H), 11.15 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); EI-MS 342.1 (M+1); HPLC-Method A, R_t 3.06 min.

30 Example 371 (1H-Indazol-3-yl)-(2-piperidin-1-yl-quinazolin-4-yl)-amine (III-143): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.48 (m, 6H), 3.60 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.82 (br. s, 1H), 13.25 (s, 1H); EI-MS 345.1 (M+1); HPLC-Method A, R_t 3.03 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 372 (1*H*-Indazol-3-yl)-[2-(octahydro-quinolin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-144): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.6-1.9 (m, 13 H), 3.15 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 7.10 (t, 0.5H), 7.12 (t, 0.5H), 7.55 (m, 2H), 7.66 (d, 0.5 H), 7.69 (d, 0.5 H), 7.77 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.55 (d, 0.5 H), 8.59 (d, 0.5 H), 11.46 (s, 0.5 H), 11.54 (s, 0.5 H), 11.78 (s, 0.5 H), 11.84 (s, 0.5 H), 13.10 (s, 0.5 H), 13.12 (s, 0.5 H); EI-MS 399.3 (M+1); HPLC-Method A, R_t 3.37 min.

10

Example 373 (1*H*-Indazol-3-yl)-[2-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-quinazolin-4-yl]-amine (III-145): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.0 (m, 6H), 4.0 (m, 6H), 7.12 (t, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 11.69 (s, 1H), 13.16 (s, 1H); EI-MS 375.3 (M+1); HPLC-Method A, R_t 2.93 min.

15

Example 374 (5-Methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-amine (IV-1): mp 245-246°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.26 (3H, s), 6.32 (1H, br s), 7.07 (1H, br s), 7.48-7.54 (3H, m), 8.33-8.39 (3H, m), 9.87 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (solid) 1628, 1589, 1579, 1522, 1479, 1441, 1393, 1336; MS 252.2 (M+H)⁺.

20

Example 375 [6-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-2-phenyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amine (IV-3): A suspension of Fencloirim (4,6-dichloro-2-phenylpyrimidine) (0.1g, 0.44 mmol), 3-amino-5-methylpyrazole (0.045 g, 0.47 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.08 ml, 0.47 mmol) and sodium iodide (0.067 g, 0.44 mmol) in *n*-butanol (5 ml) were heated at 117 °C for 18 hours. The solvent was removed in vacuo and the crude product purified by flash chromatography (silica gel, 3:2 Petrol:EtOAc) to afford

30

WO 02/22605

PCT/US01/28793

0.037 g (29 % yield) of (6-Chloro-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine as a off-white solid. A suspension of the above pyrimidine (0.037 g, 0.13 mmol) and thioacetamidothiophenol (0.108 g, 0.64 mmol) in *tert*-butanol was heated at 85 °C under nitrogen for 2 days. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. The concentrate was dissolved in EtOAc, and washed with NaHCO₃ (sat, aq.). The organic layer is concentrated *in vacuo*, and the crude product by preparative HPLC. The residual disulfide that still remained in the mixture after HPLC may be removed by precipitation from EtOAc and filtration. The mother liquor was concentrated to afford IV-3 (7mg, 13 % yield) as an off-white solid: mp 235-236°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.7-7.59 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 8.25 (2H, m), 9.72, 10.26 and 11.93 (3 H, 3 x br s); IR (solid) 1669, 1585, 1551, 1492, 1392, 1372, 1312, 1289, 1259, 1174, 1102, 1089, 1027, 1015, 984; MS 417.3 (M+H)⁺.

Example 376 [2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-4): mp 215-216°C; ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.96 (3H, d), 1.16 (2H, m), 1.66 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t), 4.58 (2H, m), 4.78 (2H, exch.protons), 6.13 (2H, m), 7.83 (1H, d); IR (solid) 1593, 1550, 1489, 1436, 1331, 1246, 1231; MS 273.1 (M+H)⁺.

Example 377 [2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-5-nitropyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-5): mp 185-187°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.93 (3H, d), 1.06-1.18 (2H, m), 1.68-1.80 (3H, m), 2.26 (3H, s), 3.01-3.12 (2H, m), 4.63 (1H, d), 4.80 (1H, d), 6.39 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.41

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(1H, s), 12.36 (1H, s); IR (solid) 1589, 1517, 1479, 1446, 1346, 1317, 1246, 1222, 1055; MS 318.2 (M+H)⁺.

Example 378 [5-Amino-2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-

- 5 pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-6):
To a solution of IV-5 (48 mg, 0.151 mmol) in ethanol (2.0 mL) was added tin dichloride dihydrate (171 mg, 0.756 mmol) and the resulting mixture heated at reflux for 3 hours. The reaction was cooled to room temperature and
10 poured onto a mixture of 1M NaOH:dichloromethane:propanol (18:8:4mL) and stirred for 15 minutes. The layers were separated and the aqueous layer extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were concentrated in vacuo and the residue purified by flash
15 chromatography (silica gel, gradient dichloromethane:MeOH) to afford IV-6 as a grey solid (27mg, 63%): ¹H NMR (DMSO) δ 0.88-1.04 (5H, m), 1.55-1.62 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.36 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.37 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.40 (1H, s), 11.92
20 (1H, br s); MS 288.2 (M+H)⁺.

Example 379 [5-Amino-6-methyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-7):

- mp 172-175°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.90 (3H, d), 1.03 (2H, m),
25 1.52-1.62 (3H, m), 2.13 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.69 (2H, m), 3.92 (2H, br s), 4.44 (2H, d), 6.35 (1H, s), 8.41 (1H, s), 11.85 (1H, br s); IR (solid) 1612, 1589, 1489, 1446, 1317; MS 302.5 (M+H)⁺.

- 30 Example 380 [6-Methyl-2-(4-methyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-10): MS 342.34 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.334 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- Example 381 [2-(4-Chloro-phenyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-11): MS 352.11 (M+H); HPLC Method E, R_t 1.194 min.
- 5 Example 382 5-Furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-(6-methyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-amine (IV-12): MS 318.21 (M+H); HPLC-Method E, 1.192 min.
- Example 383 [6-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-13): MS 396.24 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.419 min.
- 10 Example 384 (5-Furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IV-14): MS 386.08 (M+H); HPLC-Method E 1.347 min.
- 15 Example 385 [2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-15): MS 376.18 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.181 min.
- 20 Example 386 [2-(2,3-Dihydro-bezo[1,4]dioxin-2-yl)-6-ethyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-16): MS 338.17 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.082 min.
- 25 Example 387 (6-Ethyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-17): MS 280.18 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.024 min.
- 30 Example 388 (6-Methyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-19): MS 328.51 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.192 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 389 [6-Ethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-20): MS 348.5 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.224 min.

5 Example 390 (5-Furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IV-21): MS 332.23 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.139 min.

Example 391 (6-Methoxymethyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-22): MS 296.31 (M+H); HPLC-Method E, R_t 0.971 min.

Example 392 (5,6-Dimethyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-23): MS 280.2 (M+H); HPLC-Method E, R_t 0.927 min.

Example 393 (6-Methyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-24): MS 266.18 (M+H); HPLC-Method E, R_t 0.925 min.

20 Example 394 [6-Ethyl-2-(4-methyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-25): MS 294.46 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.174 min.

25 Example 395 [2-(4-Chloro-phenyl)-6-ethyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-26): MS 314.42 (M+H); HPLC-Method E R_t 1.213 min.

Example 396 (5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)-(6-methyl-2-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-amine (IV-27): MS 280.45 (M+H); HPLC-Method E, R_t 1.135 min.

Example 397 (1H-Indazol-3-yl)-(6-methoxymethyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-amine (IV-28): ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ

WO 02/22605

PCT/US01/28793

3.57 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.23 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.52 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.63 (4H, m), 7.75 (1H, br), 8.13 (1H, J=5.5 Hz, br d), 8.44 (1H, J=5.7 Hz, br d), 10.6 (1H, br), 12.8 (1H, br s) ppm; HPLC-Method A, R_t 2.944 min; MS (FIA) 332.1 (M+H)⁺.

Example 398 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-pyridin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-amine (IV-29): ¹H NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.32 (2H, d), 8.70 (2H, d); MS 309.6 (M+H)⁺.

Example 399 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-amine (IV-30): mp 225°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.50-7.63 (3H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.54 (1H, d), 8.62 (1H, d), 9.20 (1H, s), 10.79 (1H, s), 12.38 (1H, br s); IR (solid) 2958, 2917, 2852, 1593, 1565, 1524, 1467, 1450; MS 303.2 (M+H)⁺.

Example 400 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine (IV-31):
To a solution of 4-chloro-2-phenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidine (J. Pharm. Belg., 29, 1974, 145-148) (109mg, 0.45 mmol) in THF (15 mL) was added 3-amino-5-methylpyrazole (48 mg, 0.5 mmol) and the resulting mixture heated at 65 °C overnight. The mixture was cooled to room temperature and the resulting suspension was filtered and washed with Et₂O. The solid was dissolved in a mixture EtOH:water and the pH adjusted to pH 7. The aqueous was extracted twice with ethyl acetate and the combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, DCM-MeOH gradient) to afford IV-31 as an off-white solid (69 mg, 50%): mp 234°C; ¹H NMR

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(DMSO) δ 2.14 (3H, s), 5.99 (1H, s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 8.60 (1H, d), 8.79 (1H, d), 12.82 (1H, br s); IR (solid) 2957, 2921, 2857, 1644, 1560, 1459, 1427; MS 303.2 (M+H)⁺.

5

Example 401 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-amine (IV-32): off-white solid, mp 232-233°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.70-0.85 (2H, m), 0.90-1.05 (2H, m), 1.05-2.07 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.50-7.75 (3H, m), 8.40-8.70 (4H, m), 9.20 (1H, s), 10.80 (1H, s), 12.41 (1H); IR (solid) 3178, 1601, 1573, 1532, 1484, 1452, 1409, 1367, 1328, 802, 781, 667; MS 329.2 (M+H)⁺.

10

Example 402 [2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-purin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IV-33): To a suspension of 2,4-dichloro-purine (2.0 g, 10.6 mmol) in anhydrous ethanol (10 mL) was added 5-methyl-1H-pyrazol-3-yl amine (2.05 g, 21.2 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48 h. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with ethanol, and dried under vacuum to afford 1.524 g (58% yield) of (2-chloro-purin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine which was used in the next step without further purification. To a solution of (2-chloro-purin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine (200 mg, 0.80 mmol) was added 4-methylpiperidine (4 mL, 8.01 mmol) and the reaction mixture heated at reflux overnight. The solvent was evaporated and the residue dissolved in a mixture EtOH:water (1:3, 4 mL). Potassium carbonate (57mg, 0.41 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The resulting suspension was filtered, washed with water (x2) and rinsed with Et₂O (x2) to afford IV-33 as a white solid (225mg, 90%): mp >300°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.91 (3H, d), 1.10 (2H, m), 1.65 (3H, m),

20

25

30

WO 02/22605

PCT/US01/28793

2.24 (3H, s), 2.84 (2H, m), 4.60 (2H, m), 6.40 (1H, s),
7.87 (1H, m), 9.37-9.59 (1H, m), 12.03-12.39 (2H, m); IR
(solid) 1651, 1612, 1574, 1484, 1446, 1327, 1317, 1255,
1203; MS 313.3 (M+H)⁺.

5

Example 403 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-
methypiperidin-1-yl)-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl]-amine
(IV-34): white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, m), 0.91-
0.96 (5H, m), 1.08 (2H, m), 1.58-1.64 (3H, m), 1.89 (1H,
10 m), 2.77 (2H, t), 4.57 (2H, d), 6.09 (1H, s), 6.38 (1H,
s), 7.33 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.65 (1H, s), 12.02 (1H,
br s); MS 338.3 (M+H)⁺.

Example 404 [6-Benzyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
15 pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-
amine (IV-35): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, 1H),
10.4 (s, br, 1H), 9.73 (s, 1H, TFA-OH), 8.00 (d, 2H),
7.64 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.41 (t, 1H),
7.31 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.35 (br, 2H),
20 3.74 (m, 2H), 3.17 (s, 2H) ppm. MS (ES⁺): m/e= 451.30
(M+H); HPLC-Method A, T_{ret} 2.96 min.

Example 405 (5-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-(2-phenyl-5,6,7,8-
tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine (IV-36):
25 Prepared from IV-35 (0.13 mmol) by treatment with an
equal weight of PG/C (10%) in 4.4% HCOOH in MeOH at room
temperature for 12 h. The mixture was filtered through
celite, the filtrate was evaporated, and crude product
was purified by HPLC to afford IV-36 as yellow solid in
30 35% yield. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H), 9.06
(s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28
(m, 3H), 7.22 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.72
(m, 2H) ppm. MS (ES⁺): m/e= 361.20 (M+H); HPLC-Method A,
T_{ret} 2.68 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Example 406 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(3-phenyl-isoquinolin-1-yl)-amine (V-1): To a solution of 1-chloro-3-phenylisoquinoline (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0.33g, 1.37 mmol) in DMF (anhydrous, 5 mL) was added 3-amino-5-methylpyrazole (0.27g, 2.74 mmol) and potassium carbonate (0.57g, 4.13 mmol) and the resulting mixture was heated at reflux for 6 hours. The reaction mixture was then cooled and solvent removed in vacuo. The residue was extracted twice with ethyl acetate and the combined organic layers washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, gradient DCM-MeOH) to afford V-1 as a colourless oil; ¹H NMR (MeOD) δ 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 (M+H)⁺.

Example 407 (1H-Indazol-3-yl)-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-isoquinoline-1-yl]-amine (V-2): A solution of 1-chloro-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-isoquinoline (100 mg, 0.326 mmol) and 1H-indazol-3-ylamine (86 mg, 0.651 mmol) in ethanol (3 mL) was heated at 160 C and the solvent evaporated with a stream of nitrogen. The remaining oil was then heated at 160 C for 18 hours under nitrogen. The resulting melt was dissolved in 5% methanol:dichloromethane (50 mL), washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (1 x 25 mL) then dried over magnesium sulfate. Purification by silica gel chromatography (25% to 50% hexane:ethyl acetate) afforded V-2 as a yellow solid (35 mg, 27%). ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 9.78 (br s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.9-7.85 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 1H),

WO 02/22605

PCT/US01/28793

7.28-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.76 (s, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 405.18 (M+H); HPLC-Method D R_t 2.74 min.

5 Example 408 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[3-(2-

trifluoromethyl-phenyl)-isoquinolin-1-yl]-amine (V-3):

Prepared from 5,7-difluoro-1H-indazol-3-ylamineto afford compound V-3 as a yellow solid (90 mg, 63%). ¹H NMR (500

MHz, d₆-DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 8.61 (d,

10 1H), 7.9 (d, 1H), 7.81-7.49 (m, 6H), 7.26-7.2 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 441.16 (M+H); HPLC-Method D, R_t 3.58 min.

Example 409 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenyl-

15 quinolin-4-yl)-amine (V-4): To a mixture of 4-chloro-2-phenylquinoline (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0.53g, 2.21 mmol) in diphenylether (5 mL) was added 3-amino-5-methylpyrazole (0.43g, 4.42 mmol) and the resulting mixture heated at 200°C overnight with stirring. The

20 reaction mixture was cooled to ambient temperature then petroleum ether (20 mL) was added and the resulting precipitate was isolated by filtration. The crude solid was purified by flash chromatography (SiO₂, gradient DCM-MeOH) to afford V-4 as a white solid: mp 242-244°C; ¹H NMR

25 (DMSO) δ 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 (solid): 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301.2 (M+H)⁺.

30 Example 410 (1H-Indazol-3-yl)-(2-phenyl-quinolin-4-yl)-

amine (V-5): ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 6H),

WO 02/22605

PCT/US01/28793

7.15-7.10 (m, 1H). LC-MS (ES+) m/e= 337.11 (M+H); HPLC-Method D, R_t 2.10 min.

Example 411 (2-Phenyl-quinolin-4-yl)-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-amine (V-6): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.6 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 338.11 (M+H); HPLC-Method A, HPLC-Method D, R_t 2.91 min.

Example 412 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinolin-4-yl]-amine (V-7): ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 12.68 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 405.15 (M+H); HPLC-Method D R_t 2.25 min.

Example 413 (5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinolin-4-yl]-amine (V-8): ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 13.31 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.70-8.67 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.85-7.66 (m, 7H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H). LC-MS (ES+) m/e= 441.18 (M+H); HPLC-Method D R_t 2.39 min.

Example 414 [2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinolin-4-yl]-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)-amine (V-9): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.6 (s, 1H), 11.6 (s, br, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.12 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 7.86 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 406.20 (M+H); HPLC-Method A R_t 2.91 min.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

- Example 415 (2-Phenyl-quinazolin-4-yl)-(2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (IX-154): off-white solid, mp 266-267°C; ¹H NMR (DMSO) δ 7.50-7.70 (4H, m), 7.85-8.00 (2H, m), 8.15-8.25 (2H, m), 8.37-8.45 (2H, m), 8.58 (1H, d), 13.90 (1H, br s); IR (solid) 3344, 3059, 1630, 1609, 1570, 1557, 1543, 1501, 1495, 1445, 1411, 1355, 1326, 1267, 1182, 1053, 1038, 760, 676, 667, 654; MS 289.2 (M+H)⁺.
- Example 416 (5-Methyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(2-phenyl-quinazolin-4-yl)-amine (IX-155): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.79 (m, 4H), 8.03 (m, 2H), 7.74 (m, 4H), 2.51 (s, 3H) ppm. MS (ES⁺): m/e = 303.08 (M+H); HPLC-Method A, R_t 2.64 min.
- Example 417 (2H-[1,2,4]Triazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IX-47): Pale yellow solid (52% yield). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, br, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.66 (t, 1H) ppm. MS (ES⁺): m/e = 357.13 (M+H); (ES⁻): m/e = 355.15 (M-H); HPLC-Method A, R_t 2.81 min.
- Example 418 (5-Methyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IX-38): Pale yellow solid (54% yield). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, br, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 2.28 (s, 3H) ppm. MS (ES⁺): m/e = 371.14 (M+H); (ES⁻): m/e = 369.18 (M-H); HPLC-Method A, R_t 2.89 min.
- Example 419 (5-Methylsulfanyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethylphenyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IX-156): Pale yellow solid (65% yield). ¹H NMR (500 MHz,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

DMSO-d₆) δ 8.56 (br, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 2.51 (s, 3H, buried by DMSO) ppm.
 MS (ES⁺): m/e= 403.12 (M+H); (ES⁻): m/e= 401.16 (M-H);
 HPLC-Method A, R_t 3.20 min.

5

Example 420 (1H-[1,2,4]Triazol-3-yl)-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-isoquinolin-1-yl]-amine (IX-175):

A solution of 1-chloro-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-isoquinoline (0.326 mmol) and 1H-[1,2,4]triazol-3-ylamine (0.651 mmol) in ethanol (3 mL) was heated at 160°C and the solvent evaporated with a stream of nitrogen. The remaining oil was then heated at 160°C for 18 hours under nitrogen. The resulting melt was dissolved in 5% methanol/dichloromethane (50 mL), washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (1 x 25 mL) then dried over magnesium sulfate. Purification by silica gel chromatography afforded IX-175 as a colorless oil (4% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.60-7.55 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 1H). LC-MS (ES⁺) 356.16 (M+H); HPLC-Method D, R_t 3.55 min.

Example 421 (2-Phenyl-quinolin-4-yl)-(1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (IX-176): Pale yellow solid (30% yield). ¹H

NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 13.82 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70-8.65 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H). LC-MS (ES⁺) m/e= 288.11 (M+H); HPLC-Method D, R_t 1.55 min.

30

Example 422 (1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-quinolin-4-yl]-amine (IX-177):

Pale yellow solid (46% yield). ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 13.70 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (s,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

1H), 8.30 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.80-7.68 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H). LC-MS (ESI+) m/e= 356.18 (M+H); HPLC-Method D, R_t 1.68 min.

- 5 Example 423 (1-H-Indazol-3-yl)-[5-methyl-6-morpholin-4-yl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (II-251): Colorless film; 2 % yield; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (m, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.41 (t, 2H), 7.14 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 1.24 (s, 3H) ppm;
- 10 HPLC-Method A R_t 3.26 min; MS (FIA) 455.1 (M+H).

BIOLOGICAL TESTING

- The activity of the compounds as protein kinase inhibitors may be assayed in vitro, in vivo or in a cell line. *In vitro* assays include assays that determine inhibition of either the phosphorylation activity or ATPase activity of the activated protein kinase. Alternate *in vitro* assays quantitate the ability of the inhibitor to bind to the protein kinase. Inhibitor binding may be measured by radiolabelling the inhibitor prior to binding, isolating the inhibitor/protein kinase complex and determining the amount of radiolabel bound. Alternatively, inhibitor binding may be determined by running a competition experiment where new inhibitors are incubated with the protein kinase bound to known radioligands.

BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 1

K_i DETERMINATION FOR THE INHIBITION OF GSK-3

- 30 Compounds were screened for their ability to inhibit GSK-3β (AA 1-420) activity using a standard coupled enzyme system (Fox et al. (1998) *Protein Sci.* 7, 2249). Reactions were carried out in a solution containing 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

300 μ M NADH, 1 mM DTT and 1.5% DMSO. Final substrate concentrations in the assay were 20 μ M ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) and 300 μ M peptide (HSSSPHQ(S₂H₂)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA).

5 Reactions were carried out at 30 °C and 20 nM GSK-3 β . Final concentrations of the components of the coupled enzyme system were 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 300 μ M NADH, 30 μ g/ml pyruvate kinase and 10 μ g/ml lactate dehydrogenase.

10 An assay stock buffer solution was prepared containing all of the reagents listed above with the exception of ATP and the test compound of interest. The assay stock buffer solution (175 μ l) was incubated in a 96 well plate with 5 μ l of the test compound of interest
 15 at final concentrations spanning 0.002 μ M to 30 μ M at 30 °C for 10 min. Typically, a 12 point titration was conducted by preparing serial dilutions (from 10 mM compound stocks) with DMSO of the test compounds in daughter plates. The reaction was initiated by the
 20 addition of 20 μ l of ATP (final concentration 20 μ M). Rates of reaction were obtained using a Molecular Devices Spectramax plate reader (Sunnyvale, CA) over 10 min at 30 °C. The K_i values were determined from the rate data as a function of inhibitor concentration.

25 The following compounds were shown to have K_i values less than 0.1 μ M for GSK-3: compounds II-1, II-105, II-33, II-34, II-36, II-39, II-38, II-39, II-40, II-41, II-42, II-46, II-57, II-59, II-60, II-61, II-62, II-63, II-64, II-66, II-67, II-69, II-70, II-53, II-71, II-
 30 99, II-73, II-74, II-75, II-76, II-77, II-7, II-8, II-9, II-10, II-24, II-19, II-78, II-54, II-79, II-80, II-81, II-82, II-83, II-84, II-56, II-86, II-20, II-25, II-26, II-85, II-21, II-27, II-28, II-87, II-88, II-29, II-11, II-12, II-30, II-31, II-13, II-14, II-15, II-16, II-17,

WO 02/22605

PCT/US01/28793

II-18, II-79, II-23, II-2, II-90, II-91, II-92, II-93,
 II-3, II-4, II-5, II-6, II-94, II-95, II-96, II-107, II-
 108, II-109, II-110, II-124, II-125, II-111, II-112, II-
 113, II-114, II-115, II-116, II-117, II-118, II-119, II-
 5 120, II-121, II-208, III-8, III-7, III-9, III-37, III-38,
 III-39, III-40, III-42, III-45, III-46, III-47, III-48,
 III-49, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56,
 III-57, III-58, III-59, III-60, III-61, III-62, III-63,
 III-30, III-65, III-66, III-67, III-70, III-73, III-31,
 10 III-75, III-76, III-77, III-33, III-34, III-106, III-108,
 III-109, III-111, III-35, III-116, III-117, III-118, III-
 119, III-120, III-121, III-127, III-128, III-141, III-
 130, III-131, IV-15, IV-16, IV-17, IV-20, IV-25, IV-26,
 IV-30, IV-34, V-3, and IX-47.

15 The following compounds were shown to have K_i
 values between 0.1 and 1.0 μM for GSK-3: compounds II-
 103, II-104, II-35, II-44, II-45, II-49, II-50, II-97,
 II-101, II-22, II-32, III-41, III-43, III-44, III-28,
 III-50, III-29, III-64, III-71, III-74, III-78, III-82,
 20 III-88, III-90, III-102, III-105, III-107, III-110, III-
 112, III-114, III-115, III-122, III-124, III-124, IV-1,
 III-1, III-138, III-140, III-142, III-129, III-132, III-
 134, III-135, III-136, IV-1, IV-10, IV-11, IV-12, IV-13,
 IV-14, IV-19, IV-21, IV-22, IV-23, IV-24, IV-3, IV-4, IV-
 25 6, IV-7, IV-8, IV-29, IV-31, IV-32, IV-33, IV-36, V-2, V-
 7, IX-38, IX-154, and IX-177.

The following compounds were shown to have K_i
 values between 1.0 and 20 μM for GSK-3: compounds II-43,
 II-65, II-48, II-47, II-51, II-68, II-52, II-72, II-100,
 30 II-98, II-89, III-68, III-81, III-83, III-91, III-94,
 III-95, III-96, III-97, III-98, III-99, III-100, III-101,
 III-103, III-123, III-137, III-139, III-143, III-145,
 III-146, V-4, V-8, IX-156, and IX-176.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 2K_r DETERMINATION FOR THE INHIBITION OF AURORA-2

Compounds were screened in the following manner for their ability to inhibit Aurora-2 using a standard coupled enzyme assay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249).

To an assay stock buffer solution containing 0.1M HEPES 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 300 mM NADH, 30 mg/ml pyruvate kinase, 10 mg/ml lactate dehydrogenase, 40 mM ATP, and 800 μM peptide (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) was added a DMSO solution of a compound of the present invention to a final concentration of 30 μM. The resulting mixture was incubated at 30 °C for 10 min. The reaction was initiated by the addition of 10 μL of Aurora-2 stock solution to give a final concentration of 70 nM in the assay. The rates of reaction were obtained by monitoring absorbance at 340 nm over a 5 minute read time at 30 °C using a BioRad Ultramark plate reader (Hercules, CA). The K_i values were determined from the rate data as a function of inhibitor concentration.

The following compounds were shown to have K_i values less than 0.1 μM for Aurora-2: compounds II-33, II-34, II-36, II-37, II-40, II-41, II-55, III-7, III-9, III-37, III-38, III-39, III-40, III-41, III-42, III-44, III-45, III-46, III-47, III-48, III-49, III-50, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-59, III-60, III-61, III-63, III-30, III-65, III-66, III-67, III-70, III-31, III-76, III-77, III-78, III-80, III-32, III-33, III-34, III-106, III-108, III-109, III-110, III-111, III-112, III-114, III-35, III-115, III-116, III-117, III-118, III-119, III-120, III-121, IV-7, IV-30, IV-32, and IV-34.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

The following compounds were shown to have K_i values between 0.1 and 1.0 μM for Aurora-2: compounds II-1, II-105, II-35, II-38, II-39, II-42, II-64, II-70, II-53, II-99, II-77, II-79, II-86, II-20, II-93, II-94, III-28, III-58, III-64, III-71, III-73, III-74, III-75, III-102, III-105, III-107, III-113, III-124, III-1, III-130, IV-1, IV-3, IV-4, IV-6, IV-29, IV-33, and V-4.

The following compounds were shown to have K_i values between 1.0 and 20 μM for Aurora-2: compounds II-103, II-104, II-57, II-59, II-61, II-63, II-67, II-69, II-75, II-76, II-10, II-19, II-78, II-54, II-80, II-82, II-21, II-90, II-91, II-96, II-107, III-68, III-79, III-82, III-101, III-103, III-127, III-141, III-129, III-132, IV-31, V-2, IX-47, IX-154, and IX-177.

15

BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 3

CDK-2 INHIBITION ASSAY

Compounds were screened in the following manner for their ability to inhibit CDK-2 using a standard coupled enzyme assay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249).

To an assay stock buffer solution containing 0.1M HEPES 7.5, 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 300 mM NADH, 30 mg/ml pyruvate kinase, 10 mg/ml lactate dehydrogenase, 100 mM ATP, and 100 μM peptide (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) was added a DMSO solution of a compound of the present invention to a final concentration of 30 μM . The resulting mixture was incubated at 30 $^\circ\text{C}$ for 10 min.

The reaction was initiated by the addition of 10 μL of CDK-2/Cyclin A stock solution to give a final concentration of 25 nM in the assay. The rates of reaction were obtained by monitoring absorbance at 340 nm over a 5-minute read time at 30 $^\circ\text{C}$ using a BioRad

30

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Ultramark plate reader (Hercules, CA). The K_i values were determined from the rate data as a function of inhibitor concentration.

5

BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 4

ERK INHIBITION ASSAY

Compounds were assayed for the inhibition of ERK2 by a spectrophotometric coupled-enzyme assay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249). In this assay, a fixed
10 concentration of activated ERK2 (10 nM) was incubated with various concentrations of the compound in DMSO (2.5 %) for 10 min. at 30°C in 0.1 M HEPES buffer, pH 7.5, containing 10 mM $MgCl_2$, 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 200 μ M NADH, 150 μ g/mL pyruvate kinase, 50 μ g/mL lactate
15 dehydrogenase, and 200 μ M erktide peptide. The reaction was initiated by the addition of 65 μ M ATP. The rate of decrease of absorbance at 340 nM was monitored. The IC_{50} was evaluated from the rate data as a function of inhibitor concentration.

20

The following compounds were shown to have a K_i value of $<1\mu$ M for ERK-2: III-109, III-111, III-115, III-117, III-118, III-120, and IV-4.

25

The following compounds were shown to have a K_i value of between 1μ M and 12μ M for ERK-2: III-63, III-40, and III-108.

BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 5

AKT INHIBITION ASSAY

Compounds were screened for their ability to
30 inhibit AKT using a standard coupled enzyme assay (Fox et al., *Protein Sci.*, (1998) 7, 2249). Assays were carried out in a mixture of 100 mM HEPES 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 25 mM NaCl, 1 mM DTT and 1.5% DMSO. Final substrate concentrations in the assay were 170 μ M ATP (Sigma

WO 02/22605

PCT/US01/28793

Chemicals) and 200 μ M peptide (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Assays were carried out at 30 °C and 45 nM AKT. Final concentrations of the components of the coupled enzyme system were 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 5 300 μ M NADH, 30 μ g/mL pyruvate kinase and 10 μ g/ml lactate dehydrogenase.

An assay stock buffer solution was prepared containing all of the reagents listed above, with the exception of AKT, DTT, and the test compound of interest. 10 56 μ l of the stock solution was placed in a 384 well plate followed by addition of 1 μ l of 2 mM DMSO stock containing the test compound (final compound concentration 30 μ M). The plate was preincubated for about 10 minutes at 30°C and the reaction initiated by 15 addition of 10 μ l of enzyme (final concentration 45 nM) and 1 mM DTT. Rates of reaction were obtained using a BioRad Ultramark plate reader (Hercules, CA) over a 5 minute read time at 30°C. Compounds showing greater than 50% inhibition versus standard wells containing the assay 20 mixture and DMSO without test compound were titrated to determine IC₅₀ values.

BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 6

SRC INHIBITION ASSAY

The compounds were evaluated as inhibitors of 25 human Src kinase using either a radioactivity-based assay or spectrophotometric assay.

Src Inhibition Assay A: Radioactivity-based Assay

The compounds were assayed as inhibitors of full length recombinant human Src kinase (from Upstate 30 Biotechnology, cat. no. 14-117) expressed and purified from baculo viral cells. Src kinase activity was monitored by following the incorporation of ³³P from ATP into the tyrosine of a random poly Glu-Tyr polymer substrate of composition, Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, cat. no.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

P-0275). The following were the final concentrations of the assay components: 0.05 M HEPES, pH 7.6, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.25 mg/ml BSA, 10 μM ATP (1-2 μCi ³³P-ATP per reaction), 5 mg/ml poly Glu-Tyr, and 1-2 units of recombinant human Src kinase. In a typical assay, all the reaction components with the exception of ATP were pre-mixed and aliquoted into assay plate wells. Inhibitors dissolved in DMSO were added to the wells to give a final DMSO concentration of 2.5%. The assay plate was incubated at 30 °C for 10 min before initiating the reaction with ³³P-ATP. After 20 min of reaction, the reactions were quenched with 150 μl of 10% trichloroacetic acid (TCA) containing 20 mM Na₃PO₄. The quenched samples were then transferred to a 96-well filter plate (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, cat no. 7700-3310) installed on a filter plate vacuum manifold. Filter plates were washed four times with 10% TCA containing 20 mM Na₃PO₄ and then 4 times with methanol. 200 μl of scintillation fluid was then added to each well. The plates were sealed and the amount of radioactivity associated with the filters was quantified on a TopCount scintillation counter. The radioactivity incorporated was plotted as a function of the inhibitor concentration. The data was fitted to a competitive inhibition kinetics model to get the K_i for the compound.

Src Inhibition Assay B: Spectrophotometric Assay

The ADP produced from ATP by the human recombinant Src kinase-catalyzed phosphorylation of poly Glu-Tyr substrate was quantified using a coupled enzyme assay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249). In this assay one molecule of NADH is oxidised to NAD for every molecule of ADP produced in the kinase reaction. The

WO 02/22605

PCT/US01/28793

disappearance of NADH can be conveniently followed at 340 nm.

The following were the final concentrations of the assay components: 0.025 M HEPES, pH 7.6, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.25 mg/ml poly Glu-Tyr, and 25 nM of recombinant human Src kinase. Final concentrations of the components of the coupled enzyme system were 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 200 μ M NADH, 30 μ g/ml pyruvate kinase and 10 μ g/ml lactate dehydrogenase.

10 In a typical assay, all the reaction components with the exception of ATP were pre-mixed and aliquoted into assay plate wells. Inhibitors dissolved in DMSO were added to the wells to give a final DMSO concentration of 2.5%. The assay plate was incubated at 30°C for 10 min
15 before initiating the reaction with 100 μ M ATP. The absorbance change at 340 nm with time, the rate of the reaction, was monitored on a molecular devices plate reader. The data of rate as a function of the inhibitor concentration was fitted to competitive inhibition
20 kinetics model to get the K_i for the compound.

The following compounds were shown to have a K_i value of <100nM on SRC: III-31, III-32, III-33, III-34, III-35, III-47, III-65, III-66, III-37, III-38, III-39, III-40, III-42, III-44, III-48, III-49, III-70, III-45,
25 III-78, III-76, and IV- 32.

The following compounds were shown to have a K_i value of between 100nM and 1 μ M for SRC: III-63, III-71, III-75, III-73, III-72, III-74, III-80, III-50, IV-30.

The following compounds were shown to have a K_i
30 value of between 1 μ M and 6 μ M for SRC: III-79, IV-1, and IV-31.

While we have hereinbefore presented a number of embodiments of this invention, it is apparent that our basic construction can be altered to provide other

WO 02/22605

PCT/US01/28793

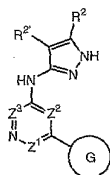
embodiments which utilize the compounds and methods of
this invention. Therefore, it will be appreciated that
the scope of this invention is to be defined by the
appended claims rather than by the specific embodiments
5 which have been represented by way of example.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

We claim:

1. A compound of formula VIII:



VIII

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z¹ is N or C-R³, Z² is N or CH, and Z³ is N or C-R⁴, provided that one of Z¹ and Z³ is nitrogen;

G is Ring C or Ring D;

Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring, wherein said Ring C has one or two ortho substituents independently selected from -R¹, any non-ortho carbon position on Ring C is optionally and independently substituted by -R⁵, and two adjacent substituents on Ring C are optionally taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, said fused ring being optionally substituted by halo, oxo, or -R⁶;

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is

WO 02/22605

PCT/US01/28793

substituted at any substitutable ring carbon by halo, oxo, or $-R^5$, and at any substitutable ring nitrogen by $-R^4$, provided that when Ring D is a six-membered aryl or heteroaryl ring, $-R^5$ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

R^1 is selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, phenyl, 5-6 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl ring, or C_{1-6} aliphatic group, said phenyl, heteroaryl, and heterocyclyl rings each optionally substituted by up to three groups independently selected from halo, oxo, or $-R^8$, said C_{1-6} aliphatic group optionally substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R^1 and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

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

T is a valence bond or a C_{1-4} alkylidene chain;

R^2 and $R^{2'}$ are independently selected from -R, $-T-W-R^6$, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable carbon on said fused ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by halo, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, or $-V-R^6$, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by R^4 ;

R^3 is selected from -R, -halo, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^7)_2$;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷, or two R⁴ on the same nitrogen are taken together to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

each R⁵ is independently selected from -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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂, or R⁵ and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

V is -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(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)CON(R⁶)-, or -CON(R⁶)-;

each R⁶ is independently selected from hydrogen, an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶ groups on the same nitrogen atom are taken together with

WO 02/22605

PCT/US01/28793

the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
 each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷ on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
 each R⁸ is independently selected from an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂, or -CO₂R⁶; and
 R⁹ is selected from -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 (optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂.

2. The compound according to claim 1, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

(a) Ring C is an optionally substituted ring selected from phenyl or pyridinyl, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is selected from a naphthyl, quinolinyl or isoquinolinyl ring, and R¹ is -halo, an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂, or -NH₂SO₂R⁶; or Ring D is an optionally substituted ring selected from a phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-

WO 02/22605

PCT/US01/28793

dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl ring;

(b) R^x is $T-R^3$ wherein T is a valence bond or a methylene; and

(c) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring.

3. The compound according to claim 2, wherein:

(a) Ring C is an optionally substituted ring selected from phenyl or pyridinyl, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is selected from a naphthyl, quinolinyl or isoquinolinyl ring, and R^1 is -halo, an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, phenyl, $-COR^6$, $-OR^6$, $-CN$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, or $-NHSO_2R^6$; or Ring D is an optionally substituted ring selected from a phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thienyl, azepanyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl ring;

(b) R^x is $T-R^3$ wherein T is a valence bond or a methylene; and

(c) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a

WO 02/22605

PCT/US01/28793

substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring.

4. The compound according to claim 2, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

(a) Ring C is an optionally substituted ring selected from phenyl or pyridinyl, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R^1 is -halo, a C_{1-6} haloaliphatic group, a C_{1-6} aliphatic group, phenyl, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

(b) R^x is T- R^3 wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is CN, -R or -OR;

(c) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, or a C_{1-6} aliphatic group, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring; and

(d) each R^5 is independently selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, or $-N(R^4)SO_2R$.

5. The compound according to claim 4, wherein:

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(a) Ring C is an optionally substituted ring selected from phenyl or pyridinyl, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R^1 is -halo, a C_{1-6} haloaliphatic group, a C_{1-6} aliphatic group, phenyl, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

(b) R^x is T- R^3 wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is CN, -R or -OR;

(c) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, or a C_{1-6} aliphatic group, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring; and

(d) each R^5 is independently selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R^4)₂, an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R^4), -N(R^4)COR, -SO₂N(R^4)₂, or -N(R^4)SO₂R.

6. The compound according to claim 4, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

(a) R^x is T- R^3 wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is -R or -OR wherein R is an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring;

WO 02/22605

PCT/US01/28793

(b) Ring C is an optionally substituted ring selected from phenyl or pyridinyl, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R^1 is -halo, a C_{1-4} aliphatic group optionally substituted with halogen, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

(c) R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring optionally substituted with -halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, -CN, $-SO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-C(O)NH_2$, or $-CO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, wherein the $(C_{1-4} \text{ alkyl})$ is a straight, branched, or cyclic alkyl group;

(d) each R^3 is independently selected from -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ aliphatic})$, $-N(C_{1-4} \text{ aliphatic})_2$, $-O(C_{1-4} \text{ aliphatic})$, $C_{1-4} \text{ aliphatic}$, and $-CO_2(C_{1-4} \text{ aliphatic})$; and

(e) R^3 is R, OR, or $N(R^4)_2$.

7. The compound according to claim 6, wherein:

(a) R^2 is $T-R^3$ wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is -R or -OR wherein R is an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring;

(b) Ring C is an optionally substituted ring selected from phenyl or pyridinyl, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring

WO 02/22605

PCT/US01/28793

system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring, and R¹ is -halo, a C₁₋₄ aliphatic group optionally substituted with halogen, or -CN; or Ring D is an optionally substituted ring selected from phenyl, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, or naphthyl;

(c) R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring optionally substituted with -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), -C(O)NH₂, or -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group;

(d) each R⁵ is independently selected from -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄ aliphatic), -N(C₁₋₄ aliphatic)₂, -O(C₁₋₄ aliphatic), C₁₋₄ aliphatic, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic); and

(e) R⁶ is R, OR, or N(R⁴)₂.

8. The compound according to claim 1, wherein said compound is selected from Table 7.

9. A composition comprising a compound according to any of claims 1-8 and a pharmaceutically acceptable carrier.

10. The composition according to claim 9 further comprising a second therapeutic agent.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

11. A method of inhibiting GSK-3 or Aurora activity in a patient comprising the step of administering to said patient a therapeutically effective amount of the composition according to claim 9.

12. The method according to claim 11, wherein said method inhibits GSK-3 activity in a patient.

13. A method of inhibiting GSK-3 or Aurora activity in a biological sample comprising contacting said biological sample with the compound according to claim 1.

14. A method of treating a disease that is alleviated by treatment with an GSK-3 inhibitor, said method comprising the step of administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of the composition according to claim 9.

15. The method according to claim 14 further comprising the step of administering to said patient a second therapeutic agent.

16. The method according to claim 14, wherein said disease is diabetes.

17. The method according to claim 14, wherein said disease is Alzheimer's disease.

18. The method according to claim 14, wherein said disease is schizophrenia.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

19. A method of enhancing glycogen synthesis in a patient in need thereof, which method comprises the step of administering to said patient a therapeutically effective amount of the composition according to claim 9.

20. A method of lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises the step of administering to said patient a therapeutically effective amount of the composition according to claim 9.

21. A method of inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein in a patient in need thereof, which method comprises the step of administering to said patient a therapeutically effective amount of the composition according to claim 9.

22. A method of inhibiting the phosphorylation of β -catenin in a patient in need thereof, which method comprises the step of administering to said patient a therapeutically effective amount of the composition according to claim 9.

23. A method of treating a disease that is alleviated by treatment with an aurora inhibitor, which method comprises the step of administering to said patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of the composition according to claim 9.

24. The method according to claim 23, further comprising the step of administering to said patient a second therapeutic agent.

WO 02/22605

PCT/US01/28793

25. The method according to claim 23 wherein said disease is cancer.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/JP 01/28793
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D403/12 C07D401/14 C07D409/14 A61K31/497 A61K31/53 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 21955 A (PASQUET GEORGES ;HENNEQUIN LAURENT FRANCOIS AND (FR); ZENECA PHARM) 20 April 2000 (2000-04-20) examples 16-20	1,16,23,25
A	WO 00 39101 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENEGA UK LT) 6 July 2000 (2000-07-06) example 50	1,23,25
A	WO 95 15758 A (HSU CHIN YI JENNY ;ZILBERSTEIN ASHER (US); JOHNSON SUSAN E (US); M) 15 June 1995 (1995-06-15) page 15, line 22	1,23,25
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 November 2001		Date of mailing of the international search report 10/12/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized Officer De Jong, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PCT/JP 01/28793	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0021955	A	20-04-2000	AU	6112899 A	01-05-2000
			BR	9914326 A	26-06-2001
			CN	1322202 T	14-11-2001
			EP	1119567 A1	01-08-2001
			WO	0021955 A1	20-04-2000
			NO	20011739 A	07-06-2001
WO 0039101	A	06-07-2000	AU	1874300 A	31-07-2000
			BR	9916590 A	23-10-2001
			EP	1140860 A1	10-10-2001
			WO	0039101 A1	06-07-2000
			NO	20013038 A	22-08-2001
WO 9515758	A	15-06-1995	US	5480883 A	02-01-1996
			US	5710158 A	20-01-1998
			AU	1305095 A	27-06-1995
			EP	0871448 A1	21-10-1998
			SG	54172 A1	16-11-1998
			WO	9515758 A1	15-06-1995
			US	5795889 A	18-08-1998
			US	5646153 A	08-07-1997
			US	5721237 A	24-02-1998
			US	5714493 A	03-02-1998
			US	6057320 A	02-05-2000
			US	RE36256 E	20-07-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/08	A 6 1 P 3/08	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 403/14	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 6 Z
C 0 7 D 473/16	C 0 7 D 471/04	1 1 7 N
C 0 7 D 487/04	C 0 7 D 471/04	1 1 7 Z
C 0 7 D 491/113	C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z
C 0 7 D 495/04	C 0 7 D 473/16	
	C 0 7 D 487/04	1 4 0
	C 0 7 D 487/04	1 4 1
	C 0 7 D 491/113	
	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,R O,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 グレック, ジュリアン エム. シー.

イギリス国 エスエヌ6 8エルエス ウィルトシャー, アッシュベリー, チャペル ロード, マナー ファーム 8

(72)発明者 シャリアー, ジャンーダミアン

イギリス国 シープイ47 2キュービー オックスフォードシャー, ビショップス イチントン, サザム, ステーション ロード, コテージ ウィング, パーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド

(72)発明者 ネグテル, ロナルド

イギリス国 オーエックス1エックス1イーイー オックスフォードシャー, アビンドム, バス ストリート, バス コート 3

(72)発明者 ベビントン, デビッド

イギリス国 アール6 1 4 1 キューエイ バークシャー, ニューベリー, リンデン クローズ 6

(72)発明者 デビース, ロバート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, オリент アベニュー 6 5

(72)発明者 リ, パン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, ミスティック ビュー テ

ラス 15

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA04 BB04 BB05 BB07 CC08 CC17 DD10 EE01 EE04
FF01 GG01 GG03 GG04 HH04
4C063 AA01 AA03 BB09 CC29 CC54 CC75 CC92 DD12 DD22 DD31
EE01
4C065 AA04 AA05 BB05 BB11 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK02
LL07 PP09
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 HH17 JJ05 LL01
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA161 ZA181 ZB261 ZC202 ZC351
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC45 BC46 BC50 BC73 CB05 CB09
CB22 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA16
ZA18 ZB26 ZC20 ZC35